

Nucleoside, XXII¹⁾

Über die Ribosidierung des 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydropteridins und seines 4-Benzoyloxy-Derivates

Tokuo Itoh und Wolfgang Pfeleiderer*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 2. Februar 1976

Ribosidierungen am 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydro- (13) und 4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (8) werden nach verschiedenen Methoden ausgeführt und die Reaktionsprodukte 19 – 25 durch UV-, NMR- und CD-Spektren charakterisiert. Erstmals gelang sowohl mit einem Pteridin-Quecksilbersalz (18) als auch einer freien Pteridinbase (8) nach der $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -Methode eine *N*-8-Glycosidierung. Die 7-*O*- bzw. *N*-8-Ribosidierung wird unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, vor allem in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, untersucht. Eine 7-*O*- → *N*-8-Umglycosidierung unter der katalytischen Wirkung von HgBr_2 war in der Pteridinreihe ebenfalls zum ersten Male realisierbar.

Nucleosides, XXII¹⁾

Ribosidation of 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydropteridine and its 4-Benzoyloxy Derivative

Ribosidations of 2-dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydro- (13) and 4-benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridine (8) by various methods are described and the reaction products 19 – 25 are characterized by u. v., n. m. r., and c. d. spectra. *N*-8-glycosidation of a pteridine mercury-salt (18) as well as of a free pteridine base (8) by the $\text{Hg}(\text{CN})_2$ method could be performed for the first time. 7-*O*- and *N*-8-ribosidation respectively has been investigated under different reaction conditions especially in dependence of the solvent. A 7-*O*- → *N*-8-transribosidation could also be realized for the first time in the pteridine series under the catalysis of HgBr_2 .

Das Interesse an Pteridin-*N*-8-ribosiden²⁻⁴⁾ gründet sich auf ihre Strukturanalogie zu den Purin-nucleosiden. Um unsere Kenntnis über den synthetischen Zugang zu dieser Reihe, die bisher ausschließlich durch die „Silyl-Methode“ erschlossen wurde, zu erweitern, haben wir am 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (13) und seinem 4-Benzoyloxy-Derivat (8) methodisch breiter angelegte Ribosidierungsversuche unternommen. Während die Darstellung von 13 schon früher⁵⁾ beschrieben wurde, war das 4-Benzoyloxy-Derivat 8 ausgehend vom 4-Amino-2-dimethylamino-5-nitro-6-oxo-dihydro-

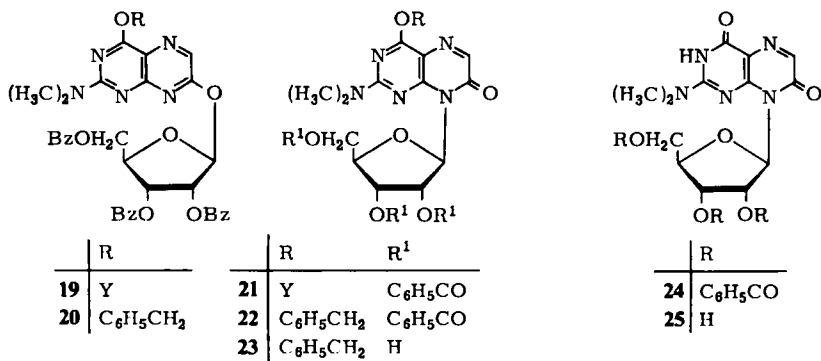
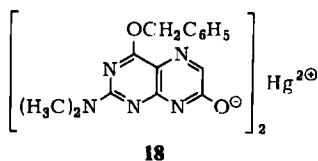
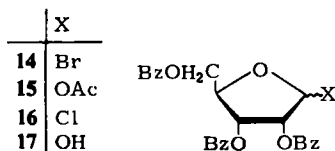
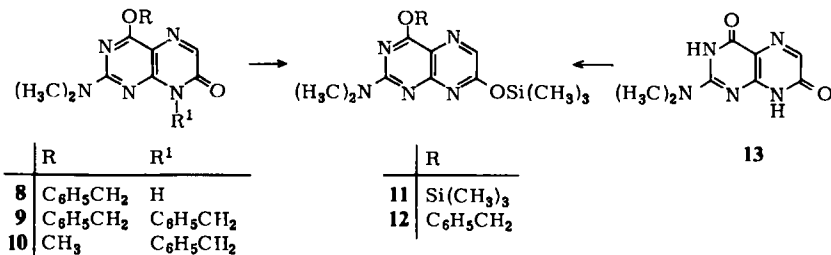
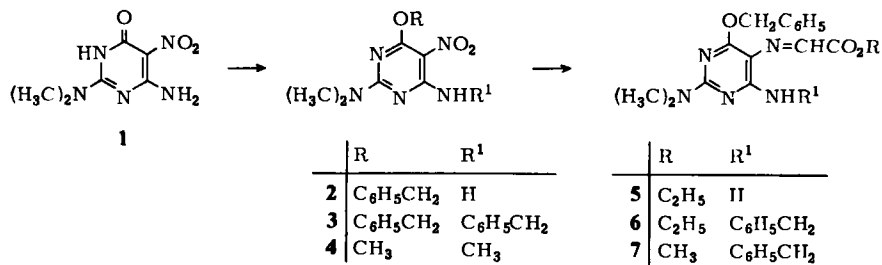
¹⁾ XXI. Mitteil.: W. Hutzenlaub, K. Kobayashi und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 109, 3217 (1976), vorstehend.

²⁾ W. Pfeleiderer, D. Autenrieth und M. Schranner, Chem. Ber. 106, 317 (1973).

³⁾ H. Schmid, M. Schranner und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 1952 (1973).

⁴⁾ M. Ott und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 107, 339 (1974).

⁵⁾ W. Pfeleiderer und K. Deckert, Chem. Ber. 95, 1597 (1962).



Y = 2,3,5-Tri-*O*-Benzoyl-β-D-ribofuranosyl

pyrimidin (1)⁶⁾ in einer übersichtlichen Reaktionsfolge erhältlich. Im ersten Schritt mußten zur Optimierung der Mono-*O*-benzylierung die bislang angewandten Reaktionsbedingungen etwas variiert werden, da sich jetzt neben 2 als weiteres Reaktionsprodukt ein Dibenzyl-Derivat (3) zu immerhin 34% isolieren ließ. Seine Konstitution konnte anhand eines UV-Spektrenvergleiches mit 2-Dimethylamino-4-methylamino-6-methoxy-

⁶⁾ H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 104, 739 (1971).

5-nitropyrimidin (4)⁷⁾, eines NMR-Spektrums, das eine Kopplung zwischen einer Methylen- und einer N-H-Gruppe zeigt, und der erfolgreichen Weiterbenzylierung von 2 zum gleichen Produkt 3 gesichert werden. 2 Äquivalente Benzylchlorid sind ausreichend, um 1 in DMF bei 80°C in 80–90proz. Ausbeute in 2 überzuführen. Durch katalytische Reduktion der Nitrogruppen und anschließende Kondensation mit Glyoxylester-halb-acetal werden die Schiffschen Basen 5 und 6 erhalten, von denen sich erstere mittels Natriummethylat ohne Schwierigkeiten zum 7-Oxopteridin 8 cyclisieren läßt. 6 liefert dagegen ein Substanzgemisch aus dem sich durch Säulenchromatographie an Kieselgel die durch Umesterung entstandene Schiffsche Base 7 zu 8%, das gesuchte 8-Benzyl-4-benzyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (9) zu 12% und das durch nucleophile Substitution gebildete entsprechende 4-Methoxy-Derivat 10 zu 5% isolieren ließen. Der Konstitutionsbeweis beruht dabei jeweils auf UV-, NMR- und Massenspektren.

