

Hartmut Rokos und Wolfgang Pfeleiderer *)

Pteridine, XLI¹⁾

Zur Synthese von Pteridin-*N*-8-ribosiden²⁾

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

(Eingegangen am 21. Oktober 1970)

Zur Synthese der ersten Pteridin-*N*-8-riboside (**9–12**) werden 5-Nitro-4-ribofuranosylamino-pyrimidine (**1–4**) zunächst zu den 5-Aminoderivaten (**5, 6**) reduziert, diese dann mit Glyoxylsäureester kondensiert (**7, 8**) und **7, 8** anschließend cyclisiert. Zur Charakterisierung der Produkte dienen UV- und NMR-Spektren.

Pteridines, XLI¹⁾

Synthesis of Pteridine-*N*-8-ribosides²⁾

5-Nitro-4-(ribofuranosylamino)pyrimidines (**1–4**) are reduced to the corresponding 5-amino derivatives (**5, 6**) and these condensed with ethyl glyoxylate (**7, 8**). On subsequent ringclosure the pteridine-*N*-8-ribosides (**9–12**) are formed. U.v. and n.m.r. spectra are used for characterization.

Seit geraumer Zeit richtet sich unser Interesse in Analogie zu den Purin-nucleosiden auf die Synthese der bislang unbekanntenen Pteridin-*N*-8-riboside. Da frühere Untersuchungen³⁾ gezeigt hatten, daß bei der Direktglykosidierung von 7-Oxo-7,8-dihydropteridinen nach den bekannten Schwermetallverfahren der Purin- und Pyrimidinreihe stets eine selektive 7-*O*- und keine *N*-8-Substitution^{4–7)} erfolgt, erwies es sich als sinnvoll, den Zuckerrest bereits auf der Pyrimidinstufe in das Molekül einzuführen^{6,8,9)}. Die mit Hilfe der Schmelzkondensation erstmals zugänglichen 5-Nitro-4-

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

1) XL. Mitteil.: H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **104**, 739 (1971), vorvorstehend.

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

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

4) W. Pfeleiderer und R. Lohrmann, Chem. Ber. **95**, 738 (1962).

5) W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **95**, 1621 (1962).

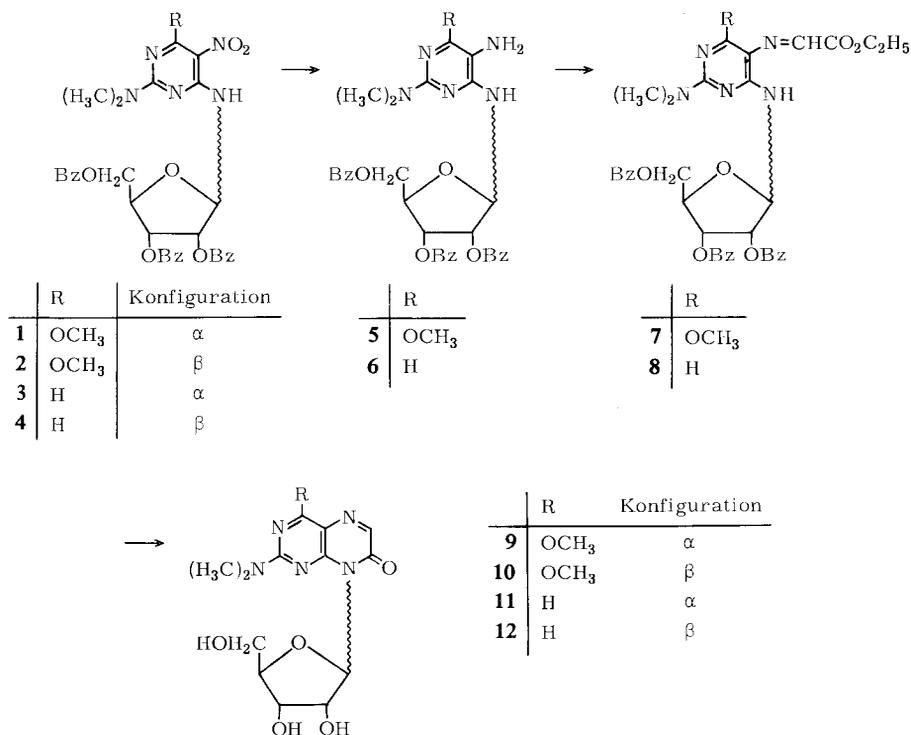
6) W. Pfeleiderer und D. Söll, J. heterocycl. Chem. **1**, 23 (1964).

7) W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).

8) E. Bühler und W. Pfeleiderer, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 3007.

