

83. Pteridine

Teil XCIV¹⁾

Synthese und Eigenschaften von 5,6-Dihydro-6-(1,2,3-trihydroxypropyl)pteridinen: Kovalente intramolekulare Addukte

von Rainer Soyka und Wolfgang Pfeleiderer*

Fakultät für Chemie der Universität Konstanz, Universitätsstrasse 10, D-7750 Konstanz

und Roland Prewo

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(21.III.90)

Pteridines: Synthesis and Characteristics of 5,6-Dihydro-6-(1,2,3-trihydroxypropyl)pteridines: Covalent Intramolecular Adducts

Various 5,6-diaminopyrimidines (**1**, **15**, **24**, **33**) were condensed with the phenylhydrazones of L-(**2**) and D-arabinose (**3**) in acidic medium under N₂ to give formal 5,6-dihydro-6-(1,2,3-trihydroxypropyl)pteridines (see, e.g., **4** and **5**), the latter turned out to exist preferentially as intramolecular adducts, the hexahydropyrano-[3,2-g]pteridines **6**, **7**, **16**, **17**, **25**, **26**, and **34**, formed subsequently by addition of the terminal OH group of the side-chain to the C(7)=N(8) bond of the pteridine moiety. Spectroscopically, the isomeric hexahydrofuro-[3,2-g]pteridines **10**, **11**, **18**, **19**, and **35** were also detected as minor components in the equilibrium mixtures. In the 4-amino-2-(methylthio)pteridine series, crystallization of **6** and **7** led to the stereochemically pure (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-6-amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2*H*-pyrano[3,2-*g*]pteridine-3,4-diol (**8**) and its corresponding enantiomer **9**, respectively. Structure **8** was proven by X-ray analysis. Acylation of the hexahydropyrano[3,2-*g*]pteridines yielded the more stable tri-, tetra-, and pentaacetyl derivatives **12–14**, **20–23**, **27–32**, and **37–39** which were characterized and of which the absolute and relative configurations were determined (¹H- and ¹³C-NMR and UV spectra, chiroptical measurements, elemental analyses).

1. Einleitung. – Das Biopterin (= 6-(L-erythro-1,2-dihydroxypropyl)pterin) stellt in Form seines 5,6,7,8-Tetrahydro-Derivates einen wichtigen biologischen Cofaktor dar, dem vor allem bei aromatischen Hydroxylierungen [2] durch die Sauerstoff-Aktivierung zentrale physiologische Funktionen zukommen. Ein einfacher synthetischer Zugang zu dieser Substanzklasse wurde bislang noch nicht gefunden, und alle bisherigen Bemühungen [4–11] waren nur teilweise erfolgreich und durch unbefriedigende Ausbeuten gekennzeichnet. Die Methode der Wahl zur Herstellung von Biopterin [10] basiert auf Untersuchungen von *Viscontini* [6] [7], der erstmals zeigen konnte, dass sich Phenylhydrazone von Aldehydzuckern mit 2,5,6-Triaminopyrimidin-4(3*H*)-on (**33**) in saurem Medium regioselektiv zu 6-(Polyhydroxyalkyl)pterinen kondensieren. Es zeigte sich, dass die *Viscontini*-Reaktion [3] zwischen **33** und D-Arabinose-phenylhydrazon in 80% Ausbeute zum D-Neopterin [6] verläuft, während die analoge Umsetzung mit 5-Desoxy-L-arabinose-

¹⁾ Teil XCIII: [1].

phenylhydrazon im besten Falle nur 45% Ausbeute an Biopterin [12a] liefert. Ein schon von *Kaiser* und *Wessel* [12b] vorgeschlagener Syntheseweg für das Biopterin besteht demzufolge in der primären Herstellung von 6-(L-erythro-1,2,3-trihydroxypropyl)pterin gefolgt von einer gezielten Reduktion der terminalen OH-Funktion der Seitenkette. Diese Untersuchungen sind noch im Gange, so dass hier zunächst über die Resultate der Kondensationen berichtet werden soll [13].

2. Synthesen. – In Modellstudien haben wir zunächst die Umsetzungen des 4,5,6-Triamino-2-(methylthio)pyrimidins (**1**) mit den Phenylhydrazonen der L-(**2**) und D-Arabinose (**3**) in MeOH/5*N* HCl unter N₂ bei 60° untersucht (*Schema 1*). Die Reaktionsprodukte werden in Form ihrer Hydrochlorid-Salze **6** bzw. **7** in 47% Ausbeute isoliert. Die beiden Substanzen zeichnen sich durch besondere Schwerlöslichkeit, selbst in polaren Lösungsmitteln wie H₂O, DMSO und DMF, aus, so dass es nicht gelang, die Strukturen und die stereochemischen Verhältnisse NMR-spektroskopisch festzulegen. Die UV-Spektren der Verbindungen deuten aufgrund ihrer kurzwelligen Absorptionen eher auf eine cyclische 5,6,7,8-Tetrahydropteridin- (**6,7**) [14] als auf eine offenkettige 5,6-Dihydropteridin-Struktur (**4,5**) hin, wobei die Pyrano[3,2-*g*]pteridine **6** und **7** wohl aus den primären Kondensationsprodukten **4** bzw. **5** durch intramolekulare Addition der terminalen OH-Gruppe der Seitenkette an die (C(7)=N(8))-Bindung gebildet werden.

Aus den Hydrochloriden **6** und **7** lassen sich durch Neutralisation die freien und besser löslichen Pyrano[3,2-*g*]pteridine **8** und **9** in rhombenförmigen Kristallen gewinnen. Die Röntgenstrukturanalyse von **8** bestätigt einmal die *cis*-Anellierung des Pyranose-Ringes, und zum andern erlaubt die Kenntnis der absoluten Konfiguration an den Atomen C(3) und C(4) (L-Arabinose) die Festlegung der absoluten Konfiguration an den Brückenkopf-Atomen als 4*aR* und 10*aS* (s. *Fig. 1* und *Tab. 1*). Bei Verbindung **9** handelt es sich um die enantiomere (4*aS*,10*aR*)-Struktur, da der spezifische Drehwert den gleich grossen, jedoch entgegengesetzt polarisierten Betrag wie bei **8** aufweist.

Die ¹H-NMR-Spektren der Pyrano[3,2-*g*]pteridine **8** und **9** in (D₆)DMSO zeigen eine zeitliche Veränderung, wobei das Auftreten zusätzlicher Signale mit einer Gleichgewichtseinstellung zwischen **8** bzw. **9** und den entsprechenden Furo[3,2-*g*]pteridinen **10** bzw. **11**, wie sie kürzlich aufgrund unserer Befunde auch von anderer Seite beobachtet wurden [15], erklärt wird. Ein konstantes Pyrano/Furo-Verhältnis von 3,5:1 wird dabei allerdings erst nach 5–6 Tagen erreicht.

Bei Acylierungsexperimenten haben sich die Hydrochloride **6** und **7** wiederum aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit als recht ungeeignet erwiesen, da selbst mit Ac₂O/4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) in Pyridin nur sehr langsam Umsetzung eintritt, was auch beim Erhitzen in Ac₂O bei gleichzeitigem Auftreten von mehreren Zersetzungsprodukten festgestellt wird. Die besser löslichen freien Pyrano[3,2-*g*]pteridine **8** und **9** werden dagegen schon bei Raumtemperatur in Ac₂O/Pyridin acetyliert, wobei trotz Einsatz von isomerenreinen Edukten Produktgemische entstehen (jeweils zwei Hauptkomponenten). Durch selektive Kristallisation aus MeOH lassen sich daraus die isomerenreinen, enantiomeren Triacetyl-Derivate **12** bzw. **13** in 35% Ausbeute gewinnen (*Schema 1*). Die jeweils zweite Komponente des Gemisches kann weder kristallisiert noch auf chromatographischem Wege in ganz reiner Form isoliert werden; das ¹H-NMR-Spektrum eines angereicherten Produktes deutet auf das Vorliegen eines isomeren Triacetyl-Derivates hin. Acetylierung von **8** und **9** in Pyridin/Ac₂O/DMAP bei Raumtemperatur führt zu

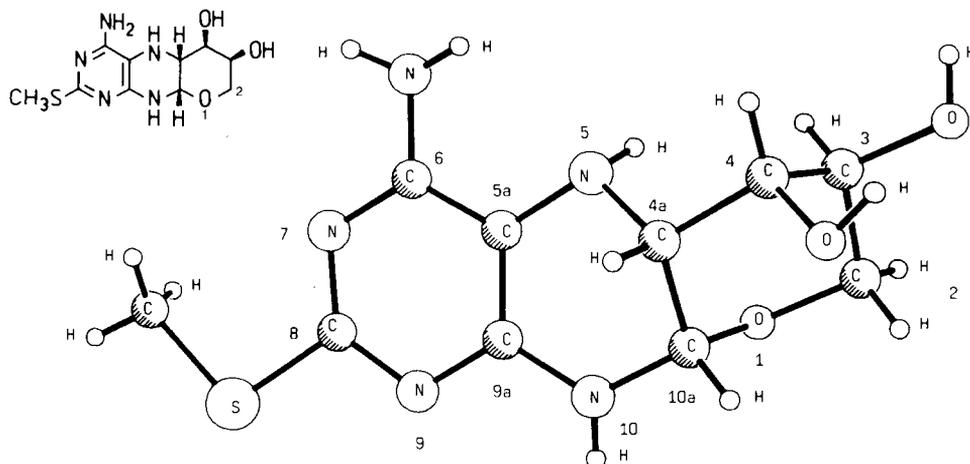


Fig. 1. Kristallstruktur von (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-6-Amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2*H*-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diol (**8**)

