

WOLFGANG PFLEIDERER *) und ROLAND K. ROBINS

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XV¹⁾Synthese von Pyrimidin-nucleosiden mit Hilfe der
Schmelzkondensationsmethode

Aus dem Department of Chemistry, Arizona State University, Tempe, Arizona, USA

(Eingegangen am 1. Dezember 1964)

Die Synthese von 4-Oxo-3-ribofuranosyl-dihydropyrimidinen durch Schmelzkondensation von 4-Hydroxy-pyrimidin und Tetraacylribose-Derivaten wird beschrieben.

Für die Synthese von Purin- und Pyrimidin-nucleosiden²⁾ stehen mehrere Wege offen, von denen vor allem die Umsetzungen der Schwermetallsalze der Purine und Pyrimidine mit Halogenzuckern nach FISCHER-HELPERICH³⁾, DAVOLL-LOWY⁴⁾ und FOX⁵⁾ sowie die HILBERT-JOHNSON-Methode⁶⁾ auf breiter Basis angewandt werden. Eine neue Variante wurde von japanischen Arbeitskreisen⁷⁻¹⁰⁾ in der Übertragung der erstmals von HELPERICH¹¹⁾ zur Synthese von Phenylglykosiden¹²⁾ durchgeführten Kondensationsreaktion gefunden, bei der ein vollacyliertes Kohlenhydrat mit einem Aglykon in Gegenwart eines sauren Katalysators zusammengeschmolzen wird. Vor allem Purin-nucleoside^{7-10, 13-15)} konnten auf diesem Wege in großer Zahl dargestellt werden, wobei sowohl die Natur des acylierten Kohlenhydrats^{13, 14)} als auch des Katalysators^{9, 10, 13, 15)} (ZnCl₂, *p*-Toluolsulfonsäure, Polyphosphorsäure-äthylester, H₂SO₄) für die Kondensation eingehend untersucht wurden. Die Bedeutung

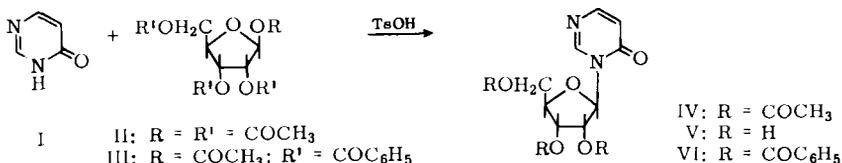
*) Diese Arbeit wurde durch Grant CA 04008-06 des National Cancer Institute of the National Institutes of Health, Public Health Service, unterstützt.

- 1) XIV. Mitteil.: W. PFLEIDERER und H. WALTER, *Liebigs Ann. Chem.* **677**, 113 [1964].
- 2) Zusammenfassungen: J. J. FOX und J. WEMPEN, *Advances Carbohydrate Chem.* **14**, 283 [1959]; J. A. MONTGOMERY und H. J. THOMAS, ebenda **17**, 301 [1962]; T. L. V. ULBRICHT, *Angew. Chem.* **74**, 767 [1962]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 476 [1962]; A. M. MICHELSON, *The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Academic Press, Inc., New York 1963.
- 3) E. FISCHER und B. HELPERICH, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **47**, 210 [1914].
- 4) J. DAVOLL und B. A. LOWY, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1650 [1951].
- 5) J. J. FOX, N. YUNG, J. DAVOLL und G. B. BROWN, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2117 [1956]; J. J. FOX, N. YUNG, I. WEMPEN und I. L. DOERR, ebenda **79**, 5060 [1957].
- 6) G. E. HILBERT und T. B. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 2001 [1930].
- 7) T. SATO, T. SIMADATE und Y. ISHIDO, *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi]* **81**, 1440, 1442 [1960].
- 8) T. SIMADATE, Y. ISHIDO und T. SATO, *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi]* **82**, 938 [1961].
- 9) T. SIMADATE, *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi]* **82**, 1268, 1270 [1961].
- 10) Y. ISHIDO und T. SATO, *Bull. chem. Soc. [Japan]* **34**, 347, 1374 [1961].
- 11) B. HELPERICH und E. SCHMITZ-HILLEBRECHT, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **66**, 378 [1933].
- 12) J. CONCHIE, G. A. LEVY und C. A. MARSH, *Advances Carbohydrate Chem.* **12**, 157 [1957].
- 13) K. ONODERA und H. FUKUMI, *Agric. biol. Chem. [Tokyo]* **27**, 864 [1963].
- 14) N. W. LEE, A. P. MARTINEL, G. L. TONG und L. GOODMAN, *Chem. and Ind.* **1963**, 2007.
- 15) K. ONODERA, S. HIRANO und H. FUKUMI, *Agric. biol. Chem. [Tokyo]* **28**, 173 [1964].

der Methode wird ferner dadurch unterstrichen, daß es gelingt, mit acylierten 2-Desoxyribosen und Glykalen in glatter Reaktion auch Purin-desoxynucleoside darzustellen^{16, 17)}.