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

[2.3.5-tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranosylamino]-pyrimidine **1**–**4**¹⁰⁾ bildeten dabei die Ausgangssubstanzen für die Realisierung der Pteridin-*N*-8-ribosid-Synthese.



Schwierigkeiten traten schon bei der katalytischen Reduktion der Nitrogruppe mit Raney-Nickel auf. Sie verlief mit der üblichen Menge an Katalysator ungewöhnlich langsam (40–60 Stdn.) und zeigte auch eine starke Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Erst bei Anwendung eines sehr großen Überschusses an neutralem, wasserfreiem Raney-Nickel in Methanol/Essigester ließ sich die Reduktion der empfindlichen Substanzen bei Raumtemp. in einigen Stunden durchführen. Noch günstiger erwies sich schließlich Essigester mit etwas Triäthylaminzusatz als Reaktionsmedium, da sich dadurch die Reduktionszeit auf etwa 30 Min. verkürzt. Die resultierenden 5-Amino-Derivate **5** und **6** wurden ebensowenig wie ihre Umsetzungsprodukte mit Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal, die Schiffschen Basen **7** und **8**, in Substanz isoliert, sondern **7** und **8** sofort zum Pteridin-*N*-8-ribosid cyclisiert. Der basenkatalysierte Ringschluß verlief nach bewährtem Verfahren^{5,11,12)} in Gegenwart von wäßriger Hydrogencarbonatlösung wenig befriedigend und erforderte kurzes Kochen in Methanol mit Natriummethylat bzw. -tert.-butylat. Hierbei findet gleichzeitig Ent-

¹⁰⁾ H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **104**, 748 (1971), vorstehend.

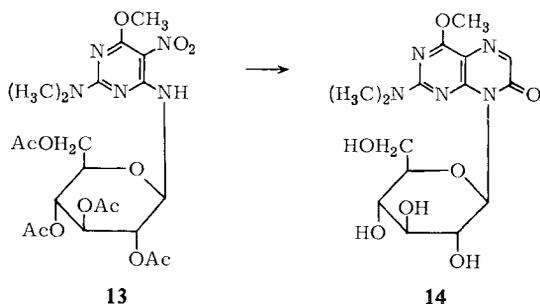
¹¹⁾ W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2588 (1957).

¹²⁾ W. Pfeleiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. **94**, 1 (1961).

benzoylierung¹³⁾ statt, so daß die freien anomeren Pteridin-*N*-8-riboside **9** und **10** bzw. **11** und **12** direkt bzw. nach schichtchromatographischer Trennung der Reaktionsgemische an Kieselgel erhalten wurden.

Erstaunlicherweise werden nicht nur aus dem Anomerengemisch (**1** + **2**), sondern auch aus den anomerenreinen Ribosylamino-pyrimidinen **1** und **2** beide Pteridin-*N*-8-riboside **9** und **10** im jeweils gleichen Verhältnis gebildet, unabhängig von der Konfiguration der Ausgangsverbindung. In gleicher Weise lieferten sowohl **3** als auch **4** in nahezu gleichen Ausbeuten von rund 50% das 2-Dimethylamino-7-oxo-8- β -*D*-ribofuranosyl-7.8-dihydro-pteridin (**12**). Das α -Anomere **11** konnte durch Schichtchromatographie in geringer Menge ebenfalls isoliert, jedoch nicht in kristalliner Form erhalten werden; seine Struktur wurde durch das NMR-Spektrum sichergestellt.

Diese experimentellen Befunde lassen sich zwanglos erklären, wenn man die Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen den beiden Anomeren auf einer der Zwischenstufen des Reduktionsprozesses oder aber der Intermediärprodukte annimmt. Da wir weder die 5-Amino-Verbindungen **5** und **6** noch die Schiffschen Basen **7** und **8** in Substanz isolierten, muß dieses Problem unbeantwortet bleiben, zumal auch Variation der Versuchsbedingungen, wie Zusatz von Calciumsulfat (Drierite) und Triäthylamin, keinen Effekt zeigte. In diesem Zusammenhang stellten wir fest, daß die beobachtete Anomerisierung während des Eintropfverfahrens mit großer Wahrscheinlichkeit eine Eigenart der Glykofuranoside darstellt, da eine entsprechende Reaktion bei der Überführung des 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl-amino]-6-methoxy-pyrimidins (**13**) in das 2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-8- β -*D*-glucopyranosyl-7.8-dihydro-pteridin (**14**) nicht beobachtet wurde.



Die Struktur und Konfigurationszuordnung der glykosidischen Bindung der Pteridin-*N*-8-riboside wurde mit Hilfe von NMR-Spektren sowohl durch die chemische Verschiebung¹⁴⁾ als auch durch die Aufspaltung des 1'-H-Signals bewiesen (Tab. 1).