Tab. 1. Kristallographische Daten von (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-6-Amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2*H*-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diol (**8**)

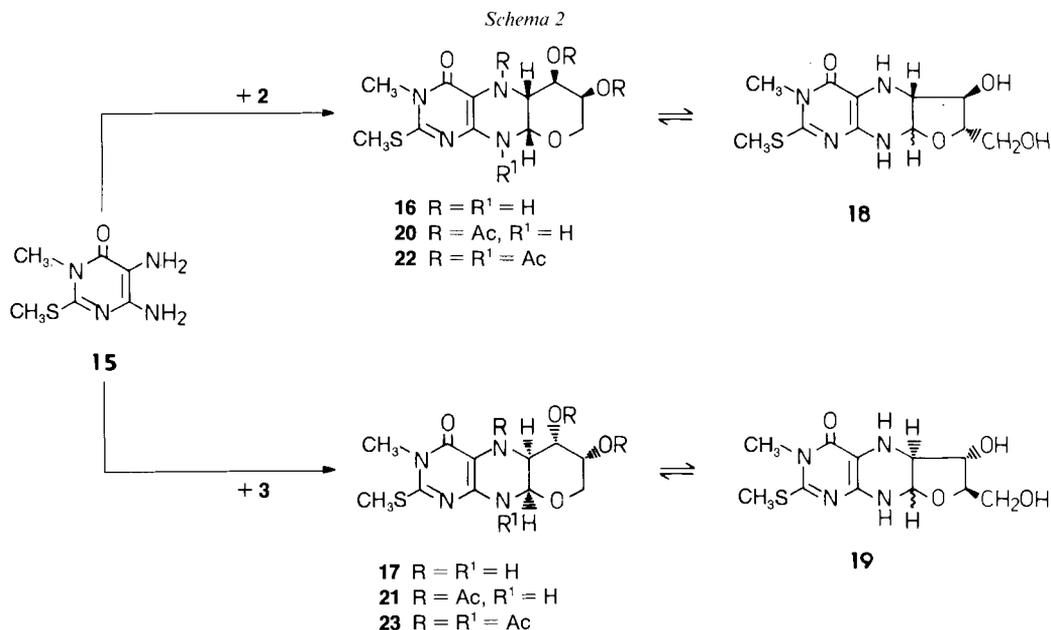
Summenformel	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	Reflexpositionen	44° < 2θ < 52°
Molmasse	285,33	μ-MoK [cm ⁻¹]	2,7
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁	<i>T</i> [K]	233
<i>a</i>	9,0350(7)	Unabhängige Reflexe	7431
<i>b</i>	7,0078(5)	<i>R</i>	0,032
<i>c</i>	9,4832(7)	Intensitäten gemessen bis	sin θ / λ = 0,904 Å ⁻¹
β	93,901(9)	<i>f</i> ^o	1,03(6)
<i>D</i> _x	1,58		

komplexen Gemischen. Kochen in Ac₂O ist teilweise erfolgreich, denn **9** liefert nach 3–4 h das Pentaacetyl-Derivat **14**, das aus dem entstandenen Gemisch durch mehrfache fraktionierte Kristallisation in 17% Ausbeute isoliert wird.

Kondensationen zwischen 5,6-Diamino-3-methyl-2-(methylthio)pyrimidin-4(3*H*)-on (**15**) und den Arabinose-phenylhydrazonen **2** und **3** verlaufen recht einheitlich und führen nach Umkristallisation der Rohprodukte aus H₂O in 63% Ausbeute zu den isomerenreinen Enantiomeren **16** bzw. **17** (Schema 2). In den Rohprodukten lassen sich die jeweiligen Diastereoisomeren NMR-spektroskopisch nachweisen, jedoch beträgt ihr Anteil weniger als 10%. In den relativ hohen Ausbeuten an einheitlichen Reaktionsprodukten sehen wir nicht unmittelbar einen stereospezifischen Reaktionsverlauf, sondern wir nehmen vielmehr an, dass sich zunächst das theoretisch zu erwartende Diastereoisomere gemisch bildet, aus dem sich die jeweils isolierten reinen Enantiomeren **16** und **17** als schwerstlösliche Komponenten abscheiden; unter Säurekatalyse erfolgt in wässrigem MeOH partielle Isomerisierung des löslichen Diastereoisomeren in das Unlöslichere, das so in einer Ausbeute > 50% entstehen kann. Die Konfigurationsbestimmung von **16** und **17** basiert auf der Strukturanalogie zu **8** und **9**, wobei das Vorliegen eines Enantiome-

renpaares durch die Messung der spezifischen Drehwerte in 1N HCl für **16** ($[\alpha]_D = +55$) und **17** ($[\alpha]_D = -54$) bestätigt wird. In (D_6)DMSO zeigen **16** und **17** das gleiche NMR-dynamische Verhalten wie **8** und **9**, das wir auch in diesem Falle als Gleichgewicht zwischen den Pyrano[3,2-*g*]pteridinen **16** und **17** und den Furo[3,2-*g*]pteridinen **18** bzw. **19** interpretieren.

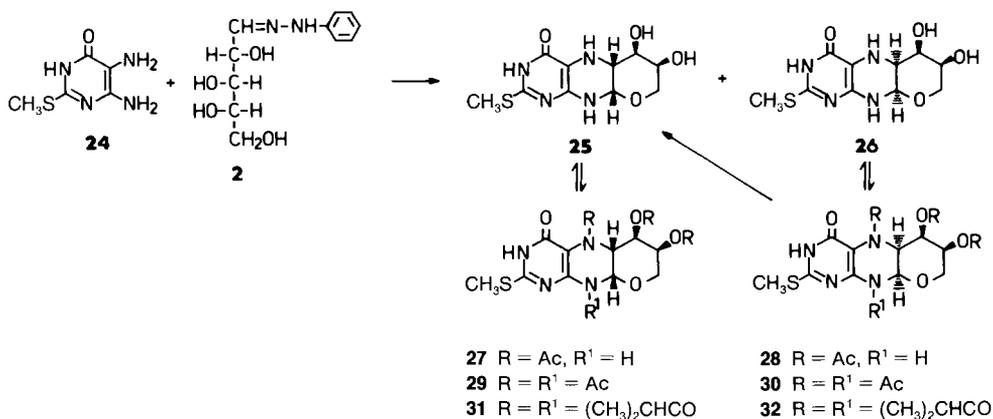
Auch in dieser Reihe verlaufen die Acetylierungen recht einheitlich, denn **16** und **17** liefern in Pyridin/ Ac_2O in 90% Ausbeute die entsprechenden Triacetyl-Derivate **20** und **21**, und unter Zusatz von DMAP kommt es zur Bildung der Tetraacetyl-Verbindungen **22** und **23** (Schema 2). Die Acetyl-Derivate **20–23** fallen nach Umkristallisation aus Toluol in kristalliner Form an, wobei **20** und **21** nach Elementaranalyse und NMR-Spektren 20 mol-% Toluol enthalten, das laut Differential-Thermoanalyse den Kristallverband erst beim Schmelzpunkt von ca. 180° verlässt.



Die Kondensation von 5,6-Diamino-2-(methylthio)pyrimidin-4(3*H*)-on (**24**) mit L-Arabinose-phenylhydrazon (**2**) in wässrigem MeOH unter N_2 und Säurekatalyse nimmt einen komplexeren Verlauf, denn das in 37% Ausbeute anfallende umkristallisierte Produkt ist laut 1H -NMR-Spektrum ein (1:1)-Gemisch der diastereomeren 3,4,4a,5,10,10a-Hexahydro-3,4-dihydroxy-8-(methylthio)-2*H*-pyrano[3,2-*g*]pteridin-6(3*H*)-one **25** und **26** (Schema 3). Da sich das Gemisch durch Umkristallisation nicht trennen lässt, wird daraus mit Ac_2O /Pyridin bei Raumtemperatur in 70% Ausbeute **27/28** hergestellt (Verhältnis 3:2 laut HPLC), das sich aber trotz vieler Bemühungen chromatographisch (Kieselgel) auch nicht trennen lässt; doch kristallisiert aus EtOH wenigstens das Diastereoisomer **28** selektiv aus, das so in 16% Ausbeute isomerenrein gewonnen wird. Ferner entstehen aus **25/26** durch Zusatz kleiner Mengen DMAP zum Reagens Ac_2O /

Pyridin die Tetraacetyl-Derivate **29/30** im Verhältnis 9:7 in 70% Ausbeute (*Schema 3*). Das Diastereoisomere **30** scheidet sich beim Umkristallisieren aus AcOEt in 22% Ausbeute isomerenrein ab, während eine chromatographische Abtrennung von **29** erfolglos geblieben ist. Einführung der voluminöseren Isobutyryl-Reste anstelle der Ac-Gruppen könnte eine deutlichere Differenzierung der chromatographischen Eigenschaften der beiden Isomeren **25** und **26** bewirken. Mit Isobuttersäure-anhydrid entsteht aus **25/26** ein (3:2)-Gemisch **31/32** in 80% Ausbeute, das sich aber weder mittels fraktionierter Kristallisation noch Mitteldruck-Chromatographie an sehr effektiven Kieselgelsäulen trennen lässt (*Schema 3*).