Bei der Ribosidierung des 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydropteridins (13) nach der von Wittenburg⁸⁾ eingeführten modifizierten Birkofer'schen Silyl-Methode⁹⁾ zeigt sich, daß das durch Kochen in Hexamethyldisilazan (HMDS) gewonnene 4,7-Bis(trimethylsiloxy)-Derivat 11 mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosylbromid (14) bei Gegenwart von HgBr₂ und HgO als Katalysatoren kein einheitliches Reaktionsprodukt, sondern ein schwierig zu trennendes Substanzgemisch ergibt: auf chromatographischem Wege konnten hieraus in Ausbeuten von 16, 22 und 15% drei Pteridin-riboside 19, 21, 24 isoliert werden, erkennbar an ihrer blauen Fluoreszenz. Zwei davon erwiesen sich aufgrund der Elementaranalyse als Diriboside 19 und 21 während die dritte Substanz das eigentlich gesuchte 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-tetrahydropteridin (24) ist. Bei der Strukturermittlung der Reaktionsprodukte leistete die Methylat-Behandlung unter Zemplén-Bedingungen¹⁰⁾ wertvolle Dienste, da hierbei neben der Entbenzoylierung gleichzeitig auch die *O*-glycosidischen Lactimacetal-Bindungen unter Rückbildung der Amidfunktion gespalten werden. Da eines der Riboside in dieser Reaktion zum Ausgangspteridin 13 und das zweite, analog 24, zum 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(β -D-ribofuranosyl)pteridin 25 führt, muß ihnen die Struktur eines 4,7-Bis-*O*- (19) bzw. 4-*O*,*N*-8-diribosids (21) zukommen. Ein zusätzlicher Konstitutionsbeweis kann durch UV-Spektrenvergleich mit authentischen Modellsubstanzen erbracht werden (Tab. 1).

Die neu geknüpften glycosidischen Bindungen zwischen Aglycon und Kohlenhydratrest besitzen alle β -Konfiguration, da einmal die Synthesen unter der sterischen Kontrolle der Tipson-Bakerschen „*trans*-Regel“¹¹⁾ erfolgten und zum anderen die Anomeren-Protonen in den benzoilylierten Derivaten im NMR jeweils als Singulett-Signale in Erscheinung treten, was nach der Karplus-Beziehung¹²⁾ nur bei β -konfigurierter Anordnung möglich ist (Tab. 2).

⁷⁾ H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 104, 770 (1971).

⁸⁾ E. Wittenburg, Chem. Ber. 101, 1095 (1968).

⁹⁾ L. Birkofer, A. Ritter und H. P. Köhlthau, Chem. Ber. 97, 934 (1964); L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 417 (1965).

¹⁰⁾ G. Zemplén, A. Gerecs und I. Hadacsy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69, 1827 (1936).

¹¹⁾ R. S. Tipson, J. Biol. Chem. 130, 55 (1939); B. R. Baker, Ciba-Foundation Symposium, Chemistry and Biology of Purines, S. 120, J. and A. Churchill Ltd., London 1957.

¹²⁾ L. D. Hall, Adv. Carbohydr. Chem. 19, 51 (1964).

Tab. 1. Physikalische Daten von Pteridin-ribosiden

-pteridin	pK-Werte in H ₂ O 20 °C		UV-Absorptionsspektren		pH-Wert	Molekülart	
	λ_{\max} (nm)	lg ϵ	λ_{\max} (nm)	lg ϵ			
4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydro- (8)	0.55 ± 0.1	[222]	338	[4.27]	4.27	+	
	8.47 ± 0.1	241	284	4.22	3.72	0	
8-Benzyl-4-benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydro- (9)		228	274	4.68	4.22	-	
		243	290	4.21	3.66	0	
8-Benzyl-2-dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-dihydro- (10)		242	288	4.17	3.68	0	
2-Dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydro- (13)	7.57 ± 0.03	221	293	4.31	4.04	0	
	9.95 ± 0.05	233 [265]	340	4.42 [3.96]	4.09	8.8	
2-Dimethylamino-8-methyl-4,7-dioxo-tetrahydro-		226	258	4.52	4.13	-	
		226	296	4.45	4.06	0	
2-Dimethylamino-4,7-bis-(2,3,5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyloxy) (19)	7.92 ± 0.03	233	264	4.00	4.26	-	
		230	277	4.92	4.13	0	
4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-(2,3,5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyloxy) (20)		231	278	4.73	4.13	0	
		229	272	279	4.96	3.98	0
2-Dimethylamino-7-oxo-8-(2,3,5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)-4-(2,3,5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyloxy)-dihydro- (21)		228	274	[295]	3.70	[3.50]	4.14
		242	292	363	4.30	3.71	4.28
4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-8-(2,3,5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)-dihydro- (22)		227	277	295	3.91	3.89	4.10
		221	298	359	4.43	4.03	4.18
2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(β -D-ribofuranosyl)-tetrahydro- (25)	8.22 ± 0.1	230	267	380	4.07	4.02	4.20
		228	274	364	4.63	3.70	4.14
4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-8-(β -D-ribofuranosyl)-dihydro- (23)		227	277	295	3.62	4.73	3.91
		221	298	359	4.43	4.03	4.18
2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(β -D-ribofuranosyl)-tetrahydro- (24)		221	298	359	4.43	4.03	4.18
		230	267	380	4.07	4.02	4.20

+ = Kation; 0 = Neutralmolekül; -- = Monoanion; - - = Dianion. □ Schulter.

Tab. 2. 100-MHz-NMR-Spektren von Pteridin-ribosiden (δ -Werte in ppm, TMS interner Standard)

pteridin	1'-H	$J_{1',2'}$ (Hz)	2'-H (1)	3'-H (1)	4'-H (1)	5'-H (2)	6-H (1)	N(CH ₃) ₂ (6)	4-Subst. bzw. N-H	Phenyl- protonen	8-CH ₂	Lösungsmittel
2-Dimethylamino-4,7-bis(2',3',5'-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-(19)	6.88 s (1) 7.13 s (1)	0	6.03-6.23 m (4)	4.60-4.80 m (6)	a)	3.23 s	7.20-7.60 m (31) 7.80-8.25 m	-	-	-	-	CDCl ₃
4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-(20)	7.14 s (1)	0	6.05 bs (2)	4.70 m (3)	a)	3.26 s	7.24-7.60 m (21) 7.84-8.10 m	5.64 s (2) CH ₂	-	-	-	CDCl ₃
2-Dimethylamino-7-oxo-8-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-dihydro-(21)	6.87 s (1) a)	0	6.05-6.45 bs (4)	4.40-5.00 m (6)	a)	3.18 s	7.20-7.70 m (31) 7.80-8.20 m	-	-	-	-	CDCl ₃
4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-8-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-dihydro-(22)	a)	6.36 m (2)	6.31 bs (2)	4.74 m (3)	a)	3.12 s	7.20-7.60 m (22) 7.80-8.10 m	5.59 s (2) CH ₂	-	-	-	CDCl ₃
4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-8-(β -D-ribofuranosyl)-dihydro-(23)	6.76 d (1)	4.0	4.74 q	4.32 t	3.40-3.90 m (3)	7.68 s	7.41 m (5)	5.55 s (2) CH ₂	-	-	-	[D ₆]DMSO/D ₂ O
2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-tetrahydro-(24)	7.19 s (1)	0	6.31 bs (2)	4.83 bs (3)	a)	3.28 s	7.23-7.70 m (16) 7.80-8.20	11.60 s (1) NH	-	-	-	CDCl ₃
2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(β -D-ribofuranosyl)-tetrahydro-(25)	6.66 d (1)	3.6	4.68 q	4.28 t	3.80 m	7.55 s	-	11.30 bs (1) NH	-	-	-	[D ₆]DMSO/D ₂ O
8-Benzyl-4-benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydro-(9)						7.88 s	7.20-7.58 m (10)	5.57 s (2) CH ₂	-	-	5.44 s CH ₂	CDCl ₃
8-Benzyl-2-dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-dihydro-(10)						7.91 s	7.30-7.61 m (5)	4.11 s (3)	-	-	5.49 s CH ₂	CDCl ₃