In den α -Ribosiden **9** und **11** gibt 1'-H ein Dublett bei δ 7.19 bzw. 7.18, während es bei den β -Anomeren **10** und **12** erwartungsgemäß¹⁰⁾ bei höherem Feld (δ 6.74 und 6.73) auftritt. Die Kopplungskonstante beträgt für die α -Riboside $J_{1,2'} = 6.5$ Hz und bestätigt mit diesem Wert eindeutig die getroffene Konfigurationszuordnung¹⁵⁾. Auch

¹³⁾ G. Zemplén und E. Pacsu, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1613 (1929).

¹⁴⁾ R. U. Lemieux, R. X. Kullnig, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6098 (1958).

¹⁵⁾ R. L. Rinehart, W. S. Chilton, M. Hichens und W. v. Philipsborn, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3216 (1962).

die optischen Drehwerte für **9** bzw. **10** mit $[\alpha]_D^{25}$: + 147 bzw. -7.5° lassen erkennen, daß die bei **1**–**4** beobachteten Anomalien¹⁰⁾ in dieser Reihe nicht auftreten und die Regel von *Hudson*¹⁶⁾ mit Erfolg angewandt werden kann.

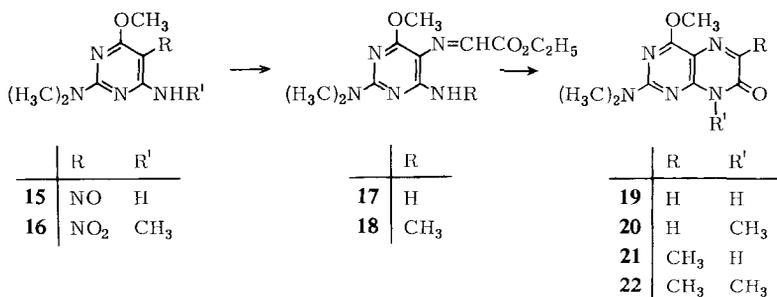
Tab. 1. 60-MHz-NMR-Spektren (Varian A-60 A) der anomeren Pteridin-*N*-8-*D*-ribofuranoside **9**–**12** in DMSO-*d*₆ + D₂O (interner Standard TMS, δ -Werte)

2-Dimethylamino- . . . - 7-oxo-7.8-dihydro-pteridin	1'-H	N(CH ₃) ₂	6-H	4-Substituent	$J_{1'2'}$
-4-methoxy-8- α - <i>D</i> - ribofuranosyl- (9)	7.19 d	3.20	7.68	4.01	6.5
-4-methoxy-8- β - <i>D</i> - ribofuranosyl- (10)	6.74 d	3.22	7.67	4.03	3.5
-8- α - <i>D</i> -ribo- furanosyl- (11)	7.18 d	3.20	7.84	8.74	6.5
-8- β - <i>D</i> -ribo- furanosyl- (12)	6.73 d	3.20	7.80	8.68	3.5

d = Dublett

Die für den UV-spektroskopischen Vergleich erforderlichen Modellsubstanzen, das 2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-7.8-dihydro-pteridin (**19**) und sein 8-Methyl-Derivat **20** wurden in bekannter Weise aus 5-Nitroso-4-amino- (**15**) bzw. 5-Nitro-4-methylamino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (**16**) durch Reduktion zum 5-Amino-Derivat, Kondensation mit Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal zur Schiffischen Base **17** bzw. **18** und basenkatalysierten Ringschluß in Äthanol mit Natriumhydrogencarbonat oder besser mit Natriummethylat dargestellt. Mit Brenztraubensäure-äthylester ließen sich die intermediären Schiffischen Basen nicht isolieren, da direkt Ringschluß zu den entsprechenden 6-Methyl-pteridin-Derivaten **21** und **22** stattfand.

20 wurde früher schon einmal als eines der Reaktionsprodukte bei der Dimethylsulfat/Alkali-Methylierung des 2-Dimethylamino-4-oxo-3.4-dihydro-pteridins in geringer Ausbeute erhalten¹⁷⁾, ohne jedoch eindeutig in seiner Struktur gesichert worden zu sein.



¹⁶⁾ C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **31**, 66 (1909).

¹⁷⁾ M. Viscontini und A. Bobst, Helv. chim. Acta **49**, 1815 (1966).

Wie Tab. 2 und die Abbild. 1 und 2 zeigen, stimmen die UV-Absorptionsspektren der *N*-8-H-Pteridine sowohl mit denen ihrer *N*-8-Alkyl-Derivate als auch mit denen der Pteridin-*N*-8-glykoside überein.

