

Hartmut Rokos und Wolfgang Pfeleiderer\*)

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XXVI<sup>1)</sup>

## Eine neue Synthese für 5-Nitro-4-glykosylamino-pyrimidine<sup>2)</sup>

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart und dem Fachbereich Chemie der Universität Konstanz

(Eingegangen am 21. Oktober 1970)



Die Schmelzkondensation verschiedener 5-Nitro-4-amino-pyrimidine (**1–4**, **33**, **36**) mit voll-acylierter D-Ribose und D-Glucose sowie mit acylierten Methylglykosiden der D-Ribofuranose, 2-Desoxy-D-ribofuranose und L-Arabinofuranose zu den entsprechenden 5-Nitro-4-acylglykosylamino-pyrimidinen (**9–19** und andere) wird beschrieben. Meist werden beide Anomere gebildet, die durch präparative Schichtchromatographie isoliert und mit Hilfe von UV-, NMR- und ORD-Spektren charakterisiert werden. Die Schmelzkondensation verläuft bei den angewandten Bedingungen unter thermodynamischer Steuerung. Im Falle der Ribofuranoside sind die  $\alpha$ -Verbindungen stabiler als die  $\beta$ -Anomeren. Der Einfluß verschiedener Katalysatoren und Reaktionsbedingungen auf Ausbeute und Anomerenverhältnis wird untersucht.

Studies in the Pyrimidine Series, XXVI<sup>1)</sup>

### A New Synthesis of 4-(Glycosylamino)-5-nitropyrimidines<sup>2)</sup>

Fusion of some 4-amino-5-nitropyrimidines (**1–4**, **33**, **36**) with acylated D-ribose, D-glucose or acylated methylglycosides of D-ribofuranose, 2-deoxy-D-ribofuranose or L-arabinofuranose with an acidic catalyst produced the corresponding 5-nitro-4-(acylglycosylamino)pyrimidines (**9–19** and others). In most cases both anomers were formed, which could be separated by preparative layer chromatography. The structure and configuration of the anomers were determined by u. v., n. m. r., and o. r. d. spectra. In the case of the ribofuranosides the thermodynamically more stable  $\alpha$ -anomers were formed in larger amounts than the  $\beta$ -compounds. The influence of various catalysts and reaction conditions on the yield and the anomeric ratio was investigated.



In einer früheren Arbeit<sup>3)</sup> haben wir gezeigt, daß sich 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine mit 1-Amino-1-desoxy-hexopyranosen glatt in die entsprechenden 5-Nitro-4-glykosylaminoderivate umwandeln lassen und diese Produkte wertvolle Ausgangssubstanzen für die Synthese heterocyclischer Nucleoside darstellen. Die Übertragung dieser Darstellungsmethode auf die Pentosereihe blieb bislang ohne Erfolg, da sich die 1-Amino-2.3.5-tri-O-benzoyl-1-desoxy-D-ribofuranose unter den anzuwendenden Reaktionsbedingungen als zu instabil erwies.

\*) Neue Anschrift: Fachbereich Chemie, Univ. Konstanz.

<sup>1)</sup> XXV. Mittel.: W. Pfeleiderer und F. E. Kempter, Chem. Ber. **103**, 908 (1970).

<sup>2)</sup> Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit wurden von H. Rokos auf dem IV. Internationalen Pteridin-Symposium 1969 in Toba/Japan vorgetragen.

<sup>3)</sup> W. Pfeleiderer und E. Bühler, Chem. Ber. **99**, 3022 (1966).

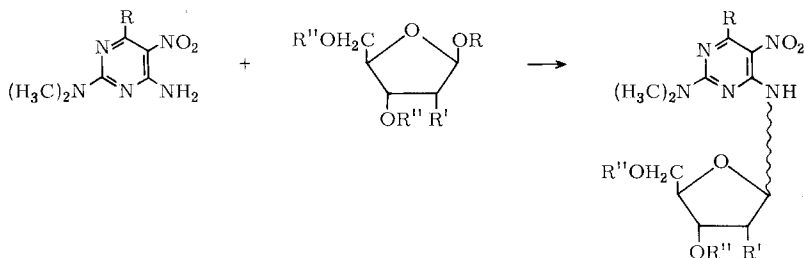
Eine neue Möglichkeit zur allgemeinen Synthese von 5-Nitro-4-pentosylamino-pyrimidinen sahen wir dann in der Anwendung der Schmelzkondensationsreaktion auf 5-Nitro-4-amino-pyrimidine. Diese Glykosidierungsmethode, bei der Aglykon und vollacylierter Zucker unter saurer Katalyse zusammengeschmolzen werden, wurde 1933 von *Helferich*<sup>4)</sup> zur Synthese von Phenolglykosiden<sup>5)</sup> eingeführt und 1960 von *Sato*, *Shimadate* und *Ishido*<sup>6)</sup> erstmals auf die heterocyclische Reihe übertragen.

Mit Hilfe dieses Verfahrens konnte nicht nur eine Verbesserung der Synthese vieler Purin-nucleoside<sup>6-20)</sup> erzielt werden, sondern es erwies sich auch als sehr geeignet zur Darstellung von Pyrimidin-<sup>21,22)</sup>, Imidazol-<sup>23)</sup>, 2'-Desoxy-purin-<sup>24,25)</sup> und 2'-Desoxy-benzimidazol-nucleosiden<sup>26)</sup> sowie für Arylglukosylamine<sup>12,27,28)</sup>. Die Schmelzkondensation ohne Katalysator wurde ebenfalls untersucht<sup>29-31)</sup>, und mit Pyridinium-triacetyl-D-ribofuranose-5-phosphat konnten direkt Nucleotide<sup>32)</sup> erhalten werden. Ferner wurde kürzlich auch die Ribosidierung der 6-Aminogruppe des Adenosins mit dieser Methode beschrieben<sup>33)</sup>.

Für unsere eigenen Untersuchungen wählten wir zunächst das 5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (**1**) als Aglykon, da es aufgrund seiner hohen

- 4) *B. Helferich* und *E. Schmitz-Hillebrecht*, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 378 (1933).
- 5) *J. Conchie*, *G. A. Levvy* und *C. A. Marsh*, Advances Carbohydrate Chem. **12**, 1571 (1957).
- 6) *T. Sato*, *T. Shimadate* und *Y. Ishido*, Nippon Kagaku Zassi **81**, 1440; 1442 (1960); C. A. **56**, 11692 (1962).
- 7) *T. Shimadate*, *Y. Ishido* und *T. Sato*, Nippon Kagaku Zassi **82**, 938 (1961); C. A. **57**, 15216 (1962).
- 8) *T. Shimadate*, Nippon Kagaku Zassi **82**, 1268; 1270 (1961); C. A. **57**, 16726 (1962).
- 9) *Y. Ishido* und *T. Sato*, Bull. chem. Soc. Japan **34**, 1347 (1961).
- 10) *K. Onodera* und *H. Fukumi*, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **27**, 864 (1963).
- 11) *W. W. Lee*, *A. P. Martinez*, *G. L. Tong* und *L. Goodman*, Chem. and Ind. **1963**, 2007.
- 12) *K. Onodera*, *S. Hirano* und *H. Fukumi*, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **28**, 173 (1964).
- 13) *Y. Ishido*, *A. Hosono*, *S. Isome*, *A. Maruyama* und *T. Sato*, Bull. chem. Soc. Japan **37**, 1389 (1964).
- 14) *L. Pichat*, *P. Dufay* und *Y. Lamorre*, C. R. Acad. sci. Paris **259**, 2453 (1964).
- 15) *Y. Ishido*, *Y. Kikuchi* und *T. Sato*, Nippon Kagaku Zassi **86**, 240 (1965); C. A. **63**, 14963 (1965).
- 16) *K. Onodera*, *S. Hirano*, *H. Fukumi* und *F. Masuda*, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **1**, 254 (1965).
- 17) *Y. Ishido*, *A. Hosono*, *K. Fuji*, *Y. Kikuchi* und *T. Sato*, Nippon Kagaku Zassi **87**, 752 (1966); C. A. **65**, 17034 (1966).
- 18) *K. Imai*, *A. Nohara* und *M. Honjo*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **14**, 1377 (1966).
- 19) *Y. H. Pan*, *R. K. Robins* und *L. B. Townsend*, J. heterocycl. Chem. **4**, 246 (1967).
- 20) *H. Iwamura* und *T. Hashizume*, J. org. Chemistry **33**, 1796 (1968).
- 21) *K. Onodera* und *H. Fukumi*, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **27**, 526 (1963).
- 22) *W. Pfeleiderer* und *R. K. Robins*, Chem. Ber. **98**, 1511 (1965).
- 23) *R. J. Rousseau*, *R. K. Robins* und *L. B. Townsend*, J. heterocycl. Chem. **4**, 311 (1967).
- 24) *M. J. Robins*, *W. A. Bowles* und *R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1251 (1964).
- 25) *M. J. Robins* und *R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4934 (1965).
- 26) *L. P. Whittle* und *R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4940 (1965).
- 27) *Y. Inouye* und *I. Karasawa*, Nippon Nōgei Kagaku Kaishi **33**, 794 (1959), C. A. **62**, 9220 (1965).
- 28) *I. Karasawa* und *R. Onishi*, Nippon Nōgei Kagaku Kaishi **35**, 704; 920 (1961); C. A. **62**, 10503 (1965).
- 29) *Y. Ishido*, *T. Matsuba*, *A. Hosono*, *K. Fuji*, *H. Tanaka*, *K. Iwabuchi*, *S. Isome*, *A. Maruyama*, *Y. Kikuchi* und *T. Sato*, Bull. chem. Soc. Japan **38**, 2019 (1965).
- 30) *Y. Ishido*, *H. Tanaka*, *K. Iwabuchi* und *T. Sato*, Nippon Kagaku Zassi **87**, 1113 (1966); C. A. **66**, 105129 (1967).
- 31) *Y. Ishido*, *T. Matsuba*, *A. Hosono*, *K. Fuji*, *H. Tanaka* und *K. Iwabuchi*, Bull. chem. Soc. Japan **40**, 1017 (1967).
- 32) *H. Nomura*, *I. Suhara* und *N. Uno*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **15**, 1258 (1967).
- 33) *P. C. Jain* und *N. Anand*, Indian J. Chem. **6**, 616 (1968).

Methylsubstitution einen relativ tiefen Schmelzpunkt besitzt und auch eine gewisse Löslichkeit im geschmolzenen Zucker — eine Voraussetzung für den erfolgreichen Verlauf der Glykosidierungsreaktion<sup>15,22)</sup> — erwarten läßt. Darüber hinaus gewährt die 2-Dimethylaminogruppe Schutz vor einer Quartärisierung an den beiden Ringstickstoffatomen. Als Zuckerkomponente für die Darstellung der Ribofuranoside erschien uns die 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -ribofuranose (**5**)<sup>34)</sup> vorteilhafter als das entsprechende 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetylderivat **6**<sup>35)</sup>, da erstere einfacher herzustellen ist, in der Schmelze ein besseres Lösungsvermögen für Pyrimidine aufweisen sollte und aufgrund der Benzoylgruppen im UV längerwellig absorbiert. Dadurch ließ sich **5** auf Chromatogrammen, vor allem bei Verwendung von Kieselgel mit Fluoreszenzindikator, mit Hilfe von UV-Licht der Wellenlänge 254 m $\mu$  einfach lokalisieren.