s = Singulett; bs = breites Singulett; d = Doublett; t = Triplett; q = Quadruplett; m = Multiplett.

(1) Zahl der Protonen.

a) Signal überdeckt.

Tab. 3. Ribosidierungsmethoden, Bedingungen und Ausbeuten

Methode	Base	Ausgangsprodukt Zucker (Äquivalent)	Katalysator	Lösungsmittel	Reaktions- zeit (min)	Temp. (°C)	% Ausb.
							22 20
Silyl-Methode	12	14 (1)	HgO/HgBr ₂	Benzol	300	80	12 10
Schmelzkondensations- methode	12	15 (1)	ZnCl ₂	—	5	140–150	9 4
Quecksilbersalz- methode	18	16 (1)	—	Toluol Nitromethan	300 60	111 101	7.5 19 56
O- → N-Umglyco- sidierung	20		HgBr ₂	Toluol	28 h	111	35
	20		HgBr ₂	Nitromethan	60	101	10
	20		HgBr ₂	Schmelze	60	130–140	21
Hg(CN) ₂ -Methode	8	14 (1)	Hg(CN) ₂	Nitromethan	120	101	6
	8	14 (2)	Hg(CN) ₂	Nitromethan	120	101	25
	8	14 (2)	Hg(CN) ₂	Nitromethan	30	101	76
	8	14 (2)	Molekularsieb	Nitromethan	30	20	—
	8	14 (2)	Molekularsieb	Nitroäthan	30	114	75
	8	14 (2)	Molekularsieb	Nitroäthan	30	20	—
	8	14 (2)	Molekularsieb	Acetonitril	30	82	52
	8	14 (2)	Molekularsieb	Acetonitril	30	20	49
	8	14 (2)	Molekularsieb	Dichlormethan	30	40	12
	8	14 (2)	Molekularsieb	Dichlormethan	30	20	37
	8	14 (2)	Molekularsieb	Benzol	30	80	11
	8	14 (2)	Molekularsieb	Benzol	30	80	40
	8	14 (2)	Molekularsieb	Benzol	30	20	—

Tab. 4. CD-Spektren von Pteridin-ribosiden in Methanol

λ (nm)	CD-Spektren Θ	
	+	-
20	214 225 240 265 285	373 -10000 +42000 +5600 +9600 -1800
19	212 225 240 260 275 293 317 353	385 +11000 -98000 +102000 -2200 +1500 -2350 +1420 +200 -1025
22	214 225 242 260	365 +21600 -58000 +22000 -7600 +5050
23	215 227 [244]	363 +12400 -24000 [-9000] +1850 -2000 +5050
21	215 225 240 257 268 295	363 +25200 -86000 +73300 -1900 +2050 -9300 +15300
24	227 240 258 288 310	365 -32250 +5500 -4700 +2000 -950 +4700
25	205 230 255 275 285 300	358 +26500 -14800 +3200 -800 ±0 -2000 +4000

[] Schulter.

In einem weiteren Ribosidierungsexperiment wurde **11** ferner einer Schmelzkondensation mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**15**) bei Gegenwart von ZnCl_2 als Katalysator unterworfen, wobei als einziges Reaktionsprodukt **24** in 5proz. Ausbeute isoliert werden konnte. Die Bildung von Diribosiden ließ sich unter diesen Reaktionsbedingungen nicht feststellen.

Die komplexen Reaktionsverhältnisse bei der Ribosidierung von **11** ließen es wenig sinnvoll erscheinen, dieses Ausgangsmaterial für generelle Studien einer gezielten *N*-8-Substitution zu verwenden. Diese Untersuchungen wurden daher am 2-Dimethylamino-4-benzyloxy-7-oxo-dihydropteridin (**8**) durchgeführt, das in der Amidfunktion des Pyrazinringes lediglich zwei potentielle Reaktionsstellen aufweist.

Das Trimethylsilyl-Derivat **12** lieferte in der quecksilbersalz-katalysierten Ribosidierung mit Bromribose **14** in Benzol unter *O*- und *N*-Substitution ein Gemisch aus isolierten 10% **20** und 12% **22**. In der Schmelzkondensation zwischen **12** und **15** bewirkt die Lewis-Säure ZnCl_2 eine Isomerenbildung von 4% **20** und 9% **22**, jedoch bleibt auch hier der erzielte Gesamtumsatz weit hinter den Erwartungen zurück.

Als weitere Variante haben wir auch auf die klassische Quecksilbersalz-Methode¹³⁾, die zu Beginn unserer Untersuchungen auf dem Pteridin-glycosid-Gebiet¹⁴⁾ Anwendung fand, zurückgegriffen und das Quecksilber-bis(4-benzyloxy-2-dimethylaminopteridin-7-olat) (**18**) mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-chlor-D-ribofuranose (**16**) in Toluol umgesetzt. Es resultierten 56% 4-Benzyloxy-2-dimethylamino-7-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridin (**20**) und 7.5% des isomeren *N*-8-Ribosids **22**, wobei die relativ hohe Ausbeute an **20** in Einklang mit früheren Befunden¹⁴⁻¹⁶⁾ steht, die Bildung von **22** aber ein völlig unerwartetes, neues, interessantes Ergebnis darstellt. Es ist damit nämlich erstmals gelungen, nach dem Quecksilbersalz-Verfahren auch in der Pteridinreihe eine *N*-Glycosidierung zu erreichen, ein Unterfangen, das bislang¹⁴⁻¹⁶⁾ stets erfolglos blieb. Wie empfindlich die Produktverteilung bezüglich der angewandten Reaktionsbedingungen sein kann, zeigt sich aus der analogen Umsetzung in Nitromethan anstelle von Toluol. Es wird jetzt nur noch **22** in 19proz. Ausbeute gefunden, während das isomere 7-*O*-Ribosid **20** nicht unter den Reaktionsprodukten zu finden ist.