Tab. 2. Physikalische Daten der dargestellten Pteridine

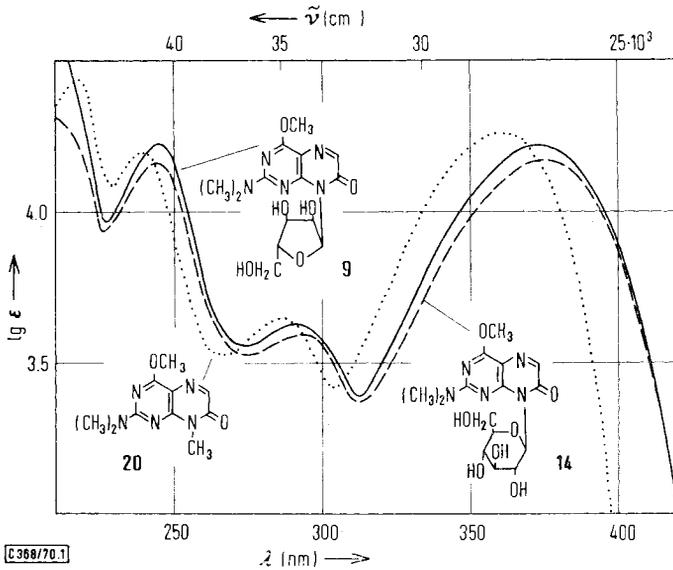
2-Dimethylamino- 7-oxo-7,8-dihydro- pteridin	pK _a -Wert ^(a) in Wasser 20°	UV-Absorptionsspektren λ _{max} (mμ)			lg ε _{max}			pH	Molekül- art ^(b)
-4-methoxy-8-α-D- ribofuranosyl- (9)		244	290	372	4.22	3.63	4.21	7.0	0
-4-methoxy-8-β-D- ribofuranosyl- (10)		242	290	372	4.23	3.65	4.23	7.0	0
-4-methoxy-8-β-D- glucopyranosyl- (14)		243	291	372	4.16	3.60	4.16	7.0	0
-4-methoxy- (19)	8.48 ± 0.09	241	287	365	4.20	3.75	4.21	5.0	0
		229	276	353	4.60	3.90	4.17	12.0	—
-4-methoxy-8- methyl- (20)		242	287	366	4.16	3.67	4.24	4.0	0
-4-methoxy-6- methyl- (21)	8.92 ± 0.02	242	289	360	4.24	3.82	4.25	7.0	0
		226	273	350	4.60	4.00	4.22	12.0	—
-4-methoxy-6,8- dimethyl- (22)		241	290	360	4.26	3.83	4.24	7.0	0
-8-β-D-ribo- furanosyl- (12)		222	247	[315] 372	4.25	4.16	[3.69] 4.17	7.0	0
-8-H- ^(c)	7.97 ± 0.04	223	245	300 370	4.17	4.17	3.74 4.22	5.0	0
		236	282	364	4.51	3.97	4.16	11.0	—
-8-äthyl- ^(c)		224	[244] 298	368	4.29	[4.17] 3.75	4.20	5.0	0

^{a)} Spektrophotometrisch bestimmt.

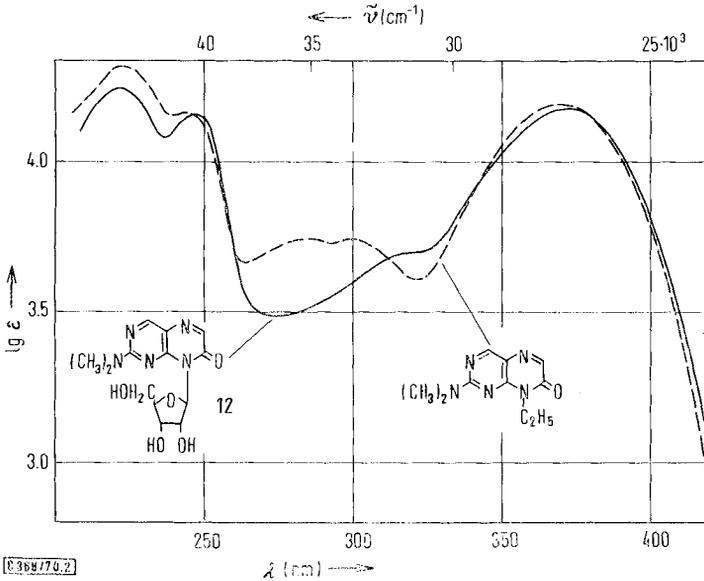
^{b)} 0 = Neutramolekül, — = Monoanion.