	R
<b>1</b>	OCH <sub>3</sub>
<b>2</b>	H
<b>3</b>	Cl
<b>4</b>	OH

	R	R'	R''
<b>5</b>	Ac	OBz	Bz
<b>6</b>	Ac	OAc	Ac
<b>7</b>	CH <sub>3</sub> ( $\alpha, \beta$ )	OBz	Bz
<b>8</b>	CH <sub>3</sub> ( $\alpha, \beta$ )	H	Bz

		R	R'	R''
<b>9</b>	$\alpha$	OCH <sub>3</sub>	OBz	Bz
<b>10</b>	$\beta$	OCH <sub>3</sub>	OBz	Bz
<b>11</b>	$\alpha$	OCH <sub>3</sub>	OAc	Ac
<b>12</b>	$\beta$	OCH <sub>3</sub>	OAc	Ac
<b>13</b>	$\alpha$	OCH <sub>3</sub>	H	Bz
<b>14</b>	$\beta$	OCH <sub>3</sub>	H	Bz
<b>15</b>	$\alpha$	H	OBz	Bz
<b>16</b>	$\beta$	H	OBz	Bz
<b>17</b>	$\alpha + \beta$	Cl	OBz	Bz
<b>18</b>	$\alpha$	OH	OBz	Bz
<b>19</b>	$\alpha$	OCH <sub>3</sub>	OH	H

Bei ersten Versuchen wurde **1** mit **5** bei Temp. um 150° in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zusammengeschmolzen. Nach einstündigem Erhitzen unter Anlegen eines leichten Vakuums (50–80 Torr) resultierte eine braunschwarze Schmelze, deren Auftrennung in die einzelnen Komponenten durch Dickschichtchromatographie an Kieselgel gelang. Neben nicht umgesetzter Ausgangssubstanz und Zuckelumwandlungsprodukten traten zwei neue Substanzen auf, welche die beiden gesuchten Anomeren **9** und **10** darstellten. Wie spätere Untersuchungen zur Konfigurationsbestimmung und Strukturzuordnung ergaben, erwiesen sich dann die  $\alpha$ -Glykoside jeweils als die chromatographisch weiter laufenden Komponenten.

<sup>34)</sup> E. F. Recondo und H. Rinderknecht, Helv. chim. Acta **42**, 1171 (1959).

<sup>35)</sup> H. Zinner, Chem. Ber. **86**, 817 (1953).

In Reihenversuchen wurden die besten Reaktionsbedingungen für diese Schmelzkondensation ermittelt und gleichzeitig ihr Einfluß auf das Anomerenverhältnis untersucht (Tab. 1).

Tab. 1. Schmelzkondensation zwischen 5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (**1**) (1 mMol) und 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -*D*-ribofuranose (**5**) (1.2 mMol) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -*D*-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (**9** + **10**)

Katalysator	Menge mMol	Reakt.-Temp.	Reakt.-Zeit (Min.)	Spez. Reakt.-Bedingungen	Ausb. %	Anomerenverhältnis $\alpha$ : $\beta$ (9:10)
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	0.30	160°	60	Vakuum	15	—
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	0.23	160°	60	Normaldruck	50	2.0:1
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	0.01	160°	600	Stickstoff	25	2.8:1
konz. Schwefelsäure	0.15	190°	6	Stickstoff	64	2.2:1
Bis( <i>p</i> -nitro-phenyl)-hydrogenphosphat	0.16	160°	60	Vakuum	28	2.1:1
Zinkchlorid	0.35	160°	60	Vakuum	37	2.1:1
Zinkchlorid	0.29	160°	15	Normaldruck	56	2.4:1
Zinkchlorid	0.29	160°	120	Normaldruck	50	2.3:1
Zinkchlorid	0.13	160°	50	Normaldruck	50	2.2:1
Zinkchlorid	0.59	160°	50	Normaldruck	60	2.2:1
Zinkchlorid	1.38	160°	50	Normaldruck	18	2.2:1
Zinkchlorid	0.37	160°	30	0.01 Mol Ansatz Stickstoff	60	2.2:1
Zinn(II)-chlorid	0.20	160°	60	Vakuum	36	3.8:1
Zinn(IV)-chlorid krist.	0.14	160°	60	Vakuum	53	3.0:1
Zinn(IV)-chlorid rauch.	0.38	160°	60	Vakuum	46	2.3:1
Antimon(III)-chlorid	0.24	160°	60	Vakuum	47	3.0:1
Antimon(V)-chlorid	0.35	160°	60	Vakuum	22	2.8:1

Vakuum = 50–100 Torr.

Als Katalysatoren wurden anorganische und organische Säuren, Phosphorsäureester, Lewis-Säuren und Salze, wie Lithiumchlorid und primäres sowie sekundäres Kaliumhydrogenphosphat, in Mengen von 0.2–0.3 mMol eingesetzt. Tab. 1 läßt erkennen, daß neben der Ausbeute auch das Anomerenverhältnis von  $\alpha$ / $\beta$ -Ribosid vom Katalysator abhängt. Unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen variiert es zwischen 2:1 mit *p*-Toluolsulfonsäure und 3.8:1 mit Zinn(II)-chlorid. Ferner nahm bei *p*-Toluolsulfonsäure ohne Vakuum die Ausbeute zu.

Zur Untersuchung der Zeitabhängigkeit wurde in Gegenwart von 0.3 mMol Zinkchlorid bei 160° kondensiert. Die Ausbeute zeigte hier bei 50 Min. ein Maximum, während sich das Anomerenverhältnis zwischen 15 und 120 Min. praktisch nicht änderte. Auch konzentrierte Schwefelsäure erwies sich als ein ausgezeichneter Katalysator, jedoch muß man zur Erzielung einer hohen Ausbeute darauf achten, daß die Reaktionszeit drastisch gekürzt (6 Min.) und die Reaktionstemp. relativ hoch (190°) gewählt wird. Ansonsten wurde festgestellt, daß ein Temperaturbereich um 160° die günstigsten Verhältnisse schafft, da bei zu tiefen Temp. die Reaktionsgeschwindigkeit zu langsam ist und bei zu starker Überhitzung große Ausbeuteverluste infolge Verkohlungen auftreten. Um schließlich auch Aussagen über den Einfluß der Katalysatormenge auf die Reaktion machen zu können, wurde mit steigendem Zusatz an Zinkchlorid jeweils bei 160° 50 Min. kondensiert. Mit 0.13 mMol ZnCl<sub>2</sub> wurden dabei 50%, mit 0.59 mMol 60% und mit 1.38 mMol nur noch 18% Anomerenmisch erhalten. In allen Fällen überwog stets das  $\alpha$ -Anomere, und dünnschichtchromatographisch ließ

sich keine Verschiebung im Anomerenverhältnis feststellen. Ein Ansatz mit wirklich katalytischen Mengen (0.01 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure mußte 10 Stdn. auf 160° erhitzt werden, um wenigstens 25% Ausbeute zu erzielen. Bei größeren Ansätzen (z. B. 0.03 Mol **1** und 0.033 Mol **5**) wurde die Schmelze magnetisch gerührt, was weniger Katalysator und kürzere Reaktionszeiten (30–40 Min.) erforderlich machte.

Die Auftrennung dieses Reaktionsgemisches durch präparative Schichtchromatographie lieferte 32%  $\alpha$ -Ribosid (**9**), 14%  $\beta$ -Anomeres (**10**) und 6% Anomeregemisch, so daß eine Gesamtausbeute von 52% resultierte.

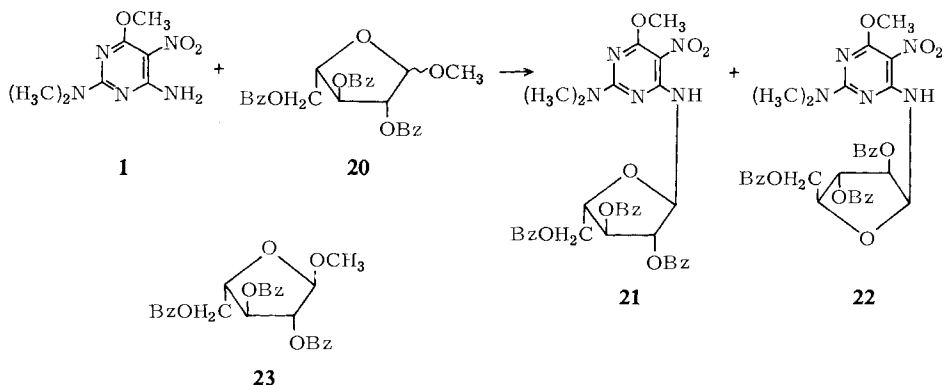
Die Abspaltung der Benzoylschutzgruppen ist nach bekannten Verfahren möglich, wie wir durch Überführung von **9** in **19** mit katalytischen Mengen Alkalialkoholat in Methanol<sup>36)</sup> feststellten.

Bei der Umsetzung von **1** mit 1.2.3.5-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**6**)<sup>35)</sup> und Zinkchlorid als Katalysator wurde, wie im Falle der Benzoylverbindungen **9** und **10**, eine Gesamtausbeute von 60% erhalten, doch lag hier das Anomerenverhältnis  $\alpha : \beta = 1.6 : 1$  etwas günstiger für die  $\beta$ -Verbindung. Das  $\alpha$ -Ribosid **11** konnte kristallin, das  $\beta$ -Anomere aber nur amorph fest erhalten werden.

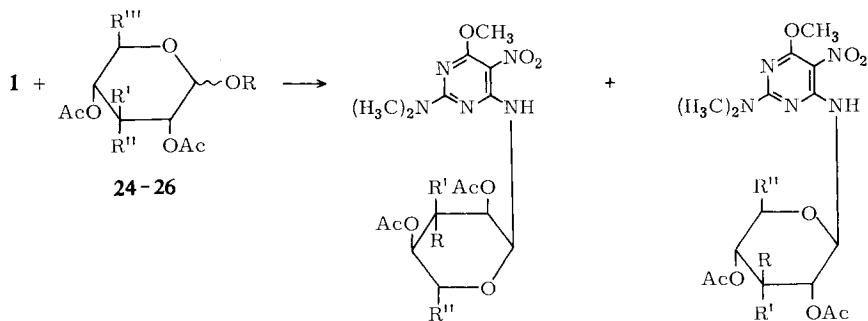
Ferner versuchten wir nicht nur vollacylierten Zucker, sondern auch Methylglykoside als Ausgangskomponenten für die Schmelzkondensation zu verwenden, da bereits in den ersten japanischen Arbeiten<sup>6,8)</sup> vom 2.3.5-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-methylribofuranosid Gebrauch gemacht wurde. Da bei diesen Umsetzungen meist in Gegenwart von Acetanhydrid und/oder Eisessig gearbeitet wurde und man damit die intermediäre Bildung des reaktiveren Tetra-*O*-acetyl-Derivates erreichen wollte, berichtete *Shimadate*<sup>8)</sup> nur von einem Versuch unter echten Schmelzkondensationsbedingungen, der dann allerdings auch nur zu 2% Theophyllinribosid führte. Wir haben trotzdem das 2.3.5-Tri-*O*-benzoyl-D-methylribofuranosid (**7**), ein Zwischenprodukt der Synthese von **5**, in Form seines Anomeregemisches mit **1** und Zinkchlorid umgesetzt. Nach 30 Min. bei 175° resultierte das Anomeregemisch (**9** + **10**) mit 23% Ausbeute. Da die Verwendung von **7** energischere Bedingungen als bei **5** erfordert, erscheint der Einsatz von Methylglykosiden in solchen Fällen erfolversprechend, in denen die 1-*O*-Acyl-glykosen eine zu rasche Zersetzung erleiden. Dieser Befund läßt sich mit Erfolg auf die 2-Desoxy-glykosidreihe übertragen, denn das  $\alpha,\beta$ -Gemisch des 3.5-Di-*O*-benzoyl-2-desoxy-D-methylribofuranosids (**8**) führte in der Schmelze mit **1** und Zinkchlorid nach 35 Min. bei 150° und nach schichtchromatographischer Trennung zu den beiden Anomeren **13** und **14** im Verhältnis 2.7 : 1. Während das  $\alpha$ -Anomere **13** kristallin anfiel, wurde die  $\beta$ -Verbindung nicht ganz rein erhalten.