Durch die erfolgreiche *N*-8-Ribosidierung ermutigt, haben wir dann als weitere Methode die bei Pyrimidinen und anderen Stickstoffheterocyclen von Ulbricht¹⁷⁾ und Wagner¹⁸⁾ mit großem Erfolg, in der Pteridinreihe jedoch mit bisher negativem Resultat verlaufene *O*→*N*-Umglycosidierungsreaktion an **20** neu aufgegriffen. Wir stellten fest, daß beim Kochen mit HgBr_2 in Toluol tatsächlich Transglycosidierung stattfindet, denn **22** konnte durch präparative Schichtchromatographie in 35proz. Ausbeute aus dem Reaktionsansatz isoliert werden. In Nitromethan liegt die Ausbeute dagegen nur bei 10% und es kann neben der Ausgangsbasis **8** auch die 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranose (**17**) identi-

¹³⁾ K. A. Watanabe, H. D. Hollenberg und J. J. Fox, J. Carbohyd. Nucleosides Nucleotides **1**, 1 (1974).

¹⁴⁾ W. Pfeleiderer und R. Lohrmann, Chem. Ber. **95**, 738 (1962).

¹⁵⁾ W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **95**, 1621 (1962).

¹⁶⁾ W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).

¹⁷⁾ T. L. V. Ulbricht und G. T. Rogers, J. Chem. Soc. **1965**, 6125, 6130; D. Thacker und T. L. V. Ulbricht, J. Chem. Soc. **C** **1968**, 333.

¹⁸⁾ G. Wagner, Z. Chem. **6**, 367 (1966).

fiziert werden. Schließlich kann **20** mit HgBr_2 auch geschmolzen werden, wobei die gleiche $O \rightarrow N$ -Umglycosidierung stattfindet.

Eine weitere Modifizierung der schwermetallsalz-katalysierten Glycosidsynthesen geht auf eine Verbesserung der *Königs-Knorr*-Reaktion durch *Helferich*¹⁹⁾ zurück und macht sich den günstigen Einfluß des Quecksilber(II)-cyanids in Nitromethan zunutze. Die Übertragung der $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -Nitromethan-Methode auf heterocyclische Ringsysteme²⁰⁾ zur Darstellung von Nucleosiden ist in erster Linie das Verdienst von *Yamaoka*²¹⁾, der durch seine Arbeit eine breitere Anwendung²²⁻²⁹⁾ dieses Verfahrens stimuliert hat. Die erfolgreiche *N*-Ribosidierung cyclischer Amide ließ demzufolge auch eine positive Reaktion in der Pteridinreihe erwarten. Das 4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (**8**) ergab bei der Umsetzung mit äquimolaren Mengen an Bromribose **14** in Nitromethan bei Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 6% *N*-8-Ribosid **22**. Bei Verwendung von 2 Äquivalenten Zucker steigt die Ausbeute unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen auf 25% an. In beiden Reaktionen, die relativ dunkle Farbe annahm, konnte kein 7-*O*-Ribosid **20** nachgewiesen werden, wogegen größere Mengen an 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**17**) auftraten. Da ihre Bildung möglicherweise auf einen gewissen Wassergehalt im Nitromethan zurückzuführen ist, haben wir denselben Ansatz nochmals unter Zusatz von 4 Å-Molekularsieb durchgeführt und hierdurch eine Ausbeutesteigerung auf 76% **22** erreichen können. Chromatographisch sind geringe Mengen **20** nachweisbar, und **17** tritt jetzt auch nur noch in untergeordnetem Maße auf. Die Umsetzung wurde auch mit Erfolg in größerem Maßstabe durchgeführt, selbst bei einem 40-mmol-Ansatz ließen sich noch die gleichen guten Ausbeuten erzielen.

Ferner interessierte uns eine Variation des Lösungsmittels, da es speziell bei dieser Reaktion einen bestimmenden Einfluß auf den Verlauf und die Produktverteilung ausübt. Es wurde unter jeweils gleichen Bedingungen in Nitroäthan, Acetonitril, Dichlormethan und Benzol je einmal bei Raumtemp. und zum andern durch 30 min Kochen unter Rückfluß umgesetzt (Tab. 3) und analog aufgearbeitet. In Nitromethan und -äthan sowie Benzol findet bei Raumtemp. nur eine sehr langsame Reaktion statt, während Dichlormethan und speziell Acetonitril einen beschleunigenden Effekt zeigen, der so groß ist, daß Kochen in diesen beiden Lösungsmitteln nahezu keine Änderung in der Ausbeute des *N*-8-Ribosids **22** sondern lediglich eine verminderte 7-*O*-Ribosidbildung (**20**) bewirkt. Eine Korrelation zwischen Dielektrizitätskonstante bzw. Dipolmoment der Lösungsmittel einerseits und den Ausbeuten bzw. der Produktverteilung andererseits läßt sich aus diesen vergleichenden Studien leider noch nicht herleiten, so daß es vorläufig Empirie bleiben muß, die für jeden Fall optimalen Versuchsbedingungen zu finden.

Die in Methanol aufgenommenen CD-Spektren (Tab. 4) lassen analoges spektroskopisches Verhalten wie die 7-*O*- und *N*-8-Riboside der 2-Amino-4-alkoxy- und 2-Amino-4-oxo-Reihe³⁾ erkennen, wobei wiederum die hohen Elliptizitäten im kurzwelligen Bereich ins Auge fallen.

¹⁹⁾ B. Helferich und K. Weis, Chem. Ber. **89**, 314 (1956); B. Helferich und K. Steinpress, ebenda **91**, 1794 (1958).

²⁰⁾ G. M. Blackburn und A. W. Johnson, J. Chem. Soc. **1960**, 4347.

²¹⁾ N. Yamaoka, K. Aso und K. Matsuda, J. Org. Chem. **30**, 149 (1965).

²²⁾ N. Yamaoka, B. A. Otter und J. J. Fox, J. Med. Chem. **11**, 55 (1968).

²³⁾ Y. Mizuno, S. Tazawa und K. Kageura, Chem. Pharm. Bull. **16**, 2011 (1968).

²⁴⁾ K. A. Watanabe und J. J. Fox, J. Heterocycl. Chem. **6**, 109 (1969).

²⁵⁾ G. T. Rogers und T. L. V. Ulbricht, Chem. Commun. **1969**, 508.

²⁶⁾ G. T. Rogers und T. L. V. Ulbricht, J. Chem. Soc. C **1970**, 1109.

²⁷⁾ T. Itoh, S. Kitano und Y. Mizuno, J. Heterocycl. Chem. **9**, 465 (1972).

²⁸⁾ D. R. Rao und L. M. Lerner, J. Org. Chem. **37**, 3741 (1972).

²⁹⁾ Y. Mizuno, Y. Watanabe, K. Ikeda und J. A. McClosky, Heterocycles **2**, 439 (1974).