^{c)} W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. 99, 536 (1966).

[] Schulter.



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren von 9 —, 14 - - - und 20 bei pH 7



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren von **12** ——— und 2-Dimethylamino-7-oxo-8-äthyl-7,8-dihydro-pteridin — — — bei pH 7

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir auch an dieser Stelle für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-8-D-ribofuranosyl-7,8-dihydro-pteridin (Anomeren-gemisch **9** + **10**): 6.57 g 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2,3,5-tri-O-benzoyl-α-D-ribofuranosyl-amino]-6-methoxy-pyrimidin (**1**)¹⁰ werden in 50 ccm absol. Essigester und 50 ccm absol. Methanol mit 40 g alkali- und wasserfreiem Raney-Nickel bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente hydriert. Nach 5 Stdn. ist die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Man gibt 2.25 g Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal zu, filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit 200 ccm eines heißen Gemisches Essigester/absol. Methanol (1:1) nach und läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Einengen zur Trockne i. Vak. wird etwas Benzol zugesetzt, erneut i. Vak. bei einer Badtemp. von 70° abgezogen und dann der Sirup (6.6 g) unter Erwärmen in 120 ccm absol. Methanol gelöst. Man setzt 1.23 g Kalium-tert.-butylat zu, kocht 5 Min. unter Rückfluß, neutralisiert anschließend mit Eisessig, zieht im Rotationsverdampfer i. Vak. ab und wiederholt diesen Prozeß nach jeweiliger Zugabe von 30 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser noch dreimal. Der Rückstand wird in ca. 20 ccm Methanol/Wasser aufgenommen. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. wird noch 6 Stdn. im Tiefkühl-fach aufbewahrt, der Niederschlag dann gesammelt, mit Äthanol und Aceton gewaschen (1.9 g) und aus dem Filtrat nach Einengen, Aufnehmen in 8 ccm Methanol/Wasser und Animpfen noch eine zweite Fraktion abgetrennt (0.29 g). Nach Trocknen im Vakuum-exsiccator über P₄O₁₀ 2.19 g (59%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 148—160°, nach Sintern ab 125°.

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydro-pteridin (**10**)

a) Vorstehendes Anomeren-gemisch wird aus 44 ccm Äthanol umkristallisiert. Beim Abkühlen und Aufbewahren im Tiefkühlfach scheiden sich gelbliche Kristalle ab. Nach Absaugen,

Waschen mit wenig eiskaltem Äthanol/Aceton und Trocknen im Vakuumexsiccator über P_4O_{10} 0.82 g (22%) schwach gelbliche Kriställchen vom Schmp. 175° (Sintern ab 171°). $[\alpha]_D^{25}$: -7.5° ($c = 0.5$, absol. Methanol).

$C_{14}H_{19}N_5O_6 \cdot H_2O$ (371.4) Ber. C 45.28 H 5.70 N 18.86 Gef. C 45.28 H 5.68 N 18.67

b) 4.6 g 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin (2)¹⁰ werden in 100 ccm absol. Methanol/Äthylacetat (1:1) mit 20 g alkali- und wasserfreiem Raney-Nickel bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente hydriert. Nach 2 $\frac{1}{4}$ Stdn. ist die Wasserstoff-Aufnahme beendet. Man saugt in eine Vorlage ab, die 1.6 g Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal enthält, wäscht mit 140 ccm warmem Methanol nach, erwärmt kurze Zeit auf 60°, läßt dann mehrere Stdn. bei Raumtemp. stehen, engt i. Vak. ein, wiederholt diesen Prozeß mit Äthanol und Benzol und hält anschließend noch 15 Min. bei 70° i. Hochvak. Der Rückstand wird in 90 ccm absol. Methanol aufgenommen, die Lösung mit 0.85 g Kalium-tert.-butylat versetzt und 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Man neutralisiert mit Eisessig, engt i. Vak. ein und dampft anschließend noch dreimal mit Äthanol/Wasser im Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 30 ccm Äthanol aufgenommen und nach 2 Tagen bei Raumtemp. noch einige Stdn. im Tiefkühlfach aufbewahrt. Der Niederschlag wird gesammelt und im Vakuumexsiccator über P_4O_{10} getrocknet. Ausb. 0.59 g (23%) gelbliche Nadelchen vom Schmp. 175° (Sintern ab 171°).