In analoger Weise resultierten aus der Umsetzung von **1** mit der anomeren Mischung des 2.3.5-Tri-*O*-benzoyl-L-methylarabinofuranosids (**20**) und Zinkchlorid als Katalysator bei 160° nach 40 Min. das 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-*O*-benzoyl- $\alpha$ -L-arabinofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (**21**) und sein  $\beta$ -Anomeres **22** in etwa gleichen Mengen bei 30% Gesamtausbeute. Auch hier lief das  $\alpha$ -Anomere bei der chromatographischen Trennung weiter als die  $\beta$ -Verbindung. Bei der Verwendung des kristallinen 2.3.5-Tri-*O*-benzoyl- $\alpha$ -L-methylarabinofuranosids (**23**) als Zuckerkomponente wurden die Anomeren im  $\alpha/\beta$ -Verhältnis 1.5 : 1 erhalten.

<sup>36)</sup> G. Zemplen und E. Pacsu, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1613 (1929).

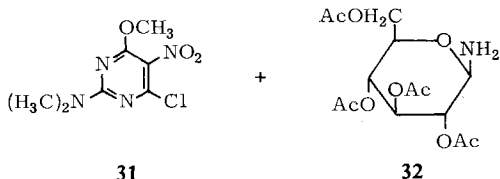


Die Schmelzkondensation ist selbstverständlich nicht auf die Synthese von 5-Nitro-4-pentofuranosylamino-pyrimidinen beschränkt, sondern läßt sich ohne Schwierigkeiten auch für die Darstellung der entsprechenden Pyranoside einsetzen.



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>24</b>	β	Ac	OAc	H
<b>25</b>	α	Cl <sub>3</sub> CCO	OAc	H
<b>26</b>	β	Ac	H	OAc

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>27</b>	α	OAc	H
<b>28</b>	β	OAc	H
<b>29</b>	α	H	OAc
<b>30</b>	β	H	OAc



Aus **1** und Penta-*O*-acetyl-β-D-glucopyranose (**24**) bildeten sich beim Zusammenschmelzen die beiden Anomeren **27** und **28** in etwa derselben Menge. Während sich die β-Glucopyranosylaminoverbindung (**28**) nach schichtchromatographischer Trennung kristallin isolieren ließ und durch Vergleich mit authentischem Material, welches

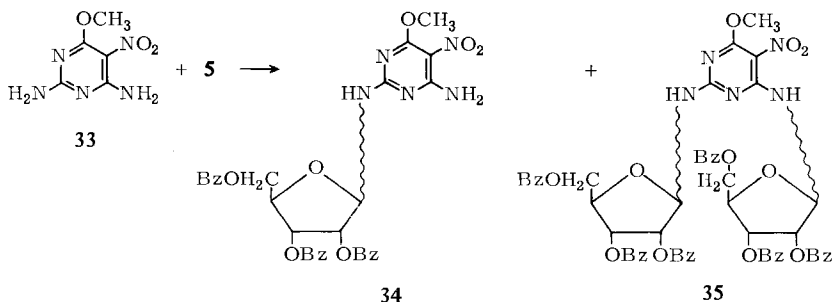
aus 4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (**31**) und 1-Amino-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (**32**) zugänglich ist, in seiner Konstitution gesichert werden konnte, war das  $\alpha$ -Anomere **27** nicht ganz frei von **24** zu erhalten.

Bei der analogen Umsetzung mit 1-*O*-Trichloracetyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (**25**)<sup>21)</sup> entstanden ebenfalls beide Anomeren **27** und **28**, wobei die  $\beta$ -Verbindung **28** ohne vorherige präparative Schichtchromatographie durch Kristallisation rein erhalten werden konnte. Bezüglich der Glykosidierung mit 1.2.3.4-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**26**)<sup>35)</sup> ergaben sich ebenfalls keine neuen Gesichtspunkte, denn beim Zusammenschmelzen mit **1** und bei Verwendung von Zinkchlorid als Katalysator traten wieder beide Anomeren **29** und **30** auf, deren Trennung auf Kieselgel im präparativen Maßstab gelang.

Der günstige Einfluß der 2-Dimethylaminogruppe auf die Schmelzkondensationsreaktion veranlaßte uns, weitere 6-substituierte 5-Nitro-4-amino-2-dimethylaminopyrimidine mit **5** zu ribosidieren. Das 6-H-Derivat **2** löste sich erst nach Zugabe von Zinkchlorid im geschmolzenen Zucker, lieferte dann aber bei 160° wiederum beide Anomeren **15** und **16**, von denen das  $\alpha$ -Ribosid **15** als Hauptprodukt (4 : 1) anfiel. Das 6-Chlor-5-nitro-4-amino-2-dimethylamino-pyrimidin (**3**) verhielt sich unter gleichen Kondensationsbedingungen analog und ließ die beiden Anomeren **17** im Verhältnis 3.3 : 1 zugunsten der  $\alpha$ -Form entstehen. Eine Trennung der beiden Isomeren wurde nicht durchgeführt; ihr Gehalt ließ sich aus dem NMR-Spektrum bestimmen.

Das 6-Hydroxyderivat **4** ergab infolge dieser zu weiterer Tautomerie Anlaß gebenden Funktion mit **5** ein komplexes Reaktionsgemisch, aus dem schichtchromatographisch das 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-*O*-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**18**) abgetrennt werden konnte. Seine Struktur wurde, trotz unbefriedigender Elementaranalyse, durch das NMR-Spektrum gesichert, in dem sich die Kopplung zwischen dem anomeren Proton 1'-H und dem bei tiefstem Feld liegenden NH-Signal nachweisen ließ.

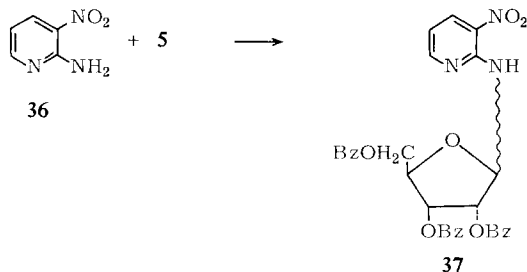
Setzt man 5-Nitro-2.4-diamino-6-methoxy-pyrimidin (**33**) als Aglykon mit **5** in der Schmelze um, so läßt sich bei Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator und anschließende präparative Schichtchromatographie ein Monoribosylderivat **34**, und bei Einsatz von Zinn(IV)-chlorid neben **34** auch das Diribosid **35** in mäßigen Ausbeuten aus dem komplexen Reaktionsgemisch abtrennen.



Wir müssen anhand der wenig aufschlußreichen NMR-Spektren annehmen, daß der erste Ribosylrest an der 2-Aminogruppe gebunden wird, während dem Diribosid

aus sterischen Gründen wohl nur die Struktur **35** zukommen kann. **34** und **35** zeigten in manchen Laufmitteln bei dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen im analytischen Maßstab die Andeutung zur Auftrennung in 2 bzw. 3 Flecke; die Trennung in die verschiedenen Anomeren wurde nicht vorgenommen.

Wir konnten auch feststellen, daß die Glykosidierungsreaktion in der Schmelze nicht auf die Pyrimidinreihe beschränkt ist, sondern allgemein bei *o*-Nitro-amino-



verbindungen mit Erfolg verlaufen dürfte. Aus 3-Nitro-2-amino-pyridin (**36**) und **5** resultierte **37**, welches wiederum in Form eines Anomerengemisches mit überwiegend  $\alpha$  ( $\sim 2.6:1$ ) erhalten wurde.

Das Hauptproblem bei der Strukturermittlung der neu synthetisierten 4-Glykosyl-amino-pyrimidine bestand in der Konfigurationsbestimmung und Zuordnung der glykosidischen Bindung. Die zunächst mit Hilfe der NMR-Spektroskopie<sup>37)</sup> getroffene Bestimmung konnte später durch ORD-Untersuchungen bestätigt werden.

Tab. 2. NMR-Spektren der Furanoside **9–18**, **21**, **22** und **37** in Deuteriochloroform/Tetramethylsilan,  $\delta$ -Werte in ppm, Kopplungskonstanten in Hz (Varian A-60A, \*HA-100)

Verbindung	1'-H (1)	2'- + 3'-H (2)	4'- + 5'-H (3)	N-H (1)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6)	6-Subst.	Zuckerschutzgruppen	$J_{1'2'}$	$J_{1'NH}$
<b>9*</b> $\alpha$	6.66	5.91	4.68	9.90 d	3.19	3.99 (3)	7.44 (9)/8.04 (6)	4.1	8.2
<b>10*</b> $\beta$	6.24 dd	5.84	4.67	9.23 d	3.12 (3)/3.18 (3)	4.00 (3)	7.44 (9)/7.97 (6)	2.8	6.8
<b>11</b> $\alpha$	6.53 dd	5.41	4.29	9.86 d	3.25	4.05 (3)	2.14/2.25 (9)	5	9
<b>12</b> $\beta$	6.03 dd	5.46	4.26	9.13 d	3.22	4.02 (3)	2.08/2.13/2.20 (9)	$\sim 1$	7
<b>15*</b> $\alpha$	6.68	5.90	4.69	9.42 d	3.23 (3)/3.26 (3)	8.98 (1)	7.48 (9)/8.04 (6)	4.9	8.4
<b>16*</b> $\beta$	6.30 dd	5.90	4.69	8.78 d	3.17 (3)/3.27 (3)	8.99 (1)	7.45 (9)/8.00 (6)	3.4	7.0
<b>17</b> $\alpha$	6.67	5.94	4.72	9.30 d	3.24		7.52 (9)/8.10 (6)		a)
<b>17</b> $\beta$	6.20			8.70 d					a)
<b>18</b> $\alpha$	6.60	5.92	4.70	10.30	3.19		7.52 (9)/8.10 (6)		a)
<b>21</b> $\alpha$	6.52 dd	5.82	4.79	9.78 d	3.12 (3)/3.19 (3)	4.03 (3)	7.57 (9)/8.18 (6)	$< 1$	8
<b>22</b> $\beta$	6.63 dd	5.80	4.60	9.80 d	3.23	4.02 (3)	7.56 (9)/8.16 (6)	4.5	9
		2'-H 3'-H							
<b>13</b> $\alpha$	6.51 t	$\sim 2.7$	5.71 d	4.60	9.61 d	3.19	4.00 (3) 7.54 (6)/8.12 (4)	$\sim 2$ ; $\sim 7$	8.5
<b>14</b> $\beta$	6.43 q	$\sim 2.5$	5.70	4.59	9.26 d	3.20	4.00 (3) 7.53 (6)/8.20 (4)	7	8
						Pyridinring 4-H + 6-H	5-H		
<b>37</b> $\alpha$	6.85	5.98	4.72	9.30 d	8.52 (2)	6.85	7.53 (9)/8.12 (6)	a)	8.8
<b>37</b> $\beta$	6.50			8.78 d				a)	7.5

( ) Zahl der Protonen.

d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett, q = Quartett

a) Nicht bestimmt.

37) L. D. Hall, *Advances Carbohydrate Chem.* **19**, 51 (1964).



Die NMR-Spektren der Furanoside **9**–**18**, **21**, **22** und **37** (Tab. 2) sind aufgrund des ungewöhnlichen Zusammenfallens der Signale von 2'-H mit 3'-H und von 4'-H mit beiden 5'-H sehr einfach. Da diese Besonderheit auch in anderen Lösungsmitteln erhalten bleibt, läßt sich über die Kopplungskonstanten dieser Protonen untereinander und damit auch über ihre Konformation<sup>38)</sup> nichts aussagen. Das Signal von 1'-H erscheint in beiden Anomeren bei tieferem Feld als die Signale der restlichen Zuckerprotonen und ist stets mit dem von 4-NH gekoppelt. Das Proton dieser substituierten 4-Aminogruppe läßt sich nur langsam gegen Deuterium austauschen; dies deutet, wie auch seine Lage bei tiefem Feld, auf eine starke Wasserstoffbrücke zur benachbarten Nitrogruppe hin. Die bekannten Schwierigkeiten bei der Konfigurationsbestimmung der glykosidischen Bindung in Furanosiden aus der Kopplungskonstanten  $J_{1'2'}$ , welche eine starke Abhängigkeit von der Konformation des Fünfrings zeigt<sup>39)</sup> und infolge dessen Flexibilität nur in besonderen Fällen<sup>40)</sup> konkrete Aussagen zuläßt, können in unseren Verbindungen durch das Vorliegen beider Anomeren umgangen werden. Die Konfigurationszuordnung läßt sich dabei mit Hilfe der chemischen Verschiebung von 1'-H durchführen, da das 1'-H-Signal des 1'.2'-*cis*-Anomeren bei tieferem Feld als das des 1'.2'-*trans*-Anomeren erscheint<sup>41–43)</sup>, d. h. bei den Ribosiden den kleineren  $\delta$ -Wert im Vergleich zum  $\beta$ -Anomeren. Dies bestätigt, daß die chromatographisch weiter laufenden Verbindungen zur  $\alpha$ -Reihe gehören.