Es scheint ein charakteristisches Merkmal der *O*- gegenüber den *N*-Ribosiden zu sein, daß ihre kurzwelligen Übergänge durch extrem hohe Werte gekennzeichnet sind, wobei der Beitrag der 4-(2',3',5'-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-Funktion den des entsprechenden 7-*O*-Substituenten noch übertrifft. **19** zeigt demzufolge Maximalwerte, wiewohl auch das gesamte CD-Spektrum eine ausgeprägte Strukturierung, möglicherweise als Ausdruck erhöhter Planarität des Systems, aufweist (Abb. 1). Bei den *N*-8-Ribosiden bleibt der Charakter der Spektren im Prinzip erhalten, wengleich die Elliptizitäten erniedrigt und manche Übergänge nicht mehr klar aufgelöst sind. Der Befund kann mit der größeren konformativen Beweglichkeit des unsubstituierten Ribofuranose-Ringes erklärt werden, da ferner der Übergang von einem 8-(2',3',5'-Tri-*O*-benzoyl)- β -D-ribofuranosid zum entsprechenden entbenzoylierten Derivat vergleichsweise mit einer weiteren Elliptizitätsabnahme verbunden ist. Möglicherweise besteht eine Korrelation zwischen den Elliptizitäten im

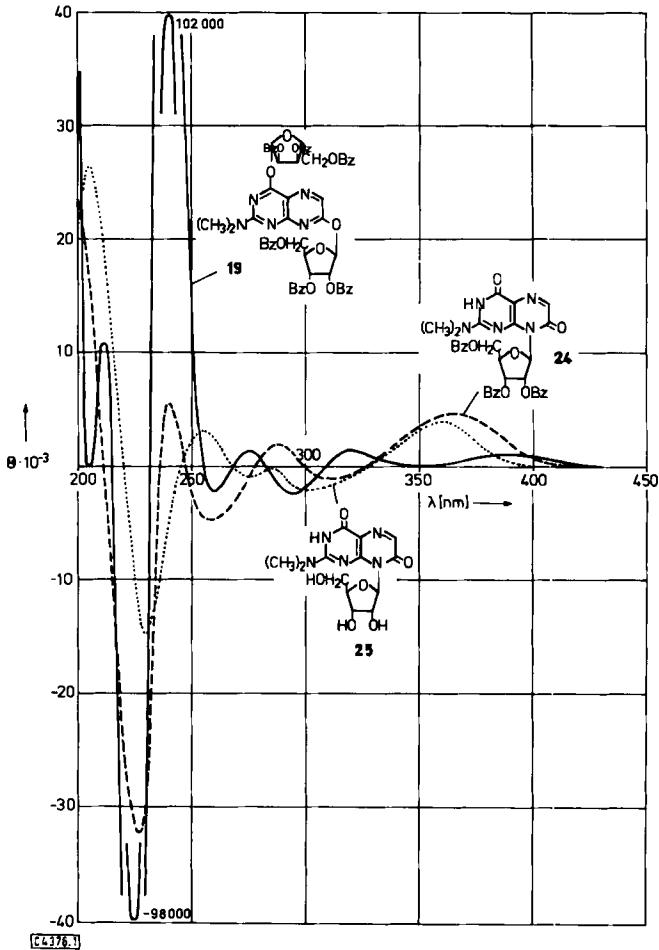


Abb. 1. CD-Spektren des 2-Dimethylamino-4,7-bis(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-**(19)** ———, 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-tetrahydro-**(24)** - - - - und 2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(β -D-ribofuranosyl)-tetrahydropteridins **(25)** in Methanol

kurzwelligen Spektralbereich und der Planarität des Stickstoffheterocyclus bzw. der Starrheit des Kohlenhydratrestes. Ein weiteres Merkmal ist in den langwelligen Übergängen fixiert, die bei den *N*-8-Ribosiden stärker positiv ausgeprägt sind als bei den 7-*O*-Isomeren, wo auch schwach negative Werte beobachtet werden können.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* in dankenswerter Weise unterstützt. Ferner danken wir der chem.-techn. Assistentin Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der physikalischen Daten und Frau *Shioko Itoh* für geschickte experimentelle Hilfe.

Experimenteller Teil

UV-Absorptionsspektren bzw. CD-Spektren: Cary-Recording-Spectrometer, Modell 1115/15 bzw. 1115/60, der Firma Applied Physics Corp. NMR-Spektren: Jeol JNM-MH-100. Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ von Macherey-Nagel bzw. F 1500 LS 254 von Schleicher & Schüll sowie entsprechende Cellulose-Dünnschichtfolien derselben Firmen. Präp. Schichtchromatographie: Merck Silicagel PF₂₅₄, in 2 mm Schichtdicke. Säulenchromatographie: Merck Silicagel, 0.05–0.2 mm Korngröße. Das Trocknen der Substanzen erfolgte bei 100°C im Trockenschrank bzw. im Vakuumexsikkator bei Raumtemp. über Phosphorperoxid. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

4-Amino-6-benzyloxy-2-dimethylamino-5-nitropyrimidin (2)⁶⁾: 7.0 g *4-Amino-2-dimethylamino-5-nitro-6-oxo-dihydropyrimidin* (1)⁶⁾ und 9.7 g wasserfreies K₂CO₃ erhitzt man in 200 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) auf 80°C, läßt unter Rühren 9 g Benzylchlorid zutropfen, hält die Temp. 2 h auf 80°C, läßt abkühlen und filtriert vom Ungelösten ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in 200 ml Chloroform gelöst, filtriert und liefert nach erneutem Einengen aus 80 ml Isopropylalkohol 8.74 g (87%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 131°C. Lit.⁶⁾ Schmp. 132–134°C.

4-Benzylamino-6-benzyloxy-2-dimethylamino-5-nitropyrimidin (3)

a) 7.0 g 1 werden gemäß früherer Vorschrift⁶⁾ in 200 ml DMF mit 16.8 g Benzylchlorid benzyliert. Man engt i. Vak. ein, versetzt mit 100 ml Toluol und zieht erneut unter vermindertem Druck ab. Dieser Prozeß wird nochmals wiederholt, um Reste von Benzylchlorid und DMF völlig zu entfernen. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert und 3 mal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ engt man auf ein kleines Vol., trägt auf eine Kieselgelsäule (45 × 5 cm) auf und eluiert nacheinander in Fraktionen von 1200 ml Chloroform (A), 3300 ml Chloroform (B), 1800 ml Chloroform/Äthylacetat (19/1) (C) und 500 ml Chloroform/Methanol (9/1) (D). Fraktion A enthält den Vorlauf und einige Verunreinigungen und wird deshalb verworfen. Aus Fraktion B lassen sich nach Einengen und Umkristallisieren aus 250 ml Äthanol 4.51 g (34%) 3 in gelben Kristallen vom Schmp. 125–126°C isolieren.

C₁₃H₁₅N₅O₃ (289.3) Ber. C 53.97 H 5.27 N 24.21 Gef. C 53.87 H 5.19 N 24.06

Die Aufbereitung der Fraktion C liefert nach Einengen aus Isopropylalkohol 4.91 g (49%) 2 in gelblichen Kristallen vom Schmp. 131–132°C.

b) 5.8 g *4-Amino-6-benzyloxy-2-dimethylamino-5-nitropyrimidin* (2) löst man in 200 ml DMF, gibt 11 g wasserfreies Kaliumcarbonat zu und tropft nach Erwärmen auf 80°C unter Rühren 10 g Benzylchlorid zu. Nach 24 h wird abgekühlt, vom Ungelösten abfiltriert und i. Vak. eingengt. Man behandelt mit 50 ml Äthanol, engt erneut ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Chloroform auf, filtriert und engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus 230 ml Äthanol erhält man 5.24 g (69%) gelbe Kristalle vom Schmp. 125–126°C.

4-Benzylamino-6-benzyloxy-2-dimethylamino-5-(methoxycarbonylmethylenamino)pyrimidin (7): Die Fraktionen 4–7 der chromatographischen Auftrennung bei **9** werden zur Trockne eingengt. Der Rückstand ergibt aus 10 ml Methanol 0.5 g (8%) gelborangefarbene Kristalle vom Schmp. 105–110°C.