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-8- α -D-ribofuranosyl-7.8-dihydro-pteridin (9)

a) Das Filtrat vorstehender Aufarbeitung a) wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der sirupöse Rückstand in 8 ccm absol. Äthanol unter Erwärmen gelöst und die Lösung noch warm mit 18 ccm absol. Äthylacetat versetzt. Nach Animpfen wird im Tiefkühlfach aufbewahrt, der abgeschiedene Niederschlag scharf abgesaugt, mit wenig kaltem Äthylacetat gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 1.13 g (32%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 129–131° (Sintern ab 124°). $[\alpha]_D^{25}$: $+147^\circ$ ($c = 0.5$, absol. Methanol).

$C_{14}H_{19}N_5O_6$ (353.3) Ber. C 47.59 H 5.42 N 19.82 Gef. C 47.50 H 5.30 N 19.82

b) Das Filtrat vorstehender Aufarbeitung b) wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand in 5 ccm Äthanol unter Erwärmen gelöst. Nach Versetzen mit 15 ccm warmem Äthylacetat wird im Tiefkühlfach aufbewahrt. Ausb. 0.87 g (34%) gelbliche Kriställchen vom Schmp. 127–130° (Sintern ab 124°). Das Produkt stimmt mit Substanz a) chromatographisch und spektrophotometrisch überein.

2-Dimethylamino-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7.8-dihydro-pteridin (12)

a) 0.63 g 5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosylamino]-pyrimidin (4)¹⁰ werden in 20 ccm absol. Äthylacetat und 10 ccm absol. Methanol mit 4 g Raney-Nickel 3 Stdn. bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente hydriert. Man saugt vom Katalysator rasch in eine Vorlage ab, welche 0.25 g Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal enthält. Das Raney-Nickel wird mit 50 ccm absol. Äthylacetat und 20 ccm absol. Methanol nachgewaschen, das gelbe Filtrat leicht erwärmt, einige Stdn. stengelassen und dann i. Vak. eingengt. Zum Schluß wird 10 Min. i. Hochvak. bei einer Badtemp. von 70° gehalten. Die Lösung des Rückstands in 30 ccm absol. Methanol wird mit 0.12 g Kalium-tert.-butylat 2 Min. unter Rückfluß gekocht. Man neutralisiert mit Essigsäure, dampft i. Vak. zur Trockne ab (Rotationsverdampfer) und wiederholt diesen Prozeß noch dreimal mit jeweils 20 ccm Äthanol/Wasser (1:1). Die Lösung des Rückstands in 6 ccm Wasser/Äthanol (1:1) wird dann im Tiefkühlfach aufbewahrt. Die Kristalle (0.165 g, 51%, Schmp. 189–192°) werden aus 12 ccm Äthanol und 1 ccm Wasser umkristallisiert. Nach Trocknen bei 100° 0.135 g (42%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 195–198°.

$C_{13}H_{17}N_5O_5$ (323.3) Ber. C 48.29 H 5.30 N 21.85 Gef. C 48.29 H 5.29 N 21.66

b) 0.63 g **4**, 1.2 g *Drierite* (CaSO₄ rein), 5 g wasserfreies *Raney-Nickel* (unter absol. Methanol aufbewahrt) und 0.5 ccm *Triäthylamin* werden in 25 ccm absol. Äthylacetat bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente hydriert. Nach 45 Min. ist die Reduktion beendet, und es wird wie vorstehend weiter- und aufgearbeitet. Die Cyclisierung erfolgt durch 5 Min. Kochen in 20 ccm absol. Methanol bei Anwesenheit von 1 ccm 1*n* *Natriummethylat*-Lösung. Ausb. 0.14 g (44%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 195—198°.

c) 2.12 g *5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.5-tri-O-benzoyl-α-D-ribofuranosylamino]-pyrimidin* (**3**)¹⁰⁾ werden mit 3 g *Drierite*, 14 g wasserfreiem *Raney-Nickel* und 1.5 ccm *Triäthylamin* in 45 ccm absol. Äthylacetat bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente 1 Stde. hydriert. Vom Katalysator wird direkt zu 0.76 g *Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal* und 2 g *Drierite* abgesaugt, mit 70 ccm warmem Essigester nachgewaschen, auf 40 ccm eingengt und dann 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 1 Stde. werden weitere 0.25 g Glyoxylester zugesetzt. Man saugt vom *Drierite* ab, engt i. Vak. ein und wiederholt den Prozeß nach Zugabe von Benzol (Badtemp. 60°). Der resultierende Sirup wird noch 10 Min. bei 0.5 Torr gehalten, dann in 30 ccm absol. Methanol und 4 ccm 1*n* *Natriummethylat*-Lösung gelöst und 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Mit 0.17 ccm *Eisessig* wird neutralisiert, i. Vak. abgezogen (Rotationsverdampfer) und dieser Prozeß dreimal mit je 20 ccm Äthanol/Wasser (1:1) wiederholt. Der Rückstand wird aus 4 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser umkristallisiert (0.51 g, 47%, Schmp. 185—187°). Aus 25 ccm 95proz. Äthanol 0.425 g (39%) **12**, hellgelbe Nadelchen vom Schmp. 195—198°.