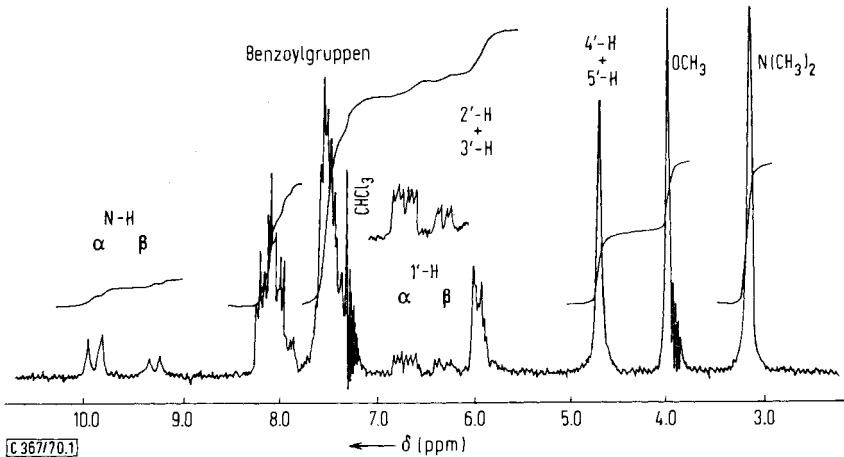


Abbildung 1. NMR-Spektrum (60 MHz) des Anomerengemisches (**9** + **10**) des 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidins in Deuteriochloroform gegen TMS

38) M. Karplus, J. chem. Physics **30**, 11 (1959); J. Amer. chem. Soc. **85**, 2870 (1963).

39) C. D. Jardetzky, J. Amer. chem. Soc. **82**, 222, 229 (1960); **84**, 62 (1962).

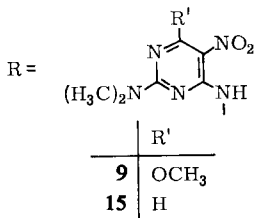
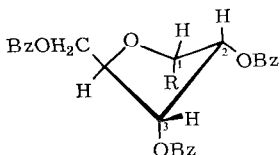
40) R. L. Rinehart, W. S. Chilton, M. Hichens und W. v. Philipsborn, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3216 (1962).

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

42) T. Nishimura und B. Shimizu, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **13**, 803 (1965).

43) J. D. Stevens und H. G. Fletcher jr., J. org. Chemistry **33**, 1799 (1968).

Die Kopplungskonstante  $J_{1'2'}$  beweist beim Triacetyl- $\beta$ -D-ribofuranosid **12** mit  $J \approx 1$  Hz die  $\beta$ -Konfiguration<sup>40</sup>. Die Tribenzoyl-D-ribofuranoside **9** und **10** bzw. **15** und **16** zeigen wegen der stärkeren Beeinflussung der Konformation durch die Benzoylgruppen abweichende Kopplungskonstanten, die mit 100-MHz-Untersuchungen bestimmt wurden<sup>44</sup>. In den  $\beta$ -Verbindungen **10** und **16** ist 1'-H, wie normal, mit 2'-H gekoppelt ( $J = 2.8$  bzw.  $3.4$  Hz), bei den  $\alpha$ -Anomeren dagegen tritt außer dieser Kopplung ( $J = 4.1$  bzw.  $4.9$  Hz) eine zusätzliche Kopplung ( $J = 1.6$  bzw.  $1.4$  Hz) mit 2'-H + 3'-H auf. Da letztere Wechselwirkung in der  $\beta$ -Reihe, in der ja die Signale von 2'-H und 3'-H ebenfalls zusammenfallen, nicht beobachtet wird, kann eine mögliche Scheinkopplung<sup>45</sup> als sehr unwahrscheinlich angesehen werden. Es dürfte sich damit um eine Fernkopplung  $J_{1'3'}$  handeln, die bei der beobachteten Größe allerdings eine Konformation verlangt, in der die beteiligten Bindungen in einer Ebene liegen und formal ein „W“ bilden<sup>46</sup>.



Da Untersuchungen an Dreidring-Modellen zeigten, daß dies nur für  $\alpha$ -D-Ribofuranoside möglich ist, sehen wir darin eine von der chem. Verschiebung unabhängige zusätzliche Bestätigung für die damit getroffene Konfigurationszuordnung.

Auch bei den 2'-Desoxy-D-ribofuranosiden **13** und **14** kann  $J_{1'2'}$  zur Bestimmung der Konfiguration herangezogen werden. Das für die  $\beta$ -Verbindungen normalerweise beobachtete Triplett (mit  $J \approx 7$  Hz)<sup>25</sup> geht in **14** durch zusätzliche Kopplung mit 4-NH ( $J = 8$  Hz) in ein Quadruplett über, während für das  $\alpha$ -Anomere **13** aus dem doppelten Dublett (mit  $J \approx 7$  und  $\approx 3$  Hz)<sup>25</sup> unter der vernünftig erscheinenden Annahme einer geringfügigen Konformationsänderung durch die großen Benzoylgruppen, die kleinere Kopplungskonstante zu  $\approx 2$  Hz wird und durch zusätzliche Kopplung zu 4-NH ( $J = 8.5$  Hz) ein verbreitertes Triplett entsteht. Beim Tribenzoyl- $\alpha$ -L-arabinofuranosid **21** beträgt  $J_{1'2'} \approx 1$  Hz<sup>40</sup> und beweist, da es sich hier ja um das 1',2'-*trans*-Anomere handelt, die  $\alpha$ -Konfiguration.

Da im NMR-Spektrum von **37** das Pyridinringproton 5-H dieselbe chem. Verschiebung wie 1'-H des  $\alpha$ -Anomeren hat, läßt sich die Aufspaltung von 1'-H nicht bestimmen; der Wechsel des Lösungsmittels (Deuterobenzol anstelle CDCl<sub>3</sub>) verschiebt beide Signale nach höherem Feld, bewirkt jedoch ebenfalls keine Trennung.

Bei Pyranosiden läßt sich im allgemeinen die vorherrschende Konformation leichter abschätzen als bei Furanosiden, daher kann ihre Konfiguration meist einfacher aus

44) Für die Aufnahme und Diskussion der 100-MHz-Kernresonanzspektren danken wir Herrn Dr. J. C. Jochims, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg.

45) J. J. Musher und E. J. Corey, Tetrahedron [London] **1962**, 791.

46) M. Barfield, J. chem. Physics **41**, 3825 (1964).

$J_{1'2'}$  bestimmt werden. Allerdings sollte dabei der Anomereffekt<sup>47)</sup> berücksichtigt werden, der z. B. bei der Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribopyranose (**26**) die bevorzugte Bildung der <sup>1</sup>C-Konformation bewirkt<sup>48)</sup>. Werte größer als 7 Hz für  $J_{1'2'}$  beweisen jedoch eine diaxiale Kopplung<sup>39)</sup> und damit bei Glucosiden und Ribosiden  $\beta$ -Konfiguration in <sup>1</sup>C<sub>1</sub>-Konformation. Die Zuordnung kann beim Vorliegen beider Anomeren auch mit Hilfe der chem. Verschiebung getroffen werden<sup>41-43)</sup> (Tab. 3).

Tab. 3. NMR-Spektren der Pyranoside **27**–**30** in Deuteriochloroform/Tetramethylsilan,  $\delta$ -Werte in ppm, Kopplungskonstanten in Hz (Varian A-60A, \*HA-100)

Ver- bindung	1'-H (1)	2'-H, 3'-H (2)	4'-H (1)	5'-H (1)	6'-H (2)	N-H (1)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6)	OCH <sub>3</sub> (3)	<i>O</i> -Acetyl	$J_{1'2'}$	$J_{1'NH}$
27 <sup>a)</sup> $\alpha$	6.12 dd					9.57 d			~2.08	3.5	6
28* $\beta$	5.62 t	5.20--5.50	5.15	3.85	4.20	8.24 d	3.26	4.03	2.06/2.08/2.11	8.2	8.2
		3'-H		2'-H, 4'-H	5'-H						
29 $\alpha$	6.24 dd	5.74 t		5.20	3.85	9.99 d	3.23	4.05	2.06 (6)/2.34 (3)	5.4	8.6
30 $\beta$	5.85 t	5.76 t		5.10	3.90	9.14 d	3.25	4.03	2.02 (6)/2.20 (3)	9.0	8.5

<sup>a)</sup> Die übrigen Werte ließen sich nicht bestimmen, da die Verbindung noch Pentaacetyl-D-glucose (**24**) enthält.

Bei den beiden  $\beta$ -Pyranoseverbindungen **28** und **30** ist 1'-H kaum von den übrigen Ringprotonen abgesetzt. Mit Hilfe von Spinentkopplung kann jedoch gezeigt werden, daß 1'-H durch Kopplung mit 2'-H und 4-NH als Triplett erscheint; die Kopplungskonstanten (**28**:  $J_{1'2'} = J_{1'NH} = 8.2$  Hz; **30**:  $J_{1'2'} = 9.0$  und  $J_{1'NH} = 8.5$  Hz) beweisen eindeutig die  $\beta$ -Konfiguration. In den  $\alpha$ -Verbindungen dagegen wird für 1'-H ein doppeltes Dublett erhalten: beim Glucopyranosid **27** mit  $J_{1'2'} = 3.5$  und  $J_{1'NH} = 6$  Hz, beim Ribopyranosid **29** mit 5.4 und 8.6 Hz. Die Zuordnung der übrigen Ringprotonen erfolgte ohne Beweis nach Literaturangaben<sup>48)</sup>. Da **27** nicht frei von Ausgangszucker **24** erhalten wurde, lassen sich bei diesem Präparat keine Aussagen über andere Ringprotonen als 1'-H machen; die Acetylgruppen liefern ein Signal um  $\delta$  2.08 und stehen damit äquatorial wie in der  $\beta$ -Verbindung **28**<sup>37)</sup>. In beiden Ribopyranosiden liegen aufgrund ihrer chem. Verschiebungen eine axiale und zwei äquatoriale Acetylgruppen vor<sup>37)</sup>. Damit ist gezeigt, daß alle Pyranoside **27**–**30** die <sup>1</sup>C<sub>1</sub>-Konformation bevorzugen.

Der Vergleich der UV-Absorptionsspektren der Glykosylaminoverbindungen mit denen ihrer entsprechenden Modellsubstanzen zeigt (Tab. 4), daß diese eher den Spektren der Methylamino- als denen der Aminoderivate entsprechen. Die Konfiguration der glykosidischen Bindung hat, wie zu erwarten, keinen bzw. nur sehr geringen Einfluß auf Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten.

Wir haben außerdem von einigen der in reiner Form isolierten Anomerenpaare die Drehwerte bei 578 und 546 m $\mu$  bestimmt in der Hoffnung, mit Hilfe der Isorotationsregeln von Hudson<sup>49)</sup> eventuell zu Aussagen über die Konfiguration zu kommen. Die Ergebnisse (Tab. 5) zeigen jedoch, daß diese Regeln hier, wie bei den Pyrimidin-nucleosiden<sup>50)</sup>, nicht uneingeschränkt gelten.

47) R. U. Lemieux, Molecular Rearrangements (Herausgeber: P. de Mayo), S. 735–743, Interscience Publishers, New York 1964.

48) R. U. Lemieux und J. D. Stevens, Canad. J. Chem. **43**, 2059 (1965).