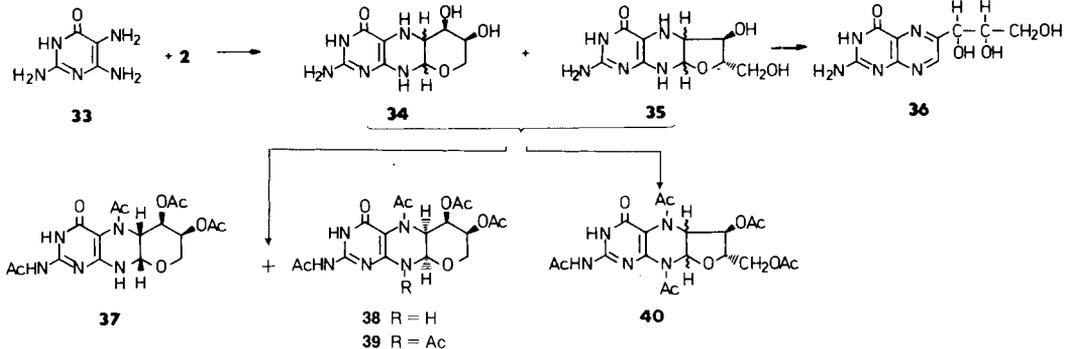
Schema 3



In dieser Situation kam uns der Zufall zu Hilfe: Bei der Abspaltung der Ac-Gruppen aus dem isomerenreinen Tetraacetyl-Derivat **30** mit 2N methanolischer HCl bei Raumtemperatur erhält man nach 72 h einen farblosen, kristallinen Niederschlag in 76% Ausbeute, bei dem es sich aber nicht um das erwartete Produkt **26**, sondern um die diastereoisomere Verbindung **25** handelt, d. h. an den beiden Brückenkopf-Atomen C(4a) und C(10a) hat Konfigurationsumkehr stattgefunden. Diese Isomerisierung ist durch die Reacetylierung des Deacetylierungsproduktes **25** zum Triacetyl-Derivat **27** bzw. Tetraacetyl-Derivat **29** in Ausbeuten von > 80% bewiesen. Die HPLC-Analyse diese Acetate zeigt eindeutig, dass es sich dabei um diejenigen Diastereoisomeren handelt, die aus den Gemischen **27/28** und **29/30** nicht isomerenrein erhalten worden sind (s. oben). Interessanterweise kann man durch Abspaltung der Ac-Gruppen mit 1N methanolischer HCl aus der kristallinen Triacetyl-Verbindung **28** auch zum erwarteten Produkt **26** gelangen (70% Ausbeute), wenn man die Hydrolyse nach wenigen Stunden abbricht. Die Struktur des Deacetylierungsproduktes **26** wird wie im Fall von **25** durch Reacetylierung bewiesen (\rightarrow **28**, **30**). Die beiden Diastereoisomeren **25** und **26** unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften (Schmp., Kristallisationsverhalten, R_f -Werte im DC, NMR-Spektren) und den spezifischen Drehwerten in 1N HCl (**25**: $[\alpha]_D = +53$; **26**: $[\alpha]_D = -37$). Für das Kondensationsprodukt aus **24** und **2** findet man ein $[\alpha]_D = +9$, was einem rechnerischen Diastereoisomeren-Verhältnis **25/26** von ca. 1,05 entspricht und damit gut mit dem Befund aus den NMR-Untersuchungen übereinstimmt.

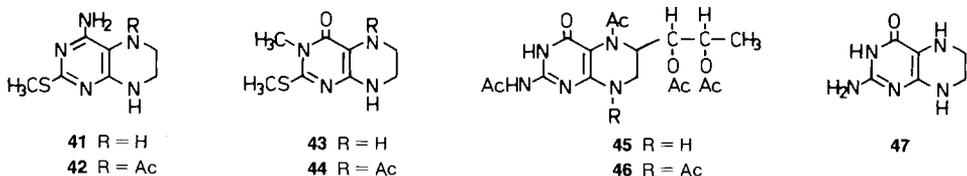
Nach den bisherigen Ergebnissen ist zu erwarten, dass auch die Kondensation von 2,5,6-Triaminopyrimidin-4(3*H*)-on (**33**) mit *L*-Arabinose-phenylhydrazon (**2**) in entsprechender Weise zu einem Pyrano[3,2-*g*]pteridin reagiert (*Schema 4*). In diesem Falle jedoch lässt sich, nach Zugabe von Et₂O zum Reaktionsrückstand, nur ein amorphes, hygroskopisches Gemisch **34/35** isolieren, das durch Umfällen teilweise gereinigt wird

Schema 4



und das im Gegensatz zu den analogen Verbindungen dieser Reihe besonders oxidationsempfindlich ist. Die UV-spektroskopisch verfolgte Autoxidation des Rohproduktes durch Luft-O₂ verläuft insbesondere im alkalischen Medium sehr rasch und führt zu *L*-erythro-Neopterin (**36**). Die UV-Spektren des Rohproduktes bestätigen die Tetrahydropteridin-Strukturen **34/35**. Durch Acetylierung mit Ac₂O/Pyridin bei Raumtemperatur wird aus **34/35** ein Gemisch von Tetraacetyl-Derivaten erhalten, aus dem sich die diastereoisomeren Komponenten **37** und **38** in 5 bzw. 19% Ausbeute durch fraktionierte Kristallisation isomerenrein gewinnen lassen. Erneute Acetylierung von **38** in Gegenwart von DMAP ergibt die Pentaacetyl-Verbindung **39**. Dagegen erhält man durch Erhitzen von rohem **34/35** und Ac₂O in 22% Ausbeute das Pentaacetyl-Derivat **40**, dessen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sich deutlich von denen des entsprechenden isomeren Pyrano[3,2-*g*]pteridins **39** unterscheiden.

3. Physikalische Daten und Strukturen. – Die Strukturen der hergestellten Verbindungen werden neben der Röntgenstruktur-Analyse von **8** hauptsächlich durch UV-, ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen gestützt. Ein deutlicher Hinweis auf die cyclische N,O-Acetal-Struktur der Pyrano[3,2-*g*]pteridine ist sicher die gute Übereinstimmung ihrer UV-Spektren mit denen der entsprechenden nicht-anellierten 5,6,7,8-Tetrahydropteridine **41–47** (*Tab. 2*). Diese Vergleichssubstanzen wurden durch katalytische Hydrierung von Pterin, 4-Amino-2-(methylthio)pteridin- [16], 3-Methyl-2-(me-



Tab. 2. *Physikalische Daten von Hydroxyprano[3,2-g]pteridinen und nicht-anellierten 5,6,7,8-Tetrahydropteridinen*

	pK _a (in H ₂ O)	UV-Absorptionsspektren ^{a)}					pH	Molekül- form ^{b)}
		λ _{max} [nm]		lg ε				
41	1,36	243	278	4,42	4,09		-1,0	++
	4,45	238		302	4,29	4,00	3,0	+
6, 7, 8, 9	-1,6	244	282	4,36	4,09		-4,0	++
		238		302	4,30	3,98	1,0	+
	3,9			288		4,00	7,0	○
			225	278	4,54	4,06		MeOH
12, 13		225	276	4,56	4,05		MeOH	○
	4,35	236	270 (322)	4,34	3,93 (3,22)		2,0	+
25, 26		1,65	234	294 (305)	4,30	3,91 (3,89)		7,0
	8,41	236	277	4,29	3,98		-1,0	+
16, 17	1,45	227	290 bis 288	4,27		3,95	4,0	○
						4,04	11,0	-
		233	276	4,35	3,95		-1,0	+
		229	(290)	306	4,34 (3,92)	3,94	4,0	○
44		239	294	4,47		3,99	MeOH	○
27		236	295	4,34		3,89	MeOH	○
28		237	(272) 295	4,38	(3,76)	4,00	MeOH	○
29		224	(242) 308	4,26	(4,13)	4,02	MeOH	○
30		224	(247) 311	4,24	(4,14)	4,09	MeOH	○
31/32		221	(246) 307	4,28	(4,08)	4,02	MeOH	○
20, 21		236	295	4,34		3,98	MeOH	○
22, 23		231	(240) 313	4,27	(4,25)	4,12	MeOH	○
47	1,3		265			4,23	-1,0	++
	5,6		266			4,11	3,5	+
	10,6		(260) 299		(3,63)	3,97	8,0	○
34/35	0,46		(240) 287		(3,70)	3,74	13,0	-
			261		4,13		-2,0	++
	3,45		267		4,01		2,0	+
	9,6		(260) 297		(3,79)	3,91	6,0	○
45			254 288		3,93	3,84	12,0	-
		232	(273) 294	4,54	(3,83)	3,92	MeOH	○
37		230	266 295	4,56	3,79	3,97	MeOH	○
38		231	270 300	4,55	3,86	3,99	MeOH	○
46		242	(266) 313	4,41	(3,89)	4,09	MeOH	○
39		231	(260) 312	4,30	(3,99)	4,08	MeOH	○
40		236	312	4,34		4,07	MeOH	○

^{a)} Werte in Klammern sind Schultern zuzuordnen.

^{b)} ++ = Dikation; + = Monokation; ○ = Neutalmolekül; - = Monoanion.

thylthio)pteridin-4(3*H*)-on [17] sowie von *L*-erythro-Biopterin [18] und anschließende Acetylierung hergestellt.