2-Dimethylamino-7-oxo-8-α-D-ribofuranosyl-7.8-dihydro-pteridin (**11**): Die Mutterlauge und das Filtrat der Umkristallisation aus vorstehendem Versuch a) werden i. Vak. auf ca. 12 ccm eingengt. 1 ccm davon wird auf eine Merck-Fertigplatte (20 × 20 × 0.2 cm, Kieselgel) aufgetragen und dreimal mit den Benzol/n-Propanol-Gemischen (86:14 → 79:21) entwickelt. Die Zone 4.3—7.3 cm liefert nach Elution mit warmem Dimethylformamid, Abziehen i. Vak. (Rotationsverdampfer), Extrahieren des Rückstandes mit Chloroform und erneutem Einengen lediglich ein amorphes Produkt. Ausb. 3 mg (ca. 11%) gelbliche Substanz, deren Struktur durch das NMR-Spektrum gesichert wurde.

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-8-β-D-glucopyranosyl-7.8-dihydro-pteridin (**14**): 0.33 g *5-Nitro-2-dimethylamino-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-6-methoxy-pyrimidin* (**13**)¹⁰⁾ werden in 30 ccm absol. Methanol mit 5 g *Raney-Nickel* bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente hydriert. Nach 16 Stdn. ist die Reduktion beendet, und es wird vom Katalysator abgesaugt, mit Methanol gut nachgewaschen, 0.3 g *Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal* zugegeben, kurz aufgeköcht und dann 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Einengen i. Vak. gibt man Methanol/Benzol zu, verdampft erneut im Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in 40 ccm absol. Methanol auf, gibt 1 ccm 1*n* *Natriummethylat*-Lösung zu, erhitzt 1 Stde. auf 60°, engt anschließend i. Vak. ein, nimmt den sirupösen Rückstand in wenig Wasser auf und reinigt über eine Säule mit 50 g Serdolit Mischbettionenaustauscher. Nach Eluieren mit Wasser wird abgezogen (Rotationsverdampfer) und der Rückstand aus 1 ccm Methanol und 7 ccm Äthanol umkristallisiert (mit Trockeneis kühlen). Ausb. 0.045 g (19%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 160—170°, danach Verfestigung und zweiter Schmp. 195 bis 205° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +5.3° (c = 0.81, absol. Methanol).

C₁₅H₂₁N₅O₇ · H₂O (401.4) Ber. C 44.88 H 5.78 N 17.45 Gef. C 44.87 H 5.52 N 16.93

5-Nitro-4-methylamino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (**16**): 1.16 g *4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin*¹⁸⁾ werden in 8 ccm Methanol suspendiert, mit 1.0 g 40proz. wäbr. *Methylamin*-Lösung versetzt und gut umgeschüttelt. Es tritt unter Erwärmen Auflösung ein, und nach kurzer Zeit bildet sich ein dicker Kristallbrei. Man läßt noch 2 Tage

¹⁸⁾ E. Bühler und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **99**, 2997 (1966).

bei Raumtemp. unter gelegentlichem Umschütteln stehen, kühlt im Eisschrank, saugt scharf ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 100°. Ausb. 1.07 g (94%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 180°.

$C_8H_{13}N_5O_3$ (241.3) Ber. C 42.29 H 5.77 N 30.82 Gef. C 41.82 H 5.57 N 30.89

4-Amino-2-dimethylamino-5-äthoxycarbonylmethylenamino-6-methoxy-pyrimidin (17): 0.60 g 5-Nitroso-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (15)¹⁾ werden in 50 ccm Äthanol mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttel-Ente hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird abgesaugt, 1.0 g Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal und 10 ccm Wasser werden zum Filtrat gegeben und dann 1 Stde. bei Raumtemp. geschüttelt. Man engt i. Vak. auf ein kleineres Volumen ein, kühlt ab und sammelt den abgeschiedenen Niederschlag (0.69 g). Nach Umkristallisation aus 55 ccm Äthanol und 95 ccm Wasser mit Aktivkohle Ausb. 0.46 g (57%) gelbe Kristalle vom Schmp. 156–158°.