$C_{23}H_{25}N_5O_3$ (419.5) Ber. C 65.85 H 6.01 N 16.70 Gef. C 65.85 H 6.04 N 16.84

4-Benzyl-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (8): 5.8 g **2** werden in 250 ml Isopropylalkohol suspendiert und mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert, wobei Lösung eintritt. Nach 30 h ist die Reduktion beendet. Man gibt 8 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal zu, schüttelt einige min und filtriert vom Katalysator ab. Das Filtrat wird mit 200 ml Wasser versetzt, auf 150 ml eingengt und der sich abscheidende gelbe Niederschlag (**5**) gesammelt. Man löst in 200 ml Chloroform, trocknet über $MgSO_4$, filtriert und engt zum Sirup ein. Nach erneutem Lösen in 200 ml absol. Methanol gibt man 10 ml 2 N Natriummethylat-Lösung zu und kocht 1 h unter Rückfluß. Zur heißen Lösung gibt man 200 ml Wasser und stellt mit Essigsäure pH 4–5 ein. Es scheidet sich ein hellbräunlicher Niederschlag ab, der am andern Morgen abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet wird: 4.2 g (71%) vom Schmp. 250–252°C.

$C_{15}H_{15}N_5O_2$ (297.3) Ber. C 60.59 H 5.09 N 23.56 Gef. C 60.64 H 5.16 N 23.65

8-Benzyl-4-benzyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (9): 5.3 g **3** werden, in 250 ml Äthanol suspendiert, mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach 2 d ist die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat mit 6 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt, wobei sich ein gelber Niederschlag (**6**) abscheidet. Nach Zugabe von 100 ml Chloroform wird auf 100 ml eingengt, mit 100 ml Wasser versetzt und die Suspension mit insgesamt 250 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtrieren die Schiffsche Base **6** durch Einengen gewonnen. Für die Cyclisierung wird in 200 ml absol. Methanol gelöst, 7.5 ml 2 N Natriummethylat-Lösung zugegeben und 80 min unter Rückfluß gekocht. Nach Neutralisation mit Essigsäure wird zum Sirup eingengt, mit 100 ml Chloroform behandelt, vom Ungelösten abfiltriert und auf ca. 30 ml konzentriert. Man gibt auf eine Kieselgelsäule (260 g), entwickelt mit Chloroform/Äthylacetat (19/1) und sammelt Fraktionen von 100 ml, die dünnschichtchromatographisch auf ihren Gehalt an den einzelnen Reaktionsprodukten geprüft werden. Die ersten 300 ml werden verworfen. In den Fraktionen 4–7 (400 ml) befindet sich die Schiffsche Base **7**. Aus den Fraktionen 8–13 (600 ml) werden durch Einengen 1.58 g (27%) rohes **9** gewonnen, das aus 100 ml Äthanol 0.65 g (12%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 176–178°C liefert.

$C_{22}H_{21}N_5O_2$ (387.4) Ber. C 68.20 H 5.46 N 18.08 Gef. C 68.40 H 5.38 N 18.11

8-Benzyl-2-dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-dihydropteridin (10): Durch Einengen der Fraktionen 15–18 vorstehender Aufarbeitung (400 ml) werden 0.66 g Rohprodukt erhalten, das aus 10 ml Äthanol 0.25 g (5%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 148–152°C liefert.

$C_{16}H_{17}N_5O_2$ (311.5) Ber. C 61.72 H 5.50 N 22.50 Gef. C 61.98 H 5.75 N 22.31

2-Dimethylamino-4,7-bis(trimethylsiloxy)pteridin (11): Eine Suspension von 1.25 g **13** in 5 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) wird bei 150–160°C Badtemp. unter Zugabe von 50 mg Ammoniumsulfat 15 h unter Rückfluß gekocht, wobei Auflösung eintritt. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand bei 130°C/0.5–1 Torr sublimiert. Man gewinnt 1.37 g (65%) gelbliches Produkt vom Schmp. 133–137°C.

2-Dimethylamino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (13)⁵⁾: 0.13 g 2-Dimethylamino-4,7-bis(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridin (**19**) werden in 10 ml absol. Methanol mit 0.2 ml 1 N Natriummethylat-Lösung versetzt und 1 h unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit 20 ml Wasser, neutralisiert mit Essigsäure, engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus

Wasser um: 0.015 g (61 %) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. $> 350^{\circ}\text{C}$ sind mit authentischem Material⁵⁾ chromatographisch und spektroskopisch identisch.

Quecksilber-bis(4-benzyloxy-2-dimethylaminopteridin-7-olat) (18): 3.0 g 4-Benzyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (8) werden in 500 ml 50proz. wäbr. Äthanol suspendiert, Zugabe von 23 ml 0.5 N NaOH bewirkt Auflösung. Man erhitzt zum Sieden und tropft eine Lösung von 2.71 g Quecksilber(II)-chlorid in 50 ml Äthanol zu, wobei sich sofort das Quecksilbersalz abscheidet. Nach Abkühlen wird scharf abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und zwei d bei 80°C i. Vak. getrocknet: 4.0 g (100%) farbloses mikrokristallines Pulver.

$(\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2)_2\text{Hg}$ (793.2) Ber. N 17.70 Gef. N 17.76

2-Dimethylamino-4,7-bis(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)pteridin (19): 4.7 g 11 und 1-Brom-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranose (14) (hergestellt aus 7.2 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (15)³⁰⁾ mit HBr³¹⁾) werden in 200 ml absol. Benzol gelöst, je 3.6 g HgO und HgBr₂ zugesetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen filtriert man vom Ungelösten ab, wäscht mit Chloroform und engt die vereinigten Filtrate ein. Der Rückstand wird in 250 ml Chloroform gelöst, 3 mal mit je 200 ml 30proz. KJ-Lösung ausgeschüttelt und nach Trocknen der Chloroformphase über MgSO₄ auf ca. 30 ml eingengt. Man gibt auf eine Kieselgelsäule (40 × 3.6 cm) und entwickelt nacheinander mit 1300 ml Chloroform (A), 300 ml Chloroform/Äthylacetat (9/1) (B) und 1500 ml Chloroform/Methanol (97/3) (C). Die Chloroformfraktion A wird zum farblosen Schaum eingengt, der nach Dünnschichtchromatogramm aus den beiden Diribosiden 19 und 21 besteht. Zu ihrer Trennung wird auf 10 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und mit Chloroform/Äthylacetat (9/1) entwickelt. Die beiden Hauptbanden (R_F 0.55 und 0.40) werden getrennt gesammelt, mit 1 Liter Chloroform/Methanol (9/1) eluiert und der Extrakt zur Trockne eingengt. Aus der schneller laufenden Zone werden 2.34 g (16%) 19 als fester amorpher Schaum erhalten, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

$\text{C}_{60}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{16}$ (1096.3) Ber. C 65.71 H 4.50 N 6.39 Gef. C 65.66 H 4.57 N 6.13