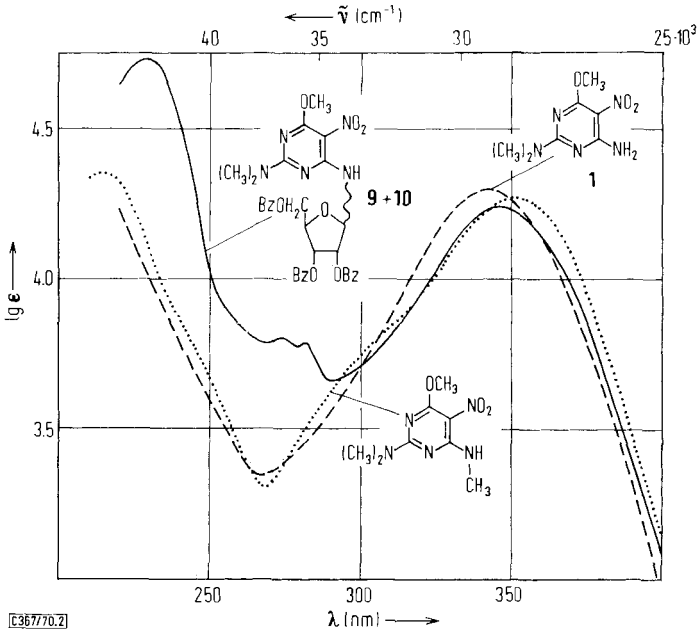
49) C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **31**, 66 (1909).

50) T. R. Emerson und T. L. V. Ulbricht, Chem. and Ind. **1964**, 2129.

Tab. 4. UV-Absorptionsspektren (Methanol) der Glykosylaminoverbindungen und ihrer Vergleichssubstanzen

Verbindung	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	lg $\epsilon_{\max}$			
5-Nitro-...-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin					
-4-amino- (1)		341			4.30
-4-methylamino-	214	351		4.35	4.27
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]- (9)	229 276 283	347		4.72 3.90 3.88	4.26
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosylamino]- (10)	228 275 282	346		4.73 3.91 3.89	4.27
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -acetyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]- (11)	214 [250] [292]	346		4.38 [3.70] [3.59]	4.26
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosylamino]- (12)	213 [254] [295]	346		4.38 [3.75] [3.67]	4.27
-4-[3.5-di- <i>O</i> -benzoyl-2-desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]- (13)	227 275 283	348		4.63 3.67 3.69	4.27
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\alpha$ -L-arabinofuranosylamino]- (21)	230 275 283	347		4.69 3.74 3.73	4.23
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -L-arabinofuranosylamino]- (22)	230 276 284	347		4.69 3.74 3.71	4.21
-4-[2.3.4.6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylamino]- (28)	[243] [252]	343		[3.89] [3.81]	4.29
-4-[2.3.4-tri- <i>O</i> -acetyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]- (29)	216 [248] [294]	346		4.35 [3.75] [3.60]	4.27
-4-[2.3.4-tri- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosylamino]- (30)	213 [251] [291]	343		4.41 [3.73] [3.57]	4.28
-4- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino- (19)	216 [250] [295]	345		4.36 [3.76] [3.70]	4.23
5-Nitro-...-2-dimethylamino-pyrimidin					
-4-amino- (2)	223 274	360		4.25 3.64	4.30
-4-methylamino-	224 269	369		4.22 3.76	4.31
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\alpha$ ( $\beta$ )-D-ribofuranosylamino]- (15 + 16)	229 274 281	364		4.77 3.92 3.88	4.29
6-Chlor-5-nitro-...-2-dimethylamino-pyrimidin					
-4-amino- (3)	227	[290]	356	4.19	[3.49] 3.97
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl-D-ribofuranosylamino]- (17)	230 274	[280]	359	4.69 3.87	[3.85] 4.04
5-Nitro-...-2-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin					
-4-amino- (4)	237 274	328		4.11 3.64	4.28
-4-methylamino-	[235]	[291]	334	[4.10]	[3.74] 4.25
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]- (18)	230 275	[280]	337	4.67 3.78	[3.74] 4.08
5-Nitro-...-pyrimidin					
-2,4-diamino-6-methoxy- (33)	[229]	[285]	329	[3.96]	[3.67] 4.15
-2-amino-4-methylamino-6-methoxy-		[300]	342		[3.82] 4.13
-4-amino-2-methylamino-6-pentyloxy-	[232]		335	[3.96]	4.21
-4-amino-2-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy- (34)	229 275 282	330		4.73 3.95 3.95	4.15
-2,4-bis-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy- (35)	229 275 282	333		4.95 4.07 4.06	4.14
3-Nitro-...-pyridin					
-2-amino- (36)	217 262	353		4.74 3.61	3.84
-2-methylamino-	225 267	410		4.36 3.62	3.84
-2-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl-D-ribofuranosylamino]- (37)	265 [272]	379		3.96 [3.63]	3.72

[ ] Schulter.



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren des 5-Nitro-4-amino- (1) --- und des 5-Nitro-4-methylamino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidins ..... sowie von 9 + 10 ——— in Methanol

Tab. 5. Spezifische Drehwerte, UV-Absorptionsmaxima und ORD-Spektren im langwelligen Absorptionsbereich von 5-Nitro-4-glykosylamino-pyrimidinen in Chloroform

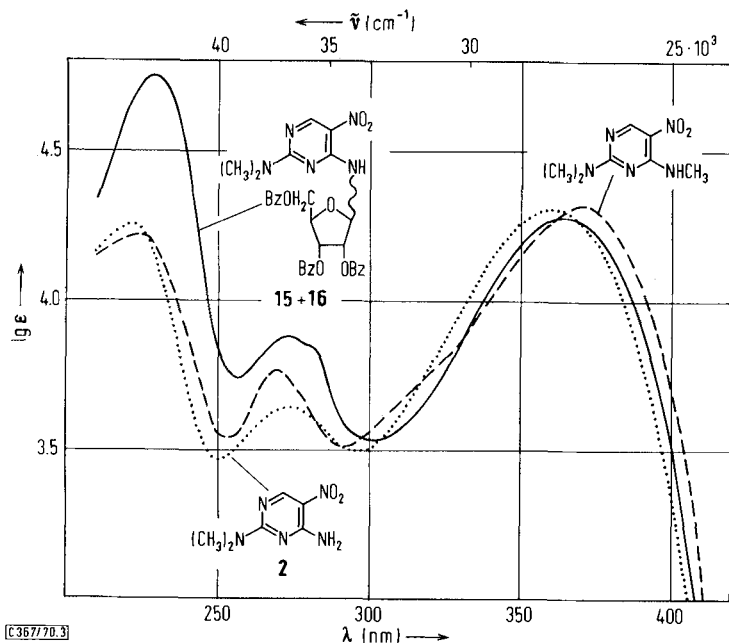
5-Nitro-2-dimethylamino-...-pyrimidin	Spez. Drehwerte <sup>a)</sup> [ $\alpha$ ] <sub>578</sub>	[ $\alpha$ ] <sub>546</sub>	Temp.	UV $\lambda_{\max}$	ORD-Spektren <sup>b)</sup> [M] <sup>20</sup>	$\lambda$ (m $\mu$ )	Amplitude $a \times 10^{-2}$
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]-6-methoxy- (9) $\beta$ -(10)	+8.8	+7.7	21°	348	+1600	374	+102
	-7.1	-12.0	21°	347	-8600	332	
-4-[2.3.4.6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylamino]-6-methoxy- (27) $\beta$ -(28)				348	-2700	358	-73
				348	+4600	325	
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]- (15) $\beta$ -(16)				348	-2200	390	-102
				348	+8000	342	
-4-[2.3.4.6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylamino]- <sup>51)</sup>	--8.0	-7.1	22°	344	+300	380	+96
				344	-9300	336	
-4-[2.3.5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]- (15) $\beta$ -(16)	+5.0	+4.2	21°	367	0	390	+73
	+23.3	+24.8	21°	366	-7300	352	
-4-[2.3.4.6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylamino]- <sup>51)</sup>				366	-2800	382	-28
				366	0	350	
-4-[2.3.4.6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylamino]- <sup>51)</sup>	+31.0	-35.1	28°	363	0	400	+36
				363	-3600	350	

<sup>a)</sup>  $c = 1.15$ .

<sup>b)</sup>  $c \sim 0.1$  mg/ccm.

Daher haben wir die ORD-Spektren<sup>51)</sup> verschiedener anomerer Ribofuranoside und analoger Glucopyranoside verglichen (Tab. 5 und Abbild. 4); erstaunlicherweise zeigen die  $\alpha(\beta)$ -Anomeren der ersteren ähnliche Cotton-Effekte an der langwelligen

<sup>51)</sup> Für deren Aufnahme und für hilfreiche Diskussionen danken wir Herrn Prof. Dr. Dr. R. Brossmer, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, vielmals.



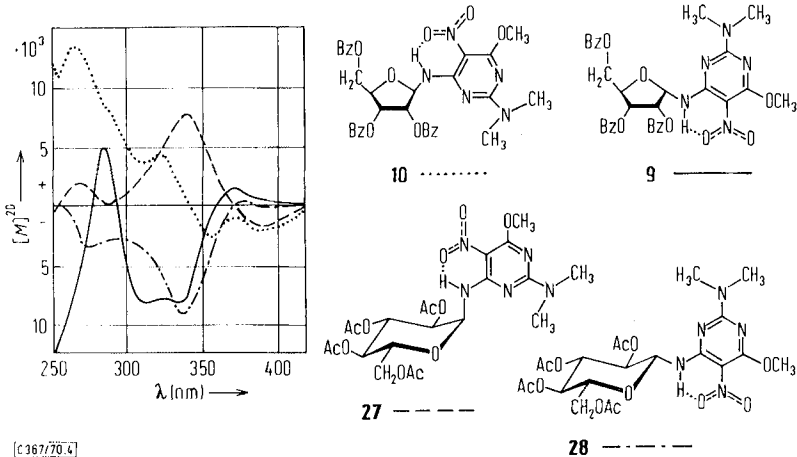
Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren des 5-Nitro-4-amino- (2) ····· und des 5-Nitro-4-methylamino-2-dimethylamino-pyrimidins --- sowie von 15 + 16 ——— in Methanol

UV-Bande ( $\sim 350 \text{ m}\mu$ ) wie die  $\beta(\alpha)$ -Verbindungen der letzteren. Diese Diskrepanz läßt sich jedoch auf der Basis der Untersuchungen von *Ulbricht*<sup>52)</sup> erklären und, da die  $\beta$ -Konfiguration von **28** gesichert ist, auch für einen NMR-unabhängigen Konfigurationsbeweis der Ribofuranoside verwenden.

Der Cotton-Effekt an einer bestimmten UV-Bande wird durch die relative Richtung des jeweiligen Übergangsmomentes zu den asymmetrischen Zentren des Zuckerrestes bestimmt und ist somit konfigurations- und konformationsabhängig. Die Konformation unserer Verbindungen wird bestimmt durch die Wasserstoffbrückenbindung der 4-Amino- zur benachbarten 5-Nitrogruppe und durch die beschränkte Drehbarkeit um die glykosidische Bindung wegen der raumerfüllenden Substituenten in 2- und 2'-Stellung. Wie Atommodelle zeigen, werden dadurch „anti-Konformationen“ begünstigt, in denen der Heterocyclus möglichst weit vom Kohlenhydrating entfernt ist und, relativ zu diesem, in den  $\alpha(\beta)$ -Ribosiden ähnlich wie in den  $\beta(\alpha)$ -Glucosiden angeordnet ist. Der Übergangsdipol ist daher in den entgegengesetzten Anomeren der Ribofuranoside und der Glucopyranoside ähnlich orientiert, und die Übereinstimmung ihrer ORD-Spektren kann somit plausibel erklärt werden.