$C_{11}H_{17}N_5O_3$ (267.3) Ber. C 49.43 H 6.41 N 26.20 Gef. C 49.54 H 6.11 N 26.22

4-Methylamino-2-dimethylamino-5-äthoxycarbonylmethylenamino-6-methoxy-pyrimidin (18): 0.92 g 5-Nitro-4-methylamino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (16) werden in 50 ccm Äthanol mit Raney-Nickel/ H_2 reduziert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird filtriert, und 1.5 g Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal sowie 30 ccm Wasser werden zugesetzt. Nach kurzer Zeit scheiden sich gelbe Kristalle ab. Man stellt über Nacht in den Eisschrank, saugt scharf ab und trocknet im Vakuumexsiccator (1.05 g). Nach Umkristallisation aus 70 ccm Wasser und 105 ccm Äthanol mit Aktivkohle Ausb. 0.80 g (71%) gelborangefarbene Kristalle vom Schmp. 137–139°.

$C_{12}H_{19}N_5O_3$ (281.3) Ber. C 51.23 H 6.81 N 24.90 Gef. C 51.75 H 7.05 N 24.61

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-7.8-dihydro-pteridin (19): 4.94 g 17 in 1600 ccm Methanol werden mit 8.65 g Natriummethylat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert, stellt mit Eisessig auf pH 4 ein und dampft i. Vak. auf ein kleineres Volumen ab (Rotationsverdampfer), wobei sich das Pteridin abscheidet. Man saugt scharf ab und gewinnt aus dem Filtrat durch Aufbewahren im Eisschrank eine zweite Fraktion. Das chromatographisch reine Rohprodukt, 3.3 g (81%), gibt aus Methanol (Trocknen bei 100°) gelbliche Kristalle vom Schmp. 239°.

$C_9H_{11}N_5O_2$ (221.2) Ber. C 48.86 H 5.01 N 31.66 Gef. C 48.59 H 4.96 N 31.79

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-8-methyl-7.8-dihydro-pteridin (20)¹⁷⁾: 0.28 g 18 werden in 100 ccm Methanol mit 10 ccm 0.5n Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8 Stdn. auf 60° erwärmt. Man setzt weitere 10 ccm zu und hält nochmals 15 Stdn. bei 70°, neutralisiert dann mit Eisessig und engt i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit insgesamt 80 ccm Benzol in mehreren Portionen ausgezogen. Nach Einengen der benzolischen Lösung wird in wenig Methanol aufgenommen und auf eine 20 × 20 × 0.25-cm-Platte Kieselgel PF₂₅₄ (gipshaltig) aufgetragen. Es wird dreimal mit Chloroform/Aceton (95:5) entwickelt, die blaufluoreszierende Zone mit Chloroform/Methanol eluiert und nach Einengen der Rückstand aus 8 ccm Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.046 g (20%) farblose Kristalle vom Schmp. 181–182° (Lit.¹⁷⁾: keine Angaben).

$C_{10}H_{13}N_5O_2$ (235.2) Ber. C 51.05 H 5.57 N 29.77 Gef. C 50.86 H 5.59 N 29.92

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-6-methyl-7.8-dihydro-pteridin (21): 0.60 g 15¹⁾ werden in 50 ccm Äthanol mit Raney-Nickel/ H_2 reduziert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird vom Katalysator abfiltriert, gut gewaschen und das Filtrat mit 0.44 g Brenztraubensäure-äthylester versetzt. Nach 1 Stde. Kochen unter Rückfluß wird über Nacht im Tiefkühlfach aufbewahrt. Das abgeschiedene Produkt wird abgesaugt (0.56 g) und aus dem Filtrat

durch partielles Einengen eine zweite Fraktion isoliert (0.12 g). Nach Umkristallisation aus 80 ccm Äthanol und 100 ccm Wasser mit Aktivkohle Ausb. 0.54 g (78%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 256—258°.

$C_{10}H_{13}N_5O_2$ (235.2) Ber. C 51.05 H 5.57 N 29.77 Gef. C 51.16 H 5.56 N 30.16

2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-6,8-dimethyl-7,8-dihydro-pteridin (22): 0.68 g **16** werden in 40 ccm Äthanol mit *Raney-Nickel*/ H_2 unter schwachem Erwärmen reduziert. Vom Katalysator wird abfiltriert und mit 20 ccm Wasser nachgewaschen. Das gemeinsame Filtrat wird mit 0.44 g *Brenztraubensäure-äthylester* 15 Min. unter Rückfluß gekocht, über Nacht im Tiefkühlfach aufbewahrt, der abgeschiedene Niederschlag gesammelt (0.38 g) und aus 150 ccm Wasser/Äthanol (2:1) umkristallisiert. Ausb. 0.31 g (42%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 204°.

$C_{11}H_{15}N_5O_2$ (249.3) Ber. C 53.00 H 6.07 N 28.10 Gef. C 53.18 H 6.00 N 28.24

[368/70]