4-Benzyloxy-2-dimethylamino-7-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)pteridin (20)

a) 4.4 g 4-Benzyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (8) werden in 100 ml HMDS 50 h unter Rückfluß gekocht. Man engt i. Vak. ein, löst den festen Rückstand (12) in 100 ml absol. Benzol und vereinigt mit einer Lösung von 1-Brom-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranose (14) (hergestellt aus 7 g 15³⁰⁾ mit HBr³¹⁾) in 100 ml absol. Benzol. Nach Zugabe von je 3 g HgO und HgBr₂ wird 5 h rückfließend erhitzt. Anschließend saugt man vom Ungelösten ab, wäscht mit Chloroform und engt die vereinigten Filtrate ein. Der Rückstand wird in 200 ml Chloroform gelöst, 2 mal mit je 200 ml 30proz. KJ-Lösung extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und dann erneut zur Trockne eingengt. Man löst in wenig Chloroform, trägt auf 11 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt mit Chloroform/Äthylacetat (19/1). Es tritt Trennung in zwei Hauptzonen (R_F 0.30 und 0.45) ein, von denen die weiterlaufende Bande nach Eluieren mit Chloroform/Methanol (4/1) und Einengen zunächst 1.02 g (10%) festen amorphen Schaum liefert. Umkristallisation aus Äthanol ergibt 0.7 g (7%) gelbe Kristalle vom Schmp. 124–128°C.

b) Die Fraktionen 7 und 8 der säulenchromatographischen Auftrennung bei 22 unter b) werden gemeinsam eingengt, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst, auf präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und mit Chloroform/Äthylacetat (19/1) entwickelt. Die Hauptzone wird mit 160 ml Chloroform/Methanol (9/1) eluiert, eingengt und liefert nach Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol 0.12 g (4%) gelbe Kristalle vom Schmp. 125–128°C.

³⁰⁾ E. F. Recondo und H. Rinderknecht, Helv. Chim. Acta 42, 1171 (1959).

³¹⁾ J. D. Stevens, R. G. Fletcher und H. G. Ness, J. Org. Chem. 22, 1806 (1968).

c) 1.72 g Quecksilbersalz **18** werden in 200 ml Toluol suspendiert und durch Abdestillieren von 50 ml azeotrop getrocknet. Man setzt 1-Chlor-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-*D*-ribofuranose (**16**) (hergestellt aus 4 g **15**³⁰⁾ mit HCl³²⁾ zu und kocht unter Rühren 5 h rückfließend. Nach Abkühlen wird filtriert, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand in 200 ml Chloroform gelöst und 3 mal mit je 200 ml 30proz. KJ-Lösung und einmal mit Wasser behandelt. Die Chloroformphase wird über MgSO₄ getrocknet, auf ein kleines Vol. eingeeengt und auf eine Kieselgelsäule (70 × 3 cm) gegeben. Zunächst wird mit 400 ml Chloroform entwickelt und der Vorlauf verworfen. Die chromatographische Trennung wird dann mit Chloroform/Methanol (49/1) fortgesetzt, wobei man 2 Fraktionen à 300 ml auffängt. Aus ersterer werden durch Einengen und Umkristallisation aus Äthanol 1.37 g reines **20** gewonnen, während die zweite Fraktion aus einem Gemisch **20** und **22** bestand. Ihre Trennung erfolgte über 10 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) mit Chloroform/Äthylacetat (19/1). Aus der vorderen Hauptzone konnten durch Eluieren mit 1 Liter Chloroform/Methanol (4/1), Einengen und Umkristallisation weitere 0.38 g **20** gewonnen werden, während das zweite Band 0.24 g (8%) **22** lieferte. Ausb. 1.75 g (56%) **20** in gelben Kristallen vom Schmp. 125–130°C.

C₄₁H₃₅N₅O₉ (741.7) Ber. C 66.40 H 4.76 N 9.44 Gef. C 66.26 H 4.85 N 9.43

2-Dimethylamino-7-oxo-8-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)-4-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyloxy)-dihydropteridin (**21**): Die kürzer laufende Hauptbande (R_F 0.40) der Plattentrennung bei **19** wird mit 1 Liter Chloroform/Methanol (9/1) eluiert und eingeeengt; der Rückstand liefert aus Äthanol 3.21 g (22%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 100–105°C.

C₆₀H₄₉N₅O₁₆ (1096.3) Ber. C 65.71 H 4.50 N 6.39 Gef. C 64.67 H 4.35 N 6.53

4-Benzoyloxy-2-dimethylamino-7-oxo-8-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)-dihydropteridin (**22**)

a) Die kürzer laufende Zone (R_F 0.30) der Plattentrennung bei **20** unter a) wird mit 500 ml Chloroform/Äthylacetat (4/1) eluiert, eingeeengt und der Rückstand (1.22 g) aus Äthanol umkristallisiert: 0.86 g (7.5%) farblose Kristalle vom Schmp. 119–123°C.

b) 1.72 g **8** werden nach 30 h Kochen in 40 ml HMDS zu **12** silyliert. Man engt i. Vak. zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 3.0 g 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranose (**15**)³⁰⁾ und schmilzt die beiden Komponenten bei 140°C zusammen. Nach 5 min werden 0.2 g wasserfreies Zinkchlorid zugegeben und unter Rühren 75 min im Ölbad auf 140–150°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das dunkle Reaktionsgemisch mit 50 ml Chloroform behandelt, filtriert und das Filtrat nach Konzentrieren auf ca. 15 ml auf eine Kieselgelsäule (37 × 3.3 cm) gegeben. Man entwickelt mit Chloroform/Äthylacetat (97/3) und fängt Fraktionen von 200 ml auf. Die Fraktionen 9–11 werden gemeinsam eingeeengt, der verbleibende Rückstand in wenig Chloroform gelöst und durch Chromatographie auf einer präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) in Chloroform/Äthylacetat (19/1) weiter gereinigt. Die Hauptzone wird mit 300 ml Chloroform/Methanol (9/1) eluiert, eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 0.4 g (9%) farblose Kristalle vom Schmp. 120–123°C.

c) 1.47 g **8** werden in 150 ml absol. Nitromethan suspendiert, 30 ml davon abdestilliert, dann 5.1 g Hg(CN)₂ und 20 g Molekularsieb (4 Å) zugegeben und anschließend 1-Brom-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-*D*-ribofuranose (**14**)³¹⁾ (hergestellt aus 5.04 g **15**³⁰⁾) in 20 ml absol. Nitromethan zuge tropft. Man kocht unter Rühren 1 h rückfließend, läßt abkühlen, filtriert, wäscht mit Chloroform und engt zum Sirup ein. Es wird in 200 ml Chloroform gelöst und dann 2 mal mit je 100 ml 30proz. KJ-Lösung sowie einmal mit Wasser behandelt. Die Chloroformphase wird über MgSO₄ getrocknet, auf 10 ml eingeeengt und auf eine Kieselgelsäule (40 × 3.5 cm) gegeben. Man entwickelt mit Chloroform und sammelt Fraktionen von 20 ml. In den Fraktionen 24–47 befindet sich, wie das

³²⁾ N. Yung und J. J. Fox, Methods Carbohydr. Chem. 2, 109 (1963).

jeweilige Dünnschichtchromatogramm zeigt, **22** als Hauptprodukt. Man engt gemeinsam ein und chromatographiert über 25 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) mit Chloroform/Äthylacetat (19/1). Die Hauptzone wird mit 5 Liter Chloroform/Methanol (19/1) eluiert und liefert nach Einengen 2.8 g (76 %) chromatographisch und analytisch reinen, amorphen Feststoff. Umkristallisation aus Äthanol ergibt 2.5 g (68 %) farblose Kristalle vom Schmp. 120–123 °C.