Die gefundenen Ergebnisse lassen sich auch zu Aussagen über den wahrscheinlichsten Reaktionsmechanismus der Schmelzkondensation heranziehen. Bereits *Helferich*<sup>4)</sup> berichtete über die Entstehung beider Anomeren bei der Glykosidierung von Phenol und stellte eine nur schwache Abhängigkeit von der Konfiguration am C-1 des Aus-

<sup>52)</sup> T. R. Emerson, R. J. Swan und T. L. V. Ulbricht, *Biochemistry* **6**, 843 (1967).



[c 167/70.4]

Abbild. 4. ORD-Spektren von 5-Nitro-2-dimethylamino-4-glykosylamino-6-methoxy-pyrimidinen in Chloroform

gangszuckers fest, wogegen die Beeinflussung des Reaktionsverlaufs durch die Natur des Zuckers, des Aglykons und des Katalysators deutlich zutage trat. Trotz Verwendung verschiedenartiger acylierter Zucker<sup>7,8,10,11,16,19,20</sup> und unterschiedlicher Katalysatoren<sup>8-10,12,16-20,23</sup> wurde der Einfluß der einzelnen Komponenten bei der Schmelzkondensation in der heterocyclischen Reihe nur in wenigen Arbeiten<sup>12,16,17,26</sup> etwas genauer untersucht. *Onodera*<sup>12</sup>) versuchte die Bildung der Anomeren mit dem  $pK_a$ -Wert des Aglykons in Zusammenhang zu bringen, ähnlich wie *Robins*<sup>26</sup>) den Reaktionseintritt bei verschiedenen Benzimidazolen. Derartige Beziehungen sind sicher nicht allgemein gültig, sondern eher zufällig, da die in verdünnt wäßrigen Lösungen bestimmten  $pK_a$ -Werte wohl kaum auf die Verhältnisse in der Zuckerschmelze übertragbar sind. Dies zeigt sich auch deutlich darin, daß bei Anilin und *p*-Toluidin, die sich im  $pK_a$ -Wert um nur 0.4 unterscheiden, angeblich allein das  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Anomere gebildet wird<sup>12</sup>).

Nach *Sato*<sup>17</sup>) ist der Katalysator für die Anomerenbildung verantwortlich, da er entweder bei 2-Acyloxy-Zuckern die intermediäre Bildung überbrückter Carbonium-Ionen begünstigt oder durch Komplexbildung ein aktiviertes Aglykon entstehen läßt. Im ersteren Falle sollte die *trans*-Regel<sup>53</sup>) für die Konfiguration der glykosidischen Bindung bestimmend sein, während die zweite Reaktionsmöglichkeit eine direkte Substitution am unveränderten Ausgangszucker verlangt.

Es darf ferner die Möglichkeit zur Mutarotation bei Zucker und Glykosid nicht außer acht gelassen werden. Insbesondere bei den vorliegenden Verbindungen, die sekundäre Glykosylamine sind, ist eine katalytische Anomerisierung sehr wahrscheinlich<sup>54,55</sup>). Wir haben daher jeweils die beiden reinen Anomeren **9** und **10** nochmals unter Reaktionsbedingungen im Zucker mit Katalysator geschmolzen und dabei in

<sup>53</sup>) 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.

<sup>54</sup>) R. Boguar und P. Nanasi, J. chem. Soc. [London] **1955**, 185.

<sup>55</sup>) B. Capon und B. E. Connett, J. chem. Soc. [London] **1965**, 4497.

beiden Fällen wieder das ursprüngliche  $\alpha/\beta$ -Verhältnis erhalten. Aufgrund dieser Ergebnisse müssen wir annehmen, daß die untersuchte Schmelzkondensationsreaktion mit schneller Gleichgewichtseinstellung abläuft und sich das thermodynamisch stabilere  $\alpha$ -Glykosid bevorzugt bildet (Anomeren-Effekt<sup>47</sup>).

Für die großzügige finanzielle Unterstützung vorliegender Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. Brederick und der Deutschen Forschungsgemeinschaft recht herzlich. Herrn Prof. Dr. R. Brossmer und Herrn Dr. J. C. Jochims vom Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, sind wir für die Aufnahme und wertvolle Diskussion der ORD- bzw. 100-MHz-Spektren zu großem Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden an Kieselgel HF<sub>254</sub> der Firma Merck bei einer Schichtdicke von 0.25 mm durchgeführt. Als Laufmittelgemische (v/v) wurden verwendet:

- A: Benzol/Chloroform/Aceton (5 : 4 : 1)
- B: Tetrachlorkohlenstoff/Tetrahydrofuran (9 : 1)
- C: Tetrachlorkohlenstoff/Tetrahydrofuran (21 : 4)

Für nichtabsorbierende Zucker wurde mit konz. Schwefelsäure/Äthanol (1 : 9) besprüht und bei 110° entwickelt. Zur präparativen Schichtchromatographie diente Kieselgel PF<sub>254</sub> der Firma Merck in 2–5 mm Schichtdicke. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Trocknung der Substanzen erfolgte, soweit nicht anders angegeben, im Vakuumexsiccator über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> und NaOH bei Raumtemp. Die Drehwerte wurden mit dem lichtelektrischen Präzisionspolarimeter LEP 0.005° in einer Schichtdicke von 10 cm bestimmt und die ORD-Spektren mit dem Gerät REPM 12 (Carl Zeiss, Oberkochen) in 1 cm Schichtdicke und einer Konzentration von ca. 0.1 mg/ccm aufgenommen.

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit einem Cary-14 PM-50 Spektrophotometer und für die NMR-Spektren stand das Varian-Gerät S-60A bzw. HA-100 zur Verfügung.

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (9 + 10)* (vgl. Tab. 1)

a) 2.13 g *5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (1)*<sup>56</sup> werden mit 5.56 g *l-O-Acetyl-2.3.5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose (5)*<sup>34</sup> 5 Min. im Ölbad bei 160 ± 4° zusammengeschmolzen. Man setzt 0.5 g wasserfreies *Zinkchlorid* zu und hält unter magnetischem Rühren 30 Min. bei 160°. Während der gesamten Reaktionszeit wird ein schwacher Stickstoffstrom über die Schmelze geleitet. Man läßt teilweise abkühlen und kocht dann das Reaktionsgemisch in mehreren Portionen mit insgesamt 80 ccm Chloroform aus. Es wird jeweils filtriert, das Filtrat auf wenige ccm eingengt und dieses Konzentrat auf 2 Platten 20 × 40 × 0.5 cm Kieselgel PF<sub>254</sub> (gipshaltig) aufgetragen. Man entwickelt zweimal in Tetrachlorkohlenstoff/Tetrahydrofuran (THF) (95 : 5) und zweimal mit CCl<sub>4</sub>/THF (9 : 1). Aus der Zone 7–12.5 cm erhält man nach Extraktion mit Essigester 3.52 g eines gelben amorphen Produktes vom Schmp. 50–64°, und die Zone 5.5–7 cm liefert 0.52 g Sirup. Letzterer wird nochmals über eine 20 × 20 × 0.2-cm-Platte Kieselgel PF<sub>254</sub> (gipshaltig) analog chromatographiert. Man erhält 0.39 g Produkt, identisch mit der ersten Fraktion. Ausb. 3.91 g (60%). Aus 120 ccm Äthanol nach Stehenlassen im Tiefkühlfach, Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Methanol 3.32 g (50%) hellgelbes amorphes Produkt vom Schmp. 74–78°.

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (657.7) Ber. C 60.27 H 4.75 N 10.65 Gef. C 60.22 H 4.68 N 10.26

<sup>56</sup> H. Rokos und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **104**, 739 (1971), vorstehend.



b) 0.213 g **1** und 0.525 g 2.3.5-Tri-O-benzoyl-D-methylribofuranosid (**7**) werden bei 175° zusammengeschmolzen. Nach 5 Min. setzt man 0.1 g wasserfreies Zinkchlorid zu und erhitzt weitere 30 Min. bei einer Badtemp. von 175°. Die erkaltete Schmelze wird unter Zusatz von Kieselgel mit warmem Essigester mehrfach extrahiert, der Extrakt zur Trockne eingengt, der Rückstand, in wenig Chloroform aufgenommen, auf eine Kieselgelplatte PF<sub>254</sub> 20 × 20 × 0.2 cm aufgetragen und fünfmal in CCl<sub>4</sub>/THF-Gemischen (97: 3; 96: 4; 95: 5; 94: 6 und 93: 7) entwickelt. Aus der Hauptzone 8.3–11.2 cm wird das Anomerengemisch **9** + **10** mit Essigester extrahiert. 0.15 g (23%) hellgelber Sirup.

5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl-α-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (**9**)

a) 6.93 g **1** und 16.68 g **5** werden unter Rühren bei 160° zusammengeschmolzen. Nach 5 Min. setzt man 1.1 g wasserfreies Zinkchlorid zu und hält die Schmelze 40 Min. bei 160° unter gleichzeitigem Überleiten eines schwachen Stickstoffstromes. Das noch warme Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte werden unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen. Man trägt auf 5 Platten mit Kieselgel PF<sub>254</sub> (100 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt achtmal nacheinander in den Lösungsmittelgemischen CCl<sub>4</sub>/THF [97: 3 → 90: 10]. Durch Extraktion mit Essigester erhält man aus der jeweils ersten Zone (~10.7–12.6 cm) ein gelbes Produkt (6.23 g), welches aus Äthanol umgefällt werden kann. Ausb. 5.11 g (26%) hellgelbes, amorphes Produkt vom Schmp. 76–80°.

b) 0.60 g vorstehenden Anomerengemisches werden in wenig Chloroform auf eine Kieselgelplatte PF<sub>254</sub> 20 × 40 × 0.2 cm aufgetragen. Durch siebenmaliges Entwickeln in Tetrachlorkohlenstoff 95 → 92/Aceton 5 → 8 werden die Anomeren in zwei Zonen getrennt. Die Zone 11.8–13 cm wird mit Essigester eluiert, zur Trockne eingengt und der Rückstand (0.34 g) aus 20 ccm Methanol und Behandeln mit Hyflo-Super-Cel umkristallisiert. Nach längerem Stehenlassen im Tiefkühlfach wird der Niederschlag gesammelt. Ausb. 0.20 g (20%, bezogen auf **1**) gelbes Produkt vom Schmp. 76–80°.

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (657.7) Ber. C 60.27 H 4.75 N 10.65 Gef. C 60.39 H 4.54 N 10.30

5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (**10**)

a) Die jeweils zweite Zone (~8.2–9.8 cm) vorstehenden Versuches a) wird mit Essigester extrahiert, der Auszug zur Trockne eingengt und der verbleibende gelbe Sirup (2.78 g) aus Äthanol umgefällt. Ausb. 2.23 g (11%) gelbes amorphes Produkt vom Schmp. 78–85° nach Sintern.

Bei längerem Stehenlassen einer konzentrierten sirupösen Fraktion trat teilweise Kristallisation ein. Nach Verreiben mit absol. Äther wurden die Kristalle von **10** scharf abgesaugt. Schmp. 202–204°.

b) Die Zone 9.5–11 cm vorstehenden Versuches b) wird mit Essigester eluiert, der Extrakt eingengt, und der verbleibende Sirup (0.14 g) in 13 ccm Methanol gelöst. Nach Behandlung mit Hyflo-Super-Cel wird im Tiefkühlfach aufbewahrt und dann der amorphe Niederschlag gesammelt. Ausb. 0.09 g (9%, bezogen auf **1**) gelbes amorphes Produkt vom Schmp. 78–85°.

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (657.7) Ber. C 60.27 H 4.75 N 10.65 Gef. C 60.39 H 4.64 N 10.30

5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-acetyl-α-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (**11**): 0.16 g **1** und 0.33 g 1.2.3.5-Tetra-O-acetyl-β-D-ribofuranose (**6**)<sup>35</sup> werden bei 156° (Bad) 5 Min. zusammengeschmolzen, 0.035 g wasserfreies Zinkchlorid zugegeben und unter Stickstoff 40 Min. bei 157–158° magnetisch gerührt. Die Lösung des Rückstands in Chloroform

wird mit Kieselgel behandelt, filtriert und der Rückstand mehrmals mit heißem Chloroform gewaschen. Man engt i. Vak. auf ein kleines Volumen ein, trägt auf eine Platte  $20 \times 20 \times 0.2$  cm Kieselgel (Merck Fertigplatte) auf und entwickelt in  $\text{CCl}_4/\text{THF}$  (284 ccm/16 ccm). Es werden 87 ccm/13 ccm zugesetzt, dann entwickelt, und nach erneuter Zugabe von 80 ccm/20 ccm wieder chromatographiert. Die vierte Entwicklung erfolgt in einem neuen Gemisch  $\text{CCl}_4/\text{THF}$  (215 ccm/35 ccm), und schließlich werden nochmals 120 ccm/30 ccm zugegeben für den letzten Entwicklungsprozeß.