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der hergestellten Pyrano[3,2-g]pteridine (Tab. 3 und 4) stehen in Einklang mit einem sechsgliedrigen sesselförmigen Tetrahydropyran-Ring und bestätigen die *cis*-Verknüpfung des Pyran-Ringes mit dem Tetrahydropteridin-Gerüst. Das Vorliegen der cyclischen N,O-Acetal-Struktur erkennt man am Auftreten eines *d* im Bereich 7–8 ppm, das bei Zugabe von D₂O verschwindet (Tab. 3). Mit einem im gleichen

Tab. 3. ¹H-NMR-Spektren von Pyrano[3,2-g]pteridinen in (D₆)DMSO. δ-Werte in ppm rel. zu TMS, J in Hz.

	H-N(10)	H-N(5)	OH-C(4)	OH-C(3)	H-C(10a)	H-C(4a)	H-C(4)	H-C(3)	CH ₂ (2)	Weitere Signale
8, 9	7,2 (d, J = 4,5)	4,25 (d, J = 2,0)	5,00 (d, J = 3,4)	4,70 (d, J = 3,4)	4,80 (d, J = 4,0)	3,1 (br. s)	3,85 (br. s)	3,6 (m)		5,85 (br. s, NH ₂)
16, 17	7,2 (d, J = 4,0)	4,4 (s)	4,85 (d, J = 3,4)	4,55 (d, J = 6,7)	4,80 (d, J = 3,7)	3,05 (br. s)	4,0 (s)	3,85 (br. s)	3,5 (m)	3,35 (s, CH ₃ N); 2,45 (s, CH ₃ S)
25	7,2 (d, J = 4,2)	4,4 (s)	4,85 (d, J = 3,6)	4,55 (d, J = 6,7)	4,80 (d, J = 4,0)	3,0 (br. s)	3,95 (br. s)	3,85 (br. s)	3,5 (m)	12,0 (br. s, NH); 2,39 (s, CH ₃ S)
26	7,7 (d, J = 4,9)	4,1 (s)	5,4 (d, J = 5,5)	4,25 (d, J = 9,5)	4,60 (d, J = 4,6)	3,1 (s)	3,7 (m)	3,6 (m)		12,1 (br. s, NH); 2,41 (s, CH ₃ S)
12, 13	7,5 (s)				5,15 (d, J = 5,0)	4,9 (m)	4,65 (dd, J = 11, 3,5)	5,1 (br. s)	3,95 (d, J = 13); 3,60 (dd, J = 13, 2)	6,0 (br. s, NH ₂); 2,4 (s, CH ₃ S); 2,1, 2,05, 1,95 (3s, 3 Ac)
20, 21^a	5,05 (s)				5,2 (d, J = 5,5)	5,4 (br. s)	4,75 (dd, J = 11, 3,5)	5,15 (br. s)	4,0 (d, J = 13); 3,75 (dd, J = 13, 2)	3,4 (s, CH ₃ N); 2,5 (s, CH ₃ S); 2,15, 2,05, 2,0 (3s, 3 Ac)
27	8,2 (s)					5,1-5,0 (m)	4,6 (dd, J = 11, 3)	5,0 (m)	3,95 (d, J = 13); 3,6 (d, J = 12)	12,1 (br. s, H-N(7)); 2,45 (s, CH ₃ S); 2,1, 2,0, 1,85 (3s, 3 Ac)
28^b	5,4 (s)				5,1 (d, J = 5,0)	5,3 (dd)	5,7 (t)	5,05 (m)	4,0 (t, J = 11); 3,6 (dd, J = 11, 4,3)	12,7 (br. s, H-N(7)); 2,55 (s, CH ₃ S); 2,25, 1,95, 1,80 (3s, 3 Ac)

37	8,1 (s)	5,15 (d, J = 5,0)	5,05 (m)	4,65 (dd, J = 11, 3,5)	5,1 (br.s)	4,0 (d, J = 13); 3,65 (d, J = 13)	11,5 (br.s, H-N(7), NHCO); 2,15, 2,12, 2,0, 1,85 (4s, 4 Ac)
38	8,1 (s)	5,4 (s)		5,0 (m, 3 H)		3,8 (t, J = 11); 3,55 (dd, J = 11) J = 11, 5	11,45 (s, H-N(7)); 11,4 (s, NHCO); 2,15, 2,0, 1,85, 1,65 (4s, 4 Ac)
14		6,2 (d, J = 6,2)	5,1 (m)	4,85 (t, J = 7,0)	5,1 (m)	3,7 (m)	9,6 (br.s, NHCO); 2,55 (s, CH ₃); 2,45, 2,40, 2,25, 2,1, 2,05 (5s, 5 Ac)
22, 23 ^{a)}		6,12 (d, J = 7,0)	5,4 (br.s)	4,8 (dd, J = 10, 3)	5,05 (d, J = 3,0)	3,8 (dd, J = 13, 3,5); 3,65 (dd, J = 13, 2)	3,5 (s, CH ₃ N); 2,6 (s, CH ₃ S); 2,4, 2,1, 2,05, 2,0 (4s, 4 Ac)
29 ^{a)}		6,15 (d, J = 7,0)	5,4 (br.s)	4,95 (dd, J = 9,5, 3)	5,1 (d, J = 3,0)	3,8 (dd, J = 13, 3,5); 3,65 (dd, J = 13, 2)	12,7 (br.s, H-N(7)); 2,6 (s, CH ₃ S); 2,45, 2,17, 2,13, 2,05 (4s, 4 Ac)
30 ^{a)}		6,2 (d, J = 6,4)	5,15 (t, J = 6,0)	5,55 (dd, J = 5,5, 3)	5,0 (q)	3,85 (m)	H-N(7), verdeckt; 2,6 (s, CH ₃ S); 2,4, 2,2, 2,0 (3s, 4 Ac)
39 ^{a)}		6,15 (d, J = 6,0)	5,0 (t, J = 6,0)	5,45 (dd, J = 5,5, 3)	4,9 (q)	3,8 (dd, J = 12, 3,5); 3,65 (dd, J = 12, 4,5)	12,2 (br.s, H-N(7)); 11,5 (br.s, NHCO); 2,35, 2,15, 2,05, 1,95, 1,90 (5s, 5 Ac)

^{a)}In CDCl₃.

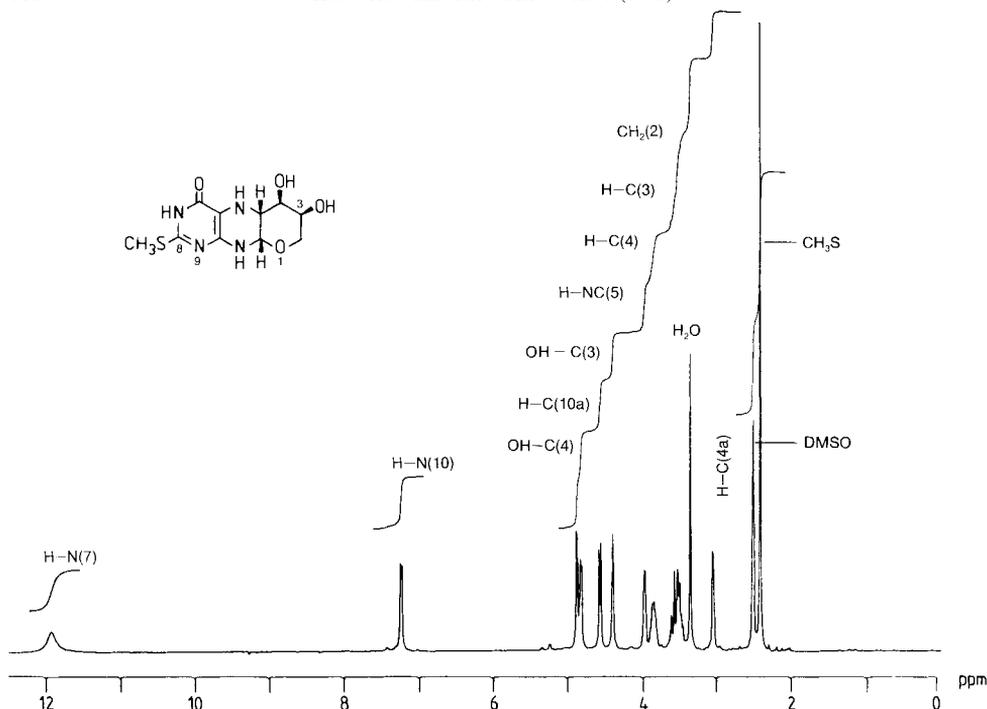
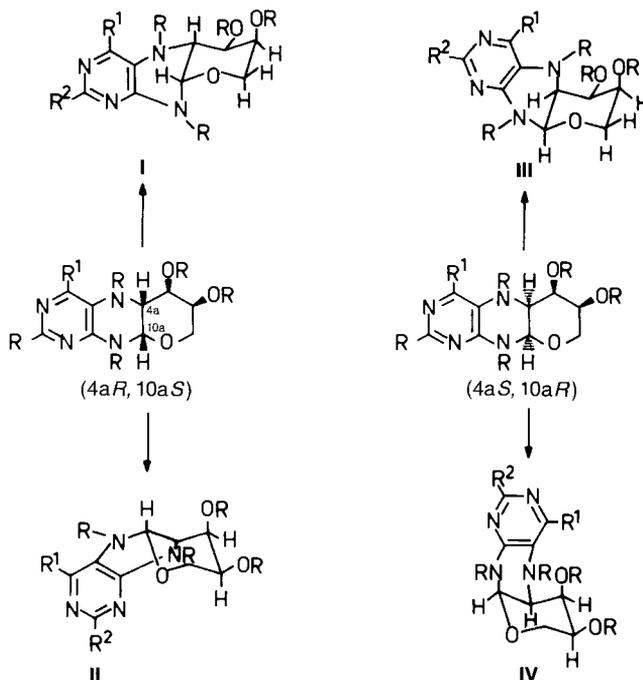