C₄₁H₃₅N₅O₉ (741.7) Ber. C 66.40 H 4.76 N 9.41 Gef. C 66.50 H 4.81 N 9.44

d) Die übrigen in Tab. 3 aufgeführten Umsetzungen wurden nach folgender allgemeinen Vorschrift vorgenommen: 0.6 g (2 mmol) **8** werden in 50 ml absol. Lösungsmittel suspendiert, 5 ml abdestilliert und dann 2 g Hg(CN)₂ und 4 g Molekularsieb (4 Å) zugegeben. 6 ml einer absol. benzolischen Lösung, die 4 mmol 1-Brom-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-*D*-ribofuranose (**14**)³¹⁾ (hergestellt aus **15**³⁰⁾ mit HBr) enthält, wird langsam zutropft und dann bei Raumtemp. bzw. Rückflußtemp. 30 min gerührt. Anschließend wird filtriert, der Rückstand mit wenig Chloroform gewaschen und i. Vak. eingengt. Der sirupöse Rückstand wird in 70 ml Chloroform aufgenommen, zunächst mit 50 ml 30proz. KJ-Lösung, dann mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt und anschließend die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Es wird eingengt, in wenig Chloroform gelöst und auf 10 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt 2 mal mit Chloroform/Äthylacetat (19/1), kratzt die jeweiligen Hauptbanden ab, eluiert mit Chloroform/Methanol (19/1) und reinigt nach Einengen gemäß den Angaben bei **20** bzw. **22** unter c).

e) 0.3 g **20** und 0.3 g HgBr₂ werden in 18 ml Toluol 28 h unter Rückfluß gekocht. Es wird i. Vak. eingengt, in 50 ml Chloroform aufgenommen, 2 mal mit je 30 ml 20proz. KJ-Lösung und einmal mit Wasser behandelt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Man engt auf ein kleines Vol. ein, gibt auf 4 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) und entwickelt zunächst mit Chloroform/Äthylacetat (49/1) und dann nochmals mit einem (43/2)-Gemisch. Die Zone **22** (erste Hauptbande nach Startlinie) wird mit 300 ml Chloroform/Methanol (19/1) eluiert und ergibt nach Einengen 0.105 g (35 %) amorphen Feststoff, der analytisch, chromatographisch und spektroskopisch mit authentischem Material identisch ist.

f) 0.1 g **20** werden mit 0.1 g HgBr₂ 1 h im Ölbad unter Rühren auf 130–140 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze wird in 50 ml Chloroform gelöst, 2 mal mit je 30 ml 30proz. KJ-Lösung und einmal mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt und dann die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Man engt auf ein kleines Vol. ein, trägt auf eine präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt mit Chloroform/Äthylacetat (19/1). Das blau fluoreszierende Band (R_f 0.25) wird mit Chloroform/Methanol (4/1) eluiert und ergibt nach Einengen 0.021 g (21 %) reines, mit authentischem Material identisches **22**.

4-Benzyl oxy-2-dimethylamino-7-oxo-8-(β-*D*-ribofuranosyl)-dihydropteridin (**23**): 1.3 g **22** werden in 70 ml heißem absol. Methanol gelöst, mit 1 ml 2 N Natriummethylat-Lösung versetzt und anschließend 10 min unter Rückfluß gekocht. Man neutralisiert mit Essigsäure, engt zur Trockne ein, versetzt mit 20 ml Wasser und engt erneut i. Vak. ein. Der Rückstand ergibt aus 50 ml Äthanol/Wasser (25/1) 0.65 g (87 %) farblose Kristalle vom Schmp. 215–216 °C.

C₂₀H₂₃N₅O₆ (429.4) Ber. C 55.93 H 5.40 N 16.31 Gef. C 55.75 H 5.27 N 16.31

2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)-tetrahydropteridin (**24**)

a) Die Fraktion C der Aufarbeitung bei **19** wird eingengt und der Rückstand (1.31 g; 15 %) aus Äthanol/Äthylacetat (5/1) umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 142–145 °C.

C₃₄H₂₉N₅O₉ (651.6) Ber. C 62.67 H 4.49 N 10.75 Gef. C 62.47 H 4.37 N 11.04

b) 0.29 g **22** werden in 50 ml Äthylacetat mit 0.1 g 10proz. Pd/C unter Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Nach 30 h wird vom Katalysator abfiltriert, eingengt und der Rückstand aus Äthanol/Äthylacetat (5/1) umkristallisiert: 0.12 g (50 %) farblose Kristalle vom Schmp. 139–144 °C.

2-Dimethylamino-4,7-dioxo-8-(β-D-ribofuranosyl)-tetrahydropteridin (25)

a) 0.34 g **24** in 50 ml absol. Methanol werden mit 0.5 ml 1 N Natriummethylat-Lösung versetzt und 40 min unter Rückfluß gekocht. Es wird mit 40 ml Wasser verdünnt und mit Dowex 50 (H[⊕]-Form) neutralisiert. Das Austauscherharz wird abfiltriert, 3 mal mit je 20 ml Wasser gewaschen und die vereinigten Filtrate zur Trockne eingeengt. Aus Isopropylalkohol/Wasser (5/1) kommen 0.088 g (50%) farblose Kristalle, die sich ab 220°C zersetzen.

C₁₃H₁₇N₅O₆ (339.3) Ber. C 46.01 H 5.05 N 20.64 Gef. C 45.90 H 5.05 N 20.51

b) 1.3 g **23** in 120 ml Methanol werden mit 0.3 g 10proz. Pd/C unter Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Nach 1 h filtriert man vom Katalysator, wäscht mit 50 ml Methanol aus und engt die vereinigten Filtrate ein. Der Rückstand wird in 30 ml Methanol zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit Wasser versetzt, bis klare Lösung eingetreten ist. Es wird heiß filtriert und nach Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich 0.74 g (73%) farblose Kristalle ab, die sich ab 225°C langsam zersetzen.

c) Die Suspension von 0.43 g **23** in 10 ml Methanol wird mit 10 ml 2 N HCl 15 min unter Rückfluß gekocht. Es wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, 20 g Aktivkohle zugesetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die Aktivkohle wird abfiltriert, mit 600 ml Wasser gewaschen und das Nucleosid **25** mit 1 Liter Methanol/2proz. wäbr. Ammoniak (1/1) eluiert. Nach Einengen des Eluats ergibt der Rückstand aus Methanol/Wasser (4/1) 0.20 g (59%) farblose Kristalle, die sich ab 220°C langsam zersetzen und mit authentischem Material identisch sind.

d) 0.7 g **21** in 50 ml absol. Methanol werden mit 3 ml 1 N Natriummethylat-Lösung 40 min unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Dowex 50 (H[⊕]-Form) neutralisiert. Das Austauscherharz wäscht man 3 mal mit je 30 ml Wasser und engt die vereinigten Filtrate zur Trockne ein. Der Rückstand liefert nach dreimaliger Umkristallisation aus Isopropylalkohol/Wasser (5/1) 0.052 g (24%) farblose Kristalle, die sich ab 220°C zersetzen. Das Produkt ist chromatographisch und spektroskopisch mit authentischem Material identisch.

[43/76]