Aus der Zone 8.6—10.5 cm werden nach Elution mit Chloroform und Einengen 0.13 g (37%) gelber Sirup erhalten. Umkristallisation aus 4 ccm absol. Methanol liefert 0.091 g (26%) hellgelbe Kristalle vom Schmp.  $151\text{--}152^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_{10}$  (471.4) Ber. C 45.86 H 5.35 N 14.86 Gef. C 46.11 H 5.11 N 15.06

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin* (12): Aus der Zone 6.4—8.1 cm vorstehender präparativer Schichtchromatographie wird nach Extraktion mit Chloroform und Einengen ein gelber Sirup erhalten (0.08 g, 23%). Man löst ihn in 3 ccm heißem Methanol, dampft unter leichtem Vakuum bis ca. 1 ccm ein und kühlt im Tiefkühlfach. Ausb. 0.035 g (10%) hellgelbes amorphes Produkt vom Schmp.  $72^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_{10}$  (471.4) Ber. C 45.86 H 5.35 N 14.86 Gef. C 46.29 H 5.49 N 14.69

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[3.5-di-O-benzoyl-2-desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin* (13): 1.07 g **1** und 1.92 g *3.5-Di-O-benzoyl-2-desoxy-D-methylribofuranosid* (**8**)<sup>57)</sup> werden bei  $150^\circ$  Badtemp. zusammengeschmolzen. Nach 5 Min. setzt man 0.085 g wasserfreies *Zinkchlorid* zu und erhitzt unter Stickstoff noch weitere 35 Min. bei derselben Temperatur. Die erhaltene Schmelze wird mit warmem Chloroform unter Zugabe von Kieselgel extrahiert. Nach Einengen des Extraktes i. Vak. auf ein kleines Volumen wird auf 3 Kieselgelplatten PF<sub>254</sub> ( $20 \times 20 \times 0.2$  cm) aufgetragen und sechsmal nacheinander in  $\text{CCl}_4/\text{THF}$ -Gemischen 97:3  $\rightarrow$  90:10 entwickelt. Die Chloroformextrakte der Zonen ca. 10.2—11.4 cm werden i. Vak. zu einem Sirup eingedampft (0.65 g), der beim Verreiben mit Äther kristallisiert (0.50 g). Aus 90 ccm Methanol (Tiefkühlfach) 0.36 g (14%) hellgelbe Kriställchen vom Schmp.  $140^\circ$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_8$  (537.5) Ber. C 58.09 H 5.06 N 13.03 Gef. C 58.09 H 5.34 N 12.82

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[3.5-di-O-benzoyl-2-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin* (14): Aus den Zonen ca. 9.1—10.2 cm vorstehenden Versuches wird nach Eluieren mit Chloroform ein gelber Sirup (0.32 g) erhalten, der noch etwa 19% **13** enthält (mit NMR abgeschätzt). Eine weitere Reinigung wurde nicht durchgeführt. Ausb. 260 mg (10%; im Reaktionsgemisch enthalten).

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]-pyrimidin* (15): 1.83 g *5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-pyrimidin* (**2**)<sup>58)</sup> und 5.56 g **5** werden 5 Min. bei  $160^\circ$  zusammengeschmolzen, 0.5 g wasserfreies *Zinkchlorid* zugegeben und dann die Schmelze unter magnetischem Rühren 35 Min. im Stickstoffstrom auf  $160^\circ$  erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit 50 ccm Essigester ausgekocht, abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Nach Aufnehmen des Rückstandes in wenig Chloroform wird auf 4 Platten Kieselgel PF<sub>254</sub> (gipshaltig)  $20 \times 40 \times 0.25$  cm aufgetragen und viermal mit Benzol/Aceton (95:5) entwickelt. Nach Elution mit Essigester erhält man aus der Zone 12.1—14.7 cm 1.52 g Produkt. Die Zone 9.4—12.1 cm (2.2 g) enthält noch Ausgangssubstanz und wird daher in 3 ccm Chloroform suspendiert und das Filtrat erneut auf eine Platte Kieselgel PF<sub>254</sub> (gips-

<sup>57)</sup> Hoffmann-La Roche, Inc. (Erf. M. Hoffer) Amer. Pat. 2949449, C. A. **55**, 5869 (1961).

<sup>58)</sup> D. G. Saunders, J. chem. Soc. [London] **1956**, 3232.

haltig)  $20 \times 40 \times 0.25$  cm aufgetragen. Es wird sechsmal in  $\text{CCl}_4$  95  $\rightarrow$  90/THF 5  $\rightarrow$  10 entwickelt. Aus der Zone 13.6–15.5 cm werden weitere 0.95 g Produkt erhalten. Ausb. an Anomerengemisch 2.47 g (39%).

Zur Auftrennung in die reinen Anomeren werden 0.6 g Gemisch auf eine  $20 \times 40 \times 0.2$ -cm-Platte Kieselgel PF<sub>254</sub> aufgetragen und siebenmal in  $\text{CCl}_4$  95  $\rightarrow$  92/Aceton 5  $\rightarrow$  8 entwickelt. Aus der Zone 11.2–13.4 cm werden nach Elution mit Essigester und Einengen 0.4 g gelber Sirup erhalten. Nach Umfällen aus 35 ccm Methanol mit Hyflo-Super-Cel und Aufbewahren im Tiefkühlschrank Ausb. 0.245 g (16%) hellgelbes amorphes Produkt vom Schmp. 74–79°.

$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9$  (627.6) Ber. C 61.24 H 4.66 N 11.16 Gef. C 61.42 H 4.62 N 11.03

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosylamino]-pyrimidin (16)*: Aus der Zone 9–10.6 cm vorstehenden Versuches werden nach Eluieren mit Essigester und Einengen 0.1 g teilweise kristallines Produkt erhalten. Man kristallisiert aus 35 ccm Methanol im Tiefkühlfach. Ausb. 0.06 g (ca. 4%) hellgelbe Nadelchen vom Schmp. 162–164°.

$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9$  (627.6) Ber. C 61.24 H 4.66 N 11.16 Gef. C 61.44 H 4.82 N 11.04

*6-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylamino]-pyrimidin (17)*: 0.22 g *6-Chlor-5-nitro-4-amino-2-dimethylamino-pyrimidin (3)*<sup>59</sup> und 0.56 g **5** werden 5 Min. bei 160° zusammengeschmolzen. Man setzt 0.02 g wasserfreies *Zinkchlorid* zu und hält die Schmelze weitere 20 Min. auf 160°. Dann wird mit Essigester extrahiert, zur Trockne eingengt und der Rückstand nach Lösen in wenig Chloroform auf eine Kieselgelplatte PF<sub>254</sub>  $20 \times 20 \times 0.2$  cm aufgetragen. Man entwickelt je zweimal mit  $\text{CCl}_4$ /Aceton (20:1) und (15:1) und eluiert dann die Zone 8.7–10 cm mit Essigester/Chloroform. Nach Einengen hinterbleibt 0.094 g gelber Sirup, welcher aus 4 ccm Methanol umgefällt wird. Nach Stehenlassen im Tiefkühlfach Ausb. 0.048 g (7.3%) gelbes amorphes Produkt vom Schmp. 67–70°.

$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_9$  (662.1) Ber. C 58.05 H 4.26 N 10.58 Gef. C 58.61 H 4.21 N 9.59

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino]-6-oxo-1.6-dihydropyrimidin (18)*: 0.20 g *5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (4)*<sup>56</sup> und 0.56 g **5** werden 10 Min. bei 160° geschmolzen, dann 0.085 g wasserfreies *Zinkchlorid* zugegeben und unter Rühren noch 30 Min. im Stickstoffstrom bei derselben Temp. gehalten. Die erstarrte Schmelze wird mit Chloroform extrahiert, i. Vak. das Filtrat auf ein kleines Volumen eingengt und dann auf eine Kieselgelplatte PF<sub>254</sub>  $20 \times 20 \times 0.25$  cm aufgetragen. Man entwickelt zweimal mit Chloroform, zweimal mit Chloroform/Aceton (9:1) und einmal mit Chloroform/Aceton (8:2). Die Zone 6.5–11.7 cm wird mit Essigester/Methanol extrahiert. Nach Einengen erhält man 0.12 g Sirup, welcher nach Ätherbehandlung fest wird. Man saugt ab (0.09 g) und kristallisiert aus 7 ccm Äthanol. Ausb. 0.055 g (8.5%) leicht bräunliche Kristalle vom Schmp. 183–190°.

*5-Nitro-2-dimethylamino-4- $\alpha$ -D-ribofuranosylamino-6-methoxy-pyrimidin (19)*: 0.66 g **9** werden in 20 ccm absol. Methanol mit 0.056 g *Kalium-tert.-butylat* bis zur vollständigen Auflösung unter Rückfluß gekocht (ca. 5 Min.); dann wird abgekühlt, mit 0.03 ccm *Eisessig* neutralisiert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 20 ccm Äthanol/Wasser (1:1) aufgenommen, dann erneut abgedampft (Rotationsverdampfer) und dieser Prozeß noch zweimal zur Entfernung des Benzoessäureesters wiederholt. Den Rückstand digeriert man mit 3 ccm Wasser, kühlt im Eisschrank und saugt scharf ab. Schließlich wird aus 6 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.28 g (86%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 202° (ab 185° Sintern).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_7$  (345.3) Ber. C 41.74 H 5.56 N 20.28 Gef. C 41.49 H 5.70 N 20.17

<sup>59</sup> W. R. Boon, J. chem. Soc. [London] 1957, 2146.

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -L-arabinofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (21)*: 0.213 g **1** und 0.53 g 2.3.5-Tri-O-benzoyl-L-methylarabinofuranosid (**20**)<sup>60</sup> werden bei 160° zusammengeschmolzen, dann werden unter magnetischem Rühren 0.13 g wasserfreies Zinkchlorid zugegeben und 40 Min. im Stickstoffstrom auf 160° gehalten. Die erhaltene Schmelze wird unter Zugabe von etwas Kieselgel mit Chloroform ausgekocht, das Filtrat nach Waschen mit Wasser i. Vak. eingeengt, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst, auf eine Kieselgelplatte PF<sub>254</sub> 20 × 20 × 0.2 cm aufgetragen und mit Gemischen von CCl<sub>4</sub>/THF, in welchen der Gehalt an THF von 2 allmählich auf 10% gesteigert wird, insgesamt sechsmal entwickelt. Die Zone 11.3–12.5 cm wird mit Chloroform eluiert und dann eingeengt (0.1 g (16%) Sirup). Aus 5 ccm Methanol (Tiefkühlfach) 0.038 g (6%) hellgelbes amorphes Produkt vom Schmp. 97–101°.

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (657.7) Ber. C 60.27 H 4.75 N 10.65 Gef. C 60.33 H 4.67 N 10.46

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -L-arabinofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (22)*

a) Die Zone 9.0–10.3 cm vorstehender Kieselgel-Chromatographie wird mit Chloroform eluiert und dann eingeengt (0.09 g (14%) Sirup). Aus 4 ccm Methanol (Tiefkühlfach) 0.032 g (5%) hellgelbes amorphes Produkt vom Schmp. 89–92°.