Fig. 2. ¹H-NMR-Spektrum von (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-3,4,4*a*,5,10,10*a*-Hexahydro-3,4-dihydroxy-8-(methylthio)-2H-pyranof[3,2-*g*]pteridin-6(3H)-on (25) in (D₆)DMSO

Bereich erwarteten Azomethin-Proton einer offenkettigen 5,6-Dihydro-Struktur (H-C(7) in 4 und 5) ist dieses Verhalten nicht vereinbar, sondern es spricht vielmehr für das Vorliegen eines aciden NH (H-N(10) in 8 und 9), das durch Kopplung mit dem benachbarten Proton (H-C(10a)) in ein *d* aufgespalten ist. H-C(10a) der nicht-acetylierten Verbindungen 8, 9, 16, 17, 25 und 26 erscheint als br. *d* bei 4,6–4,8 ppm, während das benachbarte Brückenkopfproton H-C(4a) ein verbreitertes *s* bei 3–3,1 ppm liefert. Die kleine, nicht messbare Kopplungskonstante zwischen H-C(4a) und H-C(10a) steht im Einklang mit einer *cis*-ständigen Anordnung dieser Protonen in der vorteilhaften Sesselform, wie sie auch durch die Röntgenstruktur-Analyse von 8 gesichert ist. Unter der Voraussetzung, dass der Pyran-Ring eine Sesselform besitzt, existieren sowohl für die (4*aR*,10*aS*)- als auch für die (4*aS*,10*aR*)-Konfiguration (bei gleicher Konfiguration an C(3) und C(4)) jeweils zwei Konformationen, I und II bzw. III und IV, wobei sich diese im ersteren Falle dadurch unterscheiden, dass einmal der *Dieder*-Winkel zwischen H-C(4) und H-C(4a) 180° und zum anderen nur 60° beträgt (Schema 5). Gemäss der *Karplus-Conroy*-Gleichung lässt sich hieraus anhand des kleinen ³*J*(4,4a)-Wertes für die (4*aR*,10*aS*)-Konfiguration die Konformation II festlegen. Auch die Anordnung der CH₂(2)-Protonen zum benachbarten H-C(3) ist deutlich unterschiedlich und kann für Konformationszuordnungen verwendet werden. In I sollte die CH₂-Gruppe in ein weitgehend symmetrisches und in II in ein unsymmetrisches Signal aufgespalten sein. In den ¹H-NMR-Spektren von 8, 9 (= *ent*-8), 16, 17 (= *ent*-16) und 25 zeigt H-C(4a) keine grosse Kopplung und die CH₂(2)-Gruppe erscheint als unsymmetrisches *m*, so dass diesen Pyranof[3,2-*g*]pteridinen unter den Aufnahmebedingungen ((D₆)DMSO, Raumtemperatur) mit grosser Wahrscheinlichkeit Konformation II zugewiesen werden kann. Im Falle der (4*aS*,10*aR*)-Konfiguration ist eine Untersuchung der beiden Konformationen III und IV schwieriger, da der *Dieder*-Winkel zwischen H-C(4) und H-C(4a) in beiden Fällen 60° beträgt. Lediglich die CH₂-Gruppe sollte verschiedene Aufspaltungsmuster ergeben, die jedoch bei 26 keine eindeutige Entscheidung zugunsten einer der beiden Konformationen zulässt.

Bei den acetylierten Vertretern der Pyranof[3,2-*g*]pteridine gestaltet sich die Konformationsanalyse weit schwieriger, da die relative Anordnung der Brückenkopfprotonen H-C(4a) und H-C(10a) nicht durch eine Röntgenstruktur-Analyse gesichert ist. Wir nehmen allerdings an, dass unter den milden Bedingungen der Acetylierung die *cis*-Verknüpfung von Pyran- und Pteridin-Ring erhalten bleibt, wofür auch die ³*J*(4a,10a) von ca. 5 Hz sprechen.

Schema 5



Komplizierend kommt bei den Acetyl-Derivaten **12–14** und **42** noch hinzu, dass hier das Auftreten von Rotameren beobachtet wird, da die freie Drehbarkeit der (Ac–N(5))-Gruppe durch die benachbarte Amino-Gruppe behindert wird. Das gleiche Phänomen wurde früher schon von *Weber* und *Viscontini* [19] bei 5-trifluoroacetylierten 5,6,7,8-Tetrahydropterinen beschrieben.

Die ¹H-NMR-Spektren der Pyrano[3,2-g]pteridine **6**, **7**, **16**, **17** und **25**, jedoch nicht das von **26**, weisen zeitabhängige Veränderungen auf, indem neben den ursprünglichen Signalen neue zusätzliche Resonanzen auftreten. Je nach Temperatur kommt dieses dynamische Verhalten innerhalb von wenigen h bis zu einigen Tagen zum Stillstand. Wir interpretieren diese Beobachtung dahingehend, dass die sechsgliedrige Pyrano-Form mit der fünfgliedrigen isomeren Furo-Struktur im Gleichgewicht steht, das sich bei einem (3,5:1)-Verhältnis stabilisiert.

Weitere strukturelle Informationen lassen sich auch aus den ¹³C-NMR-Spektren gewinnen (*Tab. 4*), die von einfachen Pteridinen als den erforderlichen Bezugssystemen in grösserer Zahl zur Verfügung stehen [20–22]. Vor allem der Übergang vom heteroaromatischen Pteridin zu seinen partiell bzw. voll hydrierten Derivaten äussert sich in den ¹³C-NMR-Spektren durch charakteristische Signalverschiebungen. Durch Reduktion des Pyrazin-Ringes werden erwartungsgemäss C(6) und C(7) dramatisch zu hohem Feld verschoben, und daneben verschiebt sich das Brückenkopfatom C(4a) in dieselbe Richtung. Im Falle der Pyrano[3,2-g]pteridine dürfte somit auch mittels der ¹³C-NMR-Spektroskopie eine eindeutige Unterscheidung zwischen einer 5,6-Dihydropteridin-Struktur und einem cyclischen Addukt möglich sein. Alle von uns vermessenen Verbindungen zeichnen sich durch das Fehlen eines Azomethin-Signals im Bereich von 140–170 ppm zugunsten einer Resonanz bei 70–90 ppm aus. Die Atome C(6), C(8) und C(9a) des Pyrimidin-Teils der Pyrano[3,2-g]pteridine liefern erwartungsgemäss Signale im Tieffeldbereich von 140–160 ppm, während das Brückenkopfatom C(5a) bei 90–110 ppm erscheint. Die C-Atome des Pyran-Ringes geben als O-verknüpfte Zentren zu Resonanzen bei 60–70 ppm Anlass, wobei sich das Signal der CH₂(2)-Gruppe durch 'off resonance'-Entkopplung eindeutig zuordnen lässt. Als tertiäres C-Atom findet sich das Brückenkopfatom C(4a) im Bereich von 40–55 ppm, während das Acetal-Atom C(10a) im typischen Resonanzbereich von 70–100 ppm auftritt. Durch Acetylierung von NH(5) werden die benachbarten Zentren C(4a) und C(5a) überraschenderweise um *ca.* 10 ppm zu höherem Feld verschoben, und bei zusätzlicher Acetylierung auch an N(10) wandern diese Signale wiederum zu tieferem Feld. Den gleichen Effekt findet man auch bei den acylierten Tetrahydrobiopterinen **45** und **46** (s. *Tab. 4*).

Wir danken Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der pK_a -Werte und die Aufnahme der UV-Spektren. Ferner gilt unser Dank dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Bereitstellung eines Doktorandenstipendiums und für finanzielle Hilfe zur Durchführung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. DC: Fertigfolien Kieselgel *F 1500 LS 254* und Cellulose *F 1440* der Fa. *Schleicher & Schüll*. Präp. DC: *Merck Kieselgel 60 PF₂₅₄*. Säulenchromatographie: *Merck Kieselgel 60*, Korngrösse 0,063–0,2 mm. Schmp.: *Büchi*, Modell Dr. *Tottoli*, keine Korrektur. UV/VIS: *Uvikon 820*, *Kontron* und *Lambda 5*, *Perkin Elmer*; λ_{\max} (lg ϵ) in nm. IR: *Perkin-Elmer*, Modell 299. ¹H-NMR: *Bruker WM-250*; δ in ppm. rel. zu TMS. ¹³C-NMR: *Jeol FX90Q*. MS: *Finnigan MAT 312* und *MAT 112 S*. Polarimeter: *Perkin-Elmer*, Modell 214 *MC*.

Röntgenstruktur von 8. *Nicolet-R3*-Vierkreisdiffraktometer mit Tieftemperaturzusatz *LT 1*. Aufnahme bei –140°, MoK_{α} -Strahlung. Aus H_2O werden monokline Kristalle der Raumgruppe *P2₁*, mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit, erhalten. Die Struktur wird mit dem Programm *SHELXTL* [23] gelöst, wobei die H-Atome, nach ihrer Lokalisierung in einer Differenzelektronendichte-Berechnung, isotrope, die übrigen Atome anisotrope Temperaturfaktoren erhalten. Die Standardabweichung der Bindungslängen zwischen Nicht-H-Atomen beträgt 0,001 Å. Alle kristallographischen Daten sind beim *Cambridge Crystallographic Data Center* deponiert.

1. (3*S*,4*R*)-6-Amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diol-hydrochlorid (**6**). In einer Schüttelapparatur werden 22,0 g (0,12 mol) 4,6-Diamino-2-(methylthio)-5-nitrosopyrimidin [**24**] in 550 ml MeOH mit 0,75 g PtO₂ bei RT. und Normaldruck unter H₂ zu **1** [**24**] hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, gibt die Lsg. zu 34,0 g (0,14 mol) L-Arabinose-phenylhydraton (**2**) [6] in 400 ml MeOH und 65 ml 5*N* HCl und erwärmt unter N₂ 1,5 h auf 60°. Es wird mehrere h im Eisschrank gekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit MeOH, Aceton und Et₂O gewaschen und dann aus 1,2 l H₂O mit Aktivkohle umkristallisiert: 17,9 g (47%) farblose Nadeln. Schmp. > 320°. Anal. ber. für C₁₀H₁₅N₅O₃S·HCl (321,8): C 37,33, H 5,01, N 21,76; gef.: C 37,48, H 5,12, N 21,84.

2. (3*R*,4*S*)-6-Amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diol-hydrochlorid (**7**). Analog *Exper. 1* unter Verwendung von D-Arabinose-phenylhydraton (**3**). Aus H₂O farblose Nadeln: 17,8 g (47%). Schmp. > 320°. Anal. ber. für C₁₀H₁₅N₅O₃S (321,8): C 37,33, H 5,01, N 21,76; gef.: C 37,33, H 5,31, N 22,07.

3. (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-6-Amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diol (**8**). In 80 ml H₂O wird 1 g (3,1 mmol) **6** suspendiert und durch Zugabe von NaHCO₃ neutralisiert. Dabei geht der Feststoff weitgehend in Lsg., fällt jedoch beim Erreichen des Neutralpunktes teilweise wieder aus. Man erhitzt zum Sieden, gibt soviel H₂O zu bis alles gelöst ist, versetzt mit wenig Aktivkohle, filtriert ab und lässt auf RT. abkühlen. Nach weiteren 24 h Stehen bei 4° werden die Kristalle abgesaugt, mit H₂O, EtOH und Et₂O gewaschen und i. HV. bei 40° getrocknet: 545 mg (61%) gelbliche Kristalle. Schmp. 242–245° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +10$ ($c = 0,234$, DMSO). Anal. ber. für C₁₀H₁₅N₅O₃S (285,3): C 42,10, H 5,30, N 24,55; gef.: C 42,06, H 5,31, N 24,08.

4. (3*R*,4*S*,4*aS*,10*aR*)-6-Amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diol (**9**). Analog *Exper. 3* aus **7**: 560 mg (63%) gelbliche Kristalle. Schmp. 243–246° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -11$ ($c = 0,198$, DMSO). Anal. ber. für C₁₀H₁₅N₅O₃S (285,3): C 42,10, H 5,30, N 24,55; gef.: C 42,00, H 5,18, N 24,15.

5. (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-5-Acetyl-6-amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyldiacetat (**12**). In 20 ml abs. Pyridin/Ac₂O 3:1 werden 0,5 g (1,75 mmol) **8** 21 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wird unter Kühlung mit 5 ml MeOH versetzt, 30 min bei RT. gerührt und eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (2,5 × 20 cm) mit CHCl₃/MeOH 25:1 chromatographiert. Die langsamer laufende Fraktion wird eingedampft und in 30 ml MeOH aufgenommen, wobei das Produkt auskristallisiert. Erneute Umkristallisation aus 25 ml MeOH ergibt 0,2 g Produkt und durch partielles Einengen der Mutterlauge gewinnt man weitere 45 mg: 0,245 g (34%) **12**. Farbloses, mikrokristallines Pulver. Schmp., Zers. ab 140°. $[\alpha]_D^{20} = +196$ ($c = 0,181$, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₆H₂₁N₅O₆S (411,4): C 46,71, H 5,14, N 17,02; gef.: C 46,32, H 5,14, N 16,93.

6. (3*R*,4*S*,4*aS*,10*aR*)-5-Acetyl-6-amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyldiacetat (**13**). Analog *Exper. 5* aus **9**: 0,252 g (35%) farbloses Kristallpulver. Schmp., Zers. ab 140°. $[\alpha]_D^{20} = -200$ ($c = 0,2$, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₆H₂₁N₅O₆S (411,4): C 46,71, H 5,14, N 17,02; gef.: C 46,29, H 5,01, N 16,80.

7. (3R,4S,4aS,10aR)-6-Acetamido-5,10-diacetyl-3,4,4a,5,10,10a-hexahydro-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**14**). In 40 ml Ac₂O werden 1,4 g (4,9 mmol) **9** 4 h auf 130° erhitzt. Man engt i. HV. ein und dampft den Rückstand **2mal** zusammen mit MeOH ein. Nach Vorreinigung über eine Kieselgelsäule (3,5 × 14 cm) mit Toluol/MeCN 3:2 erhält man 2,2 g Mischfraktion. Zweimalige Umkristallisation aus H₂O/EtOH 3:1 ergibt farbloses Kristallpulver: 0,38 g (16%). Schmp. 190–194°. [α]_D²⁰ = –107 (c = 0,219, CHCl₃). Anal. ber. für C₂₀H₂₅N₅O₈S (495,5): C 48,48, H 5,09, N 14,13; gef.: C 48,52, H 4,98, N 14,17.

8. (3S,4R,4aR,10aS)-3,4,4a,5,10,10a-Hexahydro-3,4-dihydroxy-7-methyl-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-6(7H)-on (**16**). Unter N₂ werden 4,0 g (21,5 mmol) 5,6-Diamino-3-methyl-2-(methylthio)pyrimidin-4(3H)-on [17] (**15**), 6,4 g (26,7 mmol) **2** und 6 ml 5N HCl in 300 ml H₂O/MeOH 1:1 3,5 h auf 70–80° erwärmt. Man kühlt darauf mehrere h, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit H₂O, EtOH und Et₂O. Umkristallisation aus 500 ml H₂O ergibt 4,05 g (63%) farblose Nadeln. Schmp. 253–254° (Zers.). [α]_D²⁰ = +55 (c = 0,246, 1N HCl). Anal. ber. für C₁₁H₁₆N₄O₄S (300,3): C 43,99, H 5,37, N 18,65; gef.: C 44,05, H 5,36, N 18,53.

9. (3R,4S,4aS,10aR)-3,4,4a,5,10,10a-Hexahydro-3,4-dihydroxy-7-methyl-8-(methylthio)-2H-pyrano-[3,2-g]pteridin-6(7H)-on (**17**). Analog *Exper.* 8 unter Verwendung von **3**. Aus H₂O farblose Nadeln: 4,1 g (64%). Schmp. 254–255° (Zers.). [α]_D²⁰ = –54 (d = 0,24, 1N HCl). Anal. ber. für C₁₁H₁₆N₄O₄S (300,3): C 43,99, H 5,37, N 18,65; gef.: C 44,10, H 5,43, N 18,33.

10. (3S,4R,4aR,10aS)-5-Acetyl-3,4,4a,5,6,7,10,10a-octahydro-7-methyl-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**20**). In 20 ml abs. Pyridin Ac₂O 3:1 werden 0,4 g (1,33 mmol) **16** 24 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wird unter Kühlung mit 5 ml MeOH versetzt, 30 min bei RT. gerührt, eingengt und der Rückstand zusammen mit abs. Toluol eingedampft. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule (2,5 × 20 cm) mit CHCl₃/MeOH 25:1 und Umkristallisation aus 15 ml Toluol erhält man farblose Nadeln: 0,525 g (89%). Schmp. 177–179°. [α]_D²⁰ = +55 (c = 0,48, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₇H₂₂N₄O₇S·0,2 Toluol (444,9): C 49,68, H 5,35, N 12,59; gef.: C 49,58, H 5,26, N 12,60.

11. (3R,4S,4aS,10aR)-5-Acetyl-3,4,4a,5,6,7,10,10a-octahydro-7-methyl-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**21**). Analog *Exper.* 10 aus **17**. Aus Toluol farblose Nadeln: 0,515 g (87%). Schmp. 176–178°. [α]_D²⁰ = –56 (c = 0,49, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₇H₂₂N₄O₇S·0,2 Toluol (444,9): C 49,68, H 5,35, N 12,59; gef.: C 49,56, H 5,27, N 12,59.

12. (3S,4R,4aR,10aS)-5,10-Diacetyl-3,4,4a,5,6,7,10,10a-octahydro-7-methyl-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**22**). In 30 ml abs. Pyridin/Ac₂O 5:1 und einer Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) werden 0,5 g (1,67 mmol) **16** 21 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wird unter Kühlung mit 5 ml MeOH versetzt, 30 min bei RT. gerührt, eingengt und der Rückstand zusammen mit Toluol eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung über eine Kieselgelsäule (2,5 × 20 cm) mit CHCl₃/MeOH 25:1 und Umkristallisation aus 25 ml Toluol erhält man 0,605 g (78%) farblose Nadeln. Schmp. 208–210°. [α]_D²⁰ = –9 (c = 0,235, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₉H₂₄N₄O₈S (468,5): C 48,71, H 5,16, N 11,96; gef.: C 48,87, H 5,28, N 11,89.