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (657.7) Ber. C 60.27 H 4.75 N 10.65 Gef. C 60.39 H 4.71 N 9.61

b) 0.16 g **1** und 0.4 g 2.3.5-Tri-O-benzoyl- $\alpha$ -L-methylarabinofuranosid (**23**) werden 5 Min. bei 160° zusammengeschmolzen, dann nach Zugabe von 0.075 g wasserfreiem Zinkchlorid 45 Min. unter magnet. Rühren (Stickstoff-Schutz) bei dieser Temp. gehalten. Nach der schichtchromatographischen Trennung wie vorstehend werden **21** und **22** im Verhältnis 1.5 : 1 erhalten. Da beim Aufarbeiten Verluste eintraten, kann die Gesamtausbeute nicht genau angegeben werden; sie liegt bei ca. 20%.

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (27)*: 0.426 g **1** und 0.86 g Penta-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose (**24**)<sup>61</sup> werden 5 Min. bei 160° zusammengeschmolzen. Man setzt 0.095 g wasserfreies Zinkchlorid zu und erhitzt 40 Min. unter magnetischem Rühren auf 160°. Die erhaltene Schmelze wird mit Chloroform ausgekocht, das Lösungsmittel i. Vak. weitgehend abgezogen und der Rest auf 2 Platten 20 × 20 × 0.2 cm Kieselgel PF<sub>254</sub> (gipshaltig) aufgetragen. Nach 4maligem Entwickeln in CCl<sub>4</sub> 95 → 85/Aceton 5 → 15 ergab die Zone 7.7–10.7 cm nach Eluieren und Einengen 0.21 g gelben Sirup. Dieser enthielt noch 31% Ausgangszucker **24**, wie mit Hilfe von UV-Absorptionsspektren festgestellt wurde. Ausb. 0.14 g (UV-spektroskopisch bestimmt, 13%).

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (28)*

a) Die Zone 5.7–7.6 cm wird mit Chloroform eluiert, eingeengt und dann der Rückstand (0.14 g) aus 20 ccm Methanol mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0.10 g (9.3%) gelbliche Nadelchen vom Schmp. 234–235°.

b) 1.07 g **1** werden mit 1-O-Trichloroacetyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (**25**)<sup>21</sup> 2 Min. bei 160° zusammengeschmolzen. Man setzt 0.25 g wasserfreies Zinkchlorid zu und hält unter magnetischem Rühren und unter Stickstoff 50 Min. bei dieser Temperatur. Die erhaltene Schmelze wird dann mit 500 ccm Chloroform unter Zusatz von etwas Kieselgel extrahiert. Nach Einengen zur Trockne und Aufnehmen des Rückstands in 10 ccm Methanol scheiden sich über Nacht Kristalle ab. Man saugt ab und wäscht mit wenig kaltem Methanol (0.87 g). Erneut aus Methanol umkristallisiert: 0.67 g (25%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 234–235°.

<sup>60</sup>) R. K. Ness und H. G. Fletcher, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2007 (1958).

<sup>61</sup>) E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 584 (1916).

c) *Synthese von authent.* **28**: 3.0 g *4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin* (**31**)<sup>62</sup> und 4.6 g *2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamin* (**32**)<sup>63</sup> werden in 25 ccm absol. Dimethylformamid 42 Stdn. bei 60–70° gerührt. Man kühlt über Nacht im Eisschrank, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Methanol und trocknet bei 100° (1.0 g). Aus 140 ccm Methanol 0.80 g (11%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 234–235°.

$C_{21}H_{29}N_5O_{12}$  (543.5) Ber. C 46.41 H 5.38 N 12.89 Gef. C 46.24 H 5.40 N 12.47

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.4-tri-O-acetyl-α-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin* (**29**): 0.16 g **1** und 0.33 g *1.2.3.4-Tetra-O-acetyl-β-D-ribofuranose* (**26**)<sup>35</sup> werden bei 160° (Badtemp.) 6 Min. zusammengeschmolzen, 0.03 g wasserfreies *Zinkchlorid* zugegeben und dann 40 Min. bei 159° unter Stickstoff und magnetischem Rühren gehalten. Die erhaltene Schmelze wird mit Chloroform unter Zusatz von Kieselgel extrahiert und das Filtrat auf ein kleines Volumen i. Vak. eingengt. Man trägt auf eine Platte 20 × 20 × 0.2 cm Kieselgel (Merck Fertigplatten) auf und chromatographiert analog **11**. Aus der Zone 10.5–11.5 cm werden beim Eluieren mit Chloroform und Eindampfen 0.1 g gelber Sirup erhalten, der noch **1** enthält. Nach weiterem viermaligem Entwickeln auf einer Merck Fertigplatte (20 × 20 × 0.2 cm Kieselgel) mit  $CCl_4/THF$ -Gemischen 92:8 → 85:15 ergibt die Hauptzone (9.2–10.3 cm) nach Extraktion mit Chloroform 0.06 g Sirup. Aus 1.8 ccm Methanol (Tiefkühlfach) 0.042 g (15%) hellgelbe Kriställchen vom Schmp. 164–165°.

$C_{18}H_{25}N_5O_{10}$  (471.4) Ber. C 45.86 H 5.35 N 14.86 Gef. C 45.72 H 5.57 N 15.05

*5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.4-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin* (**30**): Aus der Zone 5.8–7.7 cm (s. erste Chromatographie für **29**) werden bei der Extraktion mit Chloroform 90 mg hellgelbes Produkt erhalten, das bereits beim Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert. Aus 8.5 ccm absol. Methanol 0.045 g (13%) hellgelbe feine Kriställchen vom Schmp. 210–212° (Zers.).

$C_{18}H_{25}N_5O_{10}$  (471.4) Ber. C 45.86 H 5.35 N 14.86 Gef. C 45.88 H 5.12 N 15.17

Die Zone 8.3–9.8 cm dieser Trennung wird mit Chloroform extrahiert und i. Vak. eingengt. Der hellgelbe Sirup (0.06 g) enthält neben **26** und *5-Nitro-2-dimethylamino-4-acetamino-6-methoxy-pyrimidin*<sup>37</sup> ein Gemisch der Triacetylribofuranosylverbindungen **11** und **12** mit etwa 4% Ausb. (aus UV und NMR abgeschätzt).

*5-Nitro-2.4-diamino-6-methoxy-pyrimidin* (**33**): Zur Lösung von 0.23 g *Natrium* in 40 ccm absol. *Methanol* werden 1.89 g *6-Chlor-5-nitro-2.4-diamino-pyrimidin*<sup>64</sup> gegeben und 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man saugt ab, wäscht mit wenig Methanol und dann mit Wasser (1.12 g), löst in 55 ccm warmem absol. DMF, behandelt mit Aktivkohle und Hyflo-Super-Cel, filtriert und versetzt mit 185 ccm absol. Äther bis zur bleibenden Trübung; 0.86 g (48%) gelbliche Kriställchen, kein Schmp., Zers. ab 240°.

$C_5H_7N_5O_3$  (185.1) Ber. C 32.43 H 3.81 N 37.38 Gef. C 32.63 H 3.79 N 37.52

*5-Nitro-4-amino-2-[2.3.5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin* (**34**)

a) 0.092 g *5-Nitro-2.4-diamino-6-methoxy-pyrimidin* (**33**) werden mit 0.415 g **5** 1 Stde. auf 170° erhitzt. Man setzt dann 0.02 g *p-Toluolsulfonsäure* zu, mischt gut durch und erhitzt weitere 40 Min. bei dieser Temp. und 50 Torr. Die Schmelze wird in wenig Chloroform auf eine Kieselgelplatte 20 × 20 × 0.2 cm PF<sub>254</sub> aufgetragen. Man entwickelt zweimal mit Chloroform/Benzol/Methanol (30:6:1), dann einmal mit 50:10:3. Die Hauptbande wird

<sup>62</sup>) E. Bühler und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **99**, 2997 (1966).

<sup>63</sup>) B. Helferich und A. Mitrowsky, Chem. Ber. **85**, 9 (1952).

<sup>64</sup>) D. E. O'Brien, C. C. Cheng und W. Pfeleiderer, J. med. Chem. **9**, 573 (1966).

mit Chloroform/Methanol eluiert, zur Trockne eingeengt (0.095 g) und anschließend aus 15 ccm Methanol abgeschieden (Tiefkühlfach). Ausb. 0.05 g (ca. 16%) hellgelbes amorphes Produkt vom Schmp. 90–96°.

$C_{31}H_{27}N_5O_{10}$  (629.6) Ber. C 59.14 H 4.32 N 11.13 Gef. C 59.55 H 4.18 N 10.41

b) 0.184 g **33** und 0.56 g **5** werden 15 Min. auf 160° erhitzt und dann mit 0.029 g *Zinn-tetrachlorid* versetzt. Man hält die Schmelze 40 Min. bei dieser Temp. und legt dann noch 15 Min. Wasserstrahlvakuum an. Die erhaltene Schmelze wird, in wenig Chloroform gelöst, auf eine 20 × 20 × 0.2 cm Kieselgelplatte PF<sub>254</sub> (gipshaltig) aufgetragen. Man entwickelt zweimal mit Benzol/Chloroform/Aceton (5 : 4 : 1). Die Zone 8.8–11 cm wird mit insgesamt 150 ccm Essigester eluiert, der Extrakt zur Trockne eingeengt und der Rückstand dann nochmals auf einer gleichen Kieselgelplatte zweimal mit CCl<sub>4</sub>/Aceton (9 : 1) chromatographiert. Die Hauptzone wird mit Essigester eluiert und nach Einengen der sirupöse Rückstand aus Chloroform/Methanol gefällt (Tiefkühlfach). Ausb. 0.045 g (7.2%) gelbliches amorphes Produkt vom Schmp. 93–98°.

*5-Nitro-2,4-bis-[2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (35)*: Die Zone 11–13.5 cm vorstehender erster Chromatographie unter b) liefert nach Elution mit Essigester und Einengen 0.19 g eines gelblichen Sirups. Man löst in wenig Chloroform, trägt auf eine 20 × 20 × 0.2 cm Kieselgelplatte PF<sub>254</sub> (gipshaltig) auf und entwickelt viermal mit CCl<sub>4</sub>/THF (9 : 1). Aus der Zone 9.5–13.2 cm erhält man 90 mg Sirup, welcher aus 2 ccm Chloroform und 20 ccm Methanol umkristallisiert wird (Tiefkühlfach). Ausb. 0.04 g (ca. 4%) farbloses Produkt vom Schmp. 109–111°.

$C_{57}H_{47}N_5O_{17}$  (1074.0) Ber. C 63.74 H 4.41 N 6.52 Gef. C 62.88 H 4.36 N 6.40

*3-Nitro-2-[2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylamino]-pyridin (37)*: 0.105 g *3-Nitro-2-amino-pyridin (36)*<sup>65)</sup> und 0.43 g **5**<sup>34)</sup> werden unter Rühren und unter Stickstoff 5 Min. bei 150° Badtemp. zusammengeschmolzen. Nach Zugabe von 0.035 g wasserfreiem *Zinkchlorid* wird 15 Min. bei diesen Bedingungen gehalten; weitere 0.01 g **36** werden wegen der Verluste durch Absublimieren zugegeben und weitere 12 Min. wie oben, danach noch 3 Min. unter Wasserstrahlvakuum, gehalten. Die Schmelze wird unter Zusatz von Kieselgel und festem Hydrogencarbonat mit Chloroform extrahiert. Man engt i. Vak. ein, gibt auf eine Merck-Fertigplatte (20 × 20 × 0.2 cm Kieselgel) und entwickelt viermal in CCl<sub>4</sub>/THF-Gemischen 98 : 2 → 91 : 9. Die Zone 7.9–10.0 cm gibt nach Extrahieren mit Chloroform und Eindampfen 0.185 g gelben Sirup. Umfällen aus 9 ccm absol. Methanol (Tiefkühlfach) gibt 0.096 g (17%) gelbes, amorphes Produkt vom Schmp. 72–74°.

$C_{31}H_{25}N_3O_9$  (583.5) Ber. C 63.80 H 4.32 N 7.20 Gef. C 63.55 H 4.69 N 6.40

<sup>65)</sup> F. Korte, Chem. Ber. **85**, 1012 (1952).