13. (3R,4S,4aS,10aR)-5,10-Diacetyl-3,4,4a,5,6,7,10,10a-octahydro-7-methyl-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**23**). Analog *Exper.* 12 aus **17**. Aus Toluol farblose Nadeln: 0,64 g (82%). Schmp. 209–211°. [α]_D²⁰ = +8 (c = 0,287, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₉H₂₄N₄O₈S (468,5): C 48,71, H 5,16, N 11,96; gef.: C 48,73, H 5,04, N 11,97.

14. (3S,4R)-4,4a,5,7,10,10a-Hexahydro-3,4-dihydroxy-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-6(7H)-on (**25/26**). Unter N₂ werden in 360 ml H₂O/MeOH 1:1 3,45 g (20 mmol) 5,6-Diamino-2-(methylthio)pyrimidin-4(3H)-on [25] (**24**), 6,0 g (25 mmol) **2** und 6 ml 5N HCl 30 min unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit H₂O, MeOH und Et₂O. Umkristallisation aus 750 ml H₂O unter Zusatz von Aktivkohle liefert 3,4 g (57%) farbloses Kristallpulver. Schmp. 247°. [α]_D²⁰ = +9 (c = 0,255, 1N HCl). Anal. ber. für C₁₀H₁₄N₄O₄S·0,5 H₂O (295,3): C 40,67, H 5,12, N 18,97; gef.: C 40,50, H 5,01, N 19,02.

15. (3S,4R,4aR,10aS)-3,4,4a,5,10,10a-Hexahydro-3,4-dihydroxy-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-6(7H)-on (**25**). In 50 ml 2N methanolischer HCl werden 0,5 g (1,1 mmol) **30** 72 h bei RT. gerührt. Die Suspension wird eingengt, der Rückstand in 50 ml H₂O gelöst und mit 5N NaOH neutralisiert. Man kühlt mehrere h, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit H₂O, MeOH und Et₂O. Nach Umkristallisation aus 60 ml H₂O und Trocknung i. HV. bei 40° erhält man 0,24 g (74%) farblose Nadeln. Schmp. 236°. [α]_D²⁰ = +53 (c = 0,228, 1N HCl). Anal. ber. für C₁₀H₁₄N₄O₄S·0,5 H₂O (295,3): C 40,67, H 5,12, N 18,97; gef.: C 40,87, H 5,32, N 18,94.

16. (3S,4R,4aS,10aR)-3,4,4a,5,10,10a-Hexahydro-3,4-dihydroxy-8-(methylthio)-2H-pyrano[3,2-g]pteridin-6(7H)-on (**26**). In 40 ml methanolischer HCl werden 0,2 g (0,5 mmol) **28** 16 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wird

abgezogen und der Rückstand 2mal aus je 15 ml MeOH umkristallisiert. Farblose Nadeln: 0,11 g (71 %). Schmp. 225–227°. $[\alpha]_D^{20} = -37$ ($c = 0,198$, 1N HCl). Anal. ber. für $C_{10}H_{14}N_4O_4 \cdot MeOH$ (318,4): C 41,50, H 5,70, N 17,60; gef.: C 41,34, H 5,68, N 17,38.

17. (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-5-Acetyl-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-octahydro-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-diacetat (27). In 10 ml abs. Pyridin und 3,5 ml Ac₂O werden 0,1 g (0,34 mmol) **25** 24 h bei RT. gerührt. Man engt i. HV. ein und dampft den Rückstand 2mal zusammen mit MeOH ein. Nach chromatographischer Reinigung über eine Kieselgelsäule (2,5 × 15 cm) mit CHCl₃/MeOH 20:1 und Trocknung i. HV. bei 70° erhält man farbloses, amorphes Pulver: 0,12 g (86 %). Schmp., Zers. ab 150°. $[\alpha]_D^{20} = +49$ ($c = 0,368$, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₆H₂₀N₄O₇S · 0,5 H₂O (421,4): C 45,60, H 5,02, N 13,29; gef.: C 45,58, H 5,02, N 13,04.

18. (3*S*,4*R*,4*aS*,10*aR*)-5-Acetyl-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-octahydro-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-diacetat (28). In 80 ml Ac₂O/abs. Pyridin 5:3 werden 2,5 g (8,46 mmol) **25/26** 48 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wird i. HV. abgezogen, der Rückstand in 50 ml MeOH kurz erhitzt und heiss filtriert. Das MeOH wird abgezogen, der Rückstand in 100 ml CHCl₃ aufgenommen und 3mal mit je 50 ml H₂O gewaschen. Nach Trocknung (Na₂SO₄) der org. Phase wird eingedampft und der Rückstand in 80 ml EtOH aufgenommen. Nach 24 h bei 4° wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit kaltem EtOH gewaschen und i. HV. bei 40° getrocknet: 0,58 g (16 %) farblose Kristalle. Schmp. 269°. $[\alpha]_D^{20} = +19$ ($c = 0,18$, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₆H₂₀N₄O₇S (412,4): C 46,60, H 4,89, N 13,59; gef.: C 46,48, H 5,00, N 13,39.

19. (3*S*,4*R*,4*aR*,10*aS*)-5,10-Diacetyl-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-octahydro-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-diacetat (29). In 10 ml abs. Pyridin, 2 ml Ac₂O und einer Spatelspitze DMAP werden 0,1 g (0,34 mmol) **25** 16 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. engt man i. HV. ein und dampft den Rückstand zusammen mit Toluol ein. Nach Reinigung des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule (2,5 × 16 cm) mit CHCl₃/MeOH 25:2 und Trocknung i. HV. bei 70° erhält man 0,136 g (88 %) farbloses, amorphes Pulver. Schmp., Zers. ab 150°. $[\alpha]_D^{20} = +9$ ($c = 0,79$, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₈H₂₂N₄O₈S (454,5): C 47,57, H 4,88, N 12,33; gef.: C 47,38, H 4,91, N 12,14.

20. (3*S*,4*R*,4*aS*,10*aR*)-5,10-Diacetyl-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-octahydro-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-diacetat (30). In 60 ml abs. Pyridin, 5 ml Ac₂O und einer Spatelspitze DMAP werden 0,8 g (2,71 mmol) **25/26** 48 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wird unter Kühlung mit 5 ml MeOH versetzt, 30 min bei RT. gerührt, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (3 × 20 cm) mit CHCl₃/MeOH 25:2 chromatographiert. Das erhaltene farblose Gemisch wird in 15 ml AcOEt unter leichtem Erwärmen gelöst und durch Anreiben mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Nach Trocknung i. HV. bei 40° erhält man ein farbloses, isomerenreines Kristallpulver: 0,27 g (22 %). Schmp. 278° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +83$ ($c = 0,18$, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₈H₂₂N₄O₈S (454,5): C 47,57, H 4,88, N 12,33; gef.: C 47,49, H 4,90, N 12,10.

21. (3*S*,4*R*)-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-Octahydro-5,10-diisobutyryl-8-(methylthio)-6-oxo-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-disobutyrat (31/32). In 50 ml abs. Pyridin, 7 ml Isobuttersäureanhydrid und einer Spatelspitze DMAP werden 0,5 g (1,7 mmol) **25/26** 46 h auf 80° erwärmt. Man lässt abkühlen, setzt 5 ml MeOH zu und rührt 12 h bei RT. Es wird eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (3 × 20 cm) mit Toluol/AcOEt 7:3 gereinigt. Die Hauptfraktion wird eingedampft und i. HV. bei 30° getrocknet 0,812 g (82 %) farblos, amorpher Feststoff. Schmp., Zers. ab 120°. Anal. ber. für C₂₆H₃₈N₄O₈S · 1/2 H₂O (575,7): C 54,25, H 6,65, N 9,73; gef.: C 54,41, H 6,66, N 9,45.

22. (3*S*,4*R*)-8-Amino-3,4,4*a*,5,10,10*a*-hexahydro-3,4-dihydroxy-2H-pyrano[3,2-*g*]pteridin-6(7*H*)-on (34) und (2*S*,3*R*)-7-Amino-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahydro-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)furano[3,2-*g*]pteridin-5(6*H*)-on (35). In 800 ml MeOH werden unter N₂ 12 g (56 mmol) 2,5,6-Triaminopyrimidin-4(3*H*)-on-dihydrochlorid [26] (33 · 2 HCl, 17 g (0,07 mol) **2** und 1,5 ml 2-Mercaptoethanol 1,5 h bei RT. gerührt. Dann erhitzt man 2 h unter Rückfluss. Man lässt abkühlen und giesst die dunkelrote Lsg. langsam unter Rühren in 1,5 l Et₂O. Der abgeschiedene Niederschlag wird rasch abgesaugt, mit Et₂O gewaschen und dann i. HV. getrocknet: 17,4 g (85 %, bzgl. Mono-HCl-Salz) ockerfarbenes, amorphes Pulver. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt in 200 ml 2*N* methanolischer HCl gelöst, mit Aktivkohle behandelt, gelinde erwärmt, filtriert und erneut in 1,5 l Et₂O gegeben. Nach Absaugen und Trennen erhält man **34/35** (Dihydrochloride) als hellgelbliches, amorphes Pulver.

23. 6-(1-erythro-1,2,3-Trihydroxypropyl)pterin (36). Durch eine Lsg. von 0,656 g (2 mmol) **34/35** (Dihydrochloride) in 20 ml H₂O wird unter Rühren ein langsamer Strom von O₂ geleitet. Es scheidet sich nach einiger Zeit ein farblos, amorpher Niederschlag ab. Nach 2 Tagen wird abgesaugt und aus H₂O umkristallisiert, wobei ein mikrokristallines Pulver erhalten wird: 0,41 g (80 %). Schmp. > 300°. Die Substanz ist mit authentischem **36** chromatographisch und spektroskopisch identisch.

24. (3*S*,4*aR*,10*aS*)-8-Acetamido-5-acetyl-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-octahydro-6-oxo-2*H*-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**37**) und (3*S*,4*R*,4*aS*,10*aR*)-8-Acetamido-5-acetyl-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-octahydro-6-oxo-2*H*-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**38**). Unter N₂ werden 6,5 g (ca. 20 mmol) **34/35** in 100 ml Ac₂O/abs. Pyridin 7:3 24 h bei RT. gerührt. Man engt ein und rührt den Rückstand in 50 ml MeOH 1 h. Die Lsg. wird eingedampft und der Rückstand in 50 ml CHCl₃ aufgenommen und bei 4° aufbewahrt, wobei 1,9 g (23%) **38** auskristallisieren. Die Mutterlauge wird über eine Kieselgelsäule (7 × 14 cm) mit CHCl₃/MeOH 9:1 chromatographiert. Der Rückstand der schneller laufenden Fraktion wird aus 40 ml EtOH umkristallisiert: 0,42 g (5%) isomerenreines **37** als farblose Kristalle. Schmp., Zers. ab 290°. $[\alpha]_D^{20} = +17$ (*c* = 0,24, MeOH). Anal. ber. für C₁₇H₂₁N₅O₈ (423,4): C 48,23, H 5,00, N 16,54; gef.: C 47,97, H 5,24, N 16,44.

Die langsamer laufende Fraktion wird aus 40 ml CHCl₃ umkristallisiert: 0,58 g **38**. Nach erneuter Umkristallisation der vereinigten Fraktionen **38** aus 60 ml CHCl₃ gewinnt man 1,6 g (19%) farblose Kristalle. Schmp. 274° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +51$ (*c* = 0,242, MeOH). Anal. ber. für C₁₇H₂₁N₅O₈ (423,4): C 48,23, H 5,00, N 16,54; gef.: C 47,83, H 5,17, N 16,41.

25. (3*S*,4*R*,4*aS*,10*aR*)-8-Acetamido-5,10-diacetyl-3,4,4*a*,5,6,7,10,10*a*-octahydro-6-oxo-2*H*-pyrano[3,2-*g*]pteridin-3,4-diyl-diacetat (**39**). In 30 ml abs. Pyridin/Ac₂O 5:1 und einer Spatelspitze DMAP werden 0,4 g (0,95 mmol) **38** 24 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wird i. HV. abgezogen und der Rückstand zusammen mit abs. Toluol eingedampft. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule (2,5 × 20 cm) mit CHCl₃/MeOH 100:6 und Umkristallisation aus 15 ml MeOH erhält man 0,21 g (48%) farblose Nadeln. Schmp. 265–267° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +49$ (*c* = 0,2, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₉H₂₃N₅O₉ (465,4): C 49,03, H 4,98, N 15,05; gef.: C 48,95, H 5,04, N 15,05.

26. (2*S*,3*R*)-7-Acetamido-2-(acetoxymethyl)-4,9-diacetyl-2,3,3*a*,4,5,6,9,9*a*-octahydro-6-oxofuro[3,2-*g*]pteridin-3-yl-acetat (**40**). In 100 ml Ac₂O werden 5 g (15 mmol) **34/35** 3 h unter Rückfluss gekocht. Das Lsgm. wird abgezogen und der Rückstand in 100 ml MeOH unter Zusatz von Aktivkohle aufgekocht und filtriert. Das MeOH wird abgedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (7 × 20 cm) mit CHCl₃/MeOH 9:1 gereinigt. Der Rückstand der Hauptfraktion liefert nach Umkristallisation aus 20 ml MeOH und Stehen bei 4° 1,52 g (21%) farblose Nadeln. Schmp. 228°. $[\alpha]_D^{20} = +99$ (*c* = 0,2, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₉H₂₃N₅O₉ · 0,5 H₂O (474,4): C 48,10, H 5,10, N 14,76; gef.: C 48,29, H 4,87, N 14,54.

27. 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-(methylthio)pteridin (**41**). In 200 ml MeOH wird 1 g (5,2 mmol) 4-Amino-2-(methylthio)pteridin [16] gelöst und mit 0,22 g PtO₂ bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach 5½ h wird vom Katalysator abfiltriert, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (4 × 14 cm) mit CHCl₃/MeOH 9:1 chromatographiert. Der Rückstand der am langsamsten laufenden Fraktion wird aus 50 ml MeOH/AcOEt 1:1 umkristallisiert 0,485 g (48%) farbloses Kristallpulver. Schmp. 170–172°. Anal. ber. für C₇H₁₁N₅S (197,3): C 42,62, H 5,62, N 35,50; gef.: C 42,73, H 5,56, N 35,32.

28. 5-Acetyl-4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-(methylthio)pteridin (**42**). In 10 ml abs. Pyridin und 2,5 ml Ac₂O werden 0,3 g (1,52 mmol) **41** 20 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wird i. HV. abgezogen, der Rückstand in 20 ml MeOH suspendiert, abgesaugt und mit MeOH und Et₂O gewaschen. Nach Umkristallisation aus 70 ml EtOH/H₂O 6:1 erhält man farblose Kristalle: 0,27 g (74%). Schmp. 280–285°. Anal. ber. für C₉H₁₃N₅OS (239,3): C 45,17, H 5,48, N 29,27; gef.: C 45,21, H 5,23, N 29,03.

29. 5,6,7,8-Tetrahydro-3-methyl-2-(methylthio)pteridin-4(3*H*)-on (**43**). In 130 ml MeOH werden 0,93 g (4,5 mmol) 3-Methyl-2-(methylthio)pteridin-4(3*H*)-on mit 0,15 g PtO₂ in der Schüttelente bei RT. unter H₂ hydriert (Aufnahme der theor. Menge H₂ nach 12 h). Nach 18 h wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit trockenem Et₂O behandelt. Trocknen im Vakuumexsikkator ergibt 0,74 g (78%) hellbräunliche Kristalle. Schmp. 164–166°. Anal. ber. für C₈H₁₂N₄OS (212,2): C 45,28, H 5,70, N 26,41; gef.: C 44,98, H 5,49, N 26,30.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Abou-Hadeed, B. S. Schulz, W. Pfeleiderer, *Pteridines* **1989**, *1*, 133.
- [2] S. Kaufman, in 'Unconjugated Pterins in Neurobiology', Eds. W. Lovenberg and R. Levine, Taylor & Francis, London, 1987, S. 1.
- [3] W. Pfeleiderer, in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Eds. A. R. Katritzky und C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 3, Part 2 B, S. 312.
- [4] E. L. Patterson, R. Milstrey, E. L. R. Stokstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5868.
- [5] H. Rembold, H. Metzger, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1395.
- [6] M. Viscontini, R. Provenzale, S. Ohlgart, J. Mallevalle, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1202.
- [7] B. Schircks, J. H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 211.
- [8] K. J. M. Andrews, W. E. Barber, B. P. Tong, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 928.
- [9] E. C. Taylor, P. A. Jacobi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2301.
- [10] T. Sugimoto, S. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3767.
- [11] M. Kappel, R. Mengel, W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1815.
- [12] a) M. Viscontini, in 'Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines', Eds. H. Wachter, W. Pfeleiderer und H. Ch. Curtius, W. de Gruyter, Berlin, 1984, Vol. 3, S. 19; b) A. Kaiser, H. P. Wessel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 766.
- [13] R. Soyka, W. Pfeleiderer, in 'Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines', Eds. H. Wachter, H. Ch. Curtius und W. Pfeleiderer, W. de Gruyter, Berlin, 1985, Vol. 4, S. 33.
- [14] D. J. Brown, in 'Fused Pyrimidines', 'Pteridines', John Wiley & Sons, New York, 1988, Part 3, S. 430.
- [15] S. Matsuura, H. Traub, W. L. F. Armarego, *Pteridines* **1989**, *1*, 73.
- [16] G. M. Blackburn, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.* **1960**, 4358.
- [17] H. J. Schneider, W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3377.
- [18] S. N. Ganguly, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1090; R. Prewo, J. H. Bieri, S. N. Ganguly, M. Viscontini, *ibid.* **1982**, *65*, 1094.
- [19] R. Weber, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 152, 161.
- [20] G. Müller, W. von Philipsborn, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2680.
- [21] U. Ewers, H. Günther, L. J. Jaenicke, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3951.
- [22] U. Ewers, H. Günther, L. Jaenicke, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 876, 3275.
- [23] G. M. Sheldrick, 'SHELXTL, an Integrated System for Solving, Refining, and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data', Version 5.1, 1986.
- [24] J. Baddiley, B. Lythgoe, D. McNeil, A. R. Todd, *J. Chem. Soc. (London)* **1943**, 383.
- [25] C. O. Johns, F. J. Baumann, *J. Biol. Chem.* **1913**, *14*, 385.
- [26] W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2272.