Überraschend ist jedoch, daß die erfolgreiche Übertragung der Schmelzkondensationsreaktion auf Pyrimidine bis jetzt nur in einer Arbeit¹⁸⁾ an wenigen Beispielen beschrieben ist. Obwohl in der Pyrimidinreihe offenbar nur die reaktionsfähigeren vollacylierten 1-*O*-Trichloracetyl-zucker positiv zu reagieren vermögen, hielten wir es für lohnenswert, auch einmal die ursprünglichen Reaktionsbedingungen für die Synthese von Pyrimidin-nucleosiden zu studieren.

Wir stellten fest, daß schwerlösliche Pyrimidin-Derivate, wie etwa Uracil, Thymin, 2-Thio-uracil oder 5-Nitro-uracil, infolge ihrer Unlöslichkeit in geschmolzenen vollacylierten Kohlenhydraten, wie 1.2.3.5-Tetra-*O*-acetyl-ribofuranose bzw. β -Penta-*O*-acetylglucose, weder in Gegenwart von $ZnCl_2$ noch mit *p*-Toluolsulfonsäure oder Trichloressigsäure als Katalysatoren reagieren. Schmilzt man dagegen 4-Hydroxypyrimidin (I) mit 1.2.3.5-Tetra-*O*-acetyl-ribofuranose (II) bei 140° zusammen und erhitzt nach Zugabe von wenig *p*-Toluolsulfonsäure die Schmelze anschließend 1 Stde. bei etwa 50 Torr auf 150°, so läßt sich in 25-proz. Ausbeute 4-Oxo-3-[2'.3'.5'-tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosyl]-dihydropyrimidin (IV) isolieren. Durch Verseifung zu dem



auf anderem Wege¹⁹⁾ dargestellten 4-Oxo-3- β -D-ribofuranosyl-dihydropyrimidin (V) ist die Struktur IV eindeutig gesichert. Die Schmelzkondensation zwischen I und 1-*O*-Acetyl-2.3.5-tri-*O*-benzoyl-ribofuranose (III) lieferte analog das bekannte 4-Oxo-3-[2'.3'.5'-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl]-dihydropyrimidin (VI)¹⁹⁾.

Physikalische Konstanten der dargestellten Pyrimidin-nucleoside IV–VI

| | UV-Spektren (in Methanol) | | | | λ_{578} | λ_{546} | $[\alpha]_{\lambda}^{23^*)}$ λ_{436} | g/100 ccm |
|-----|----------------------------|----------------|--------|---------|-----------------|----------------------------|---|-----------|
| | λ_{max} (m μ) | log ϵ | | | | | | |
| IV: | 220; 274 | 3.75; 3.58 | +94.9° | +111.8° | +239.1° | 0.943 (CHCl ₃) | | |
| V: | (215)**; 274 | (3.80)**; 3.58 | +99.6° | +117° | +242° | 1.004 (H ₂ O) | | |
| VI: | 228; 273 | 4.63; 3.81 | +24.1° | +28.6° | +62.6° | 1.014 (CHCl ₃) | | |

* Die Drehwerte wurden mit dem lichtelektrischen Präzisionspolarimeter der Fa. Carl Zeiss bestimmt.

**) Schulter.

¹⁶⁾ M. J. ROBINS, W. A. BOWLES und R. K. ROBINS, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1251 [1964].

¹⁷⁾ W. BOWLES und R. K. ROBINS, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1252 [1964].

¹⁸⁾ K. ONODERA und H. FUKUMI, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **27**, 526 [1963].

¹⁹⁾ R. FUNAKOSHI, M. IRIE und T. UTIKA, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **9**, 406 [1961].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Oxo-3-[2'.3'.5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl]-dihydropyrimidin (IV): 1.9 g 4-Hydroxypyrimidin (I) und 7.5 g 1.2.3.5-Tetra-O-acetyl-ribose (II) werden in kleinen Glaskolben durch Erhitzen im Metallbad auf 140° zusammengeschmolzen. Man setzt dann 0.10 g *p*-Toluolsulfonsäure zu, rührt mit einem Glasstab um und erhitzt bei etwa 50 Torr 1 Stde. auf 150°. Die klare Lösung färbt sich langsam braun. Nach Abkühlen wird der Sirup in 20 ccm heißem Äthylacetat gelöst. Man filtriert von wenig ungelösten braunen Flocken und stellt das Filtrat über Nacht in den Eisschrank. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet (2.8 g). Aus wenig Äthylacetat Ausb. 1.8 g farblose Prismen vom Schmp. 121–123°.

$C_{15}H_{18}N_2O_8$ (354.3) Ber. C 50.85 H 5.12 N 7.91 Gef. C 51.16 H 5.09 N 7.95

4-Oxo-3- β -D-ribofuranosyl-dihydropyrimidin (V)¹⁹: 1.0 g IV wird mit 20 ccm bei 0° mit Ammoniak gesätt. Methanol versetzt und 1 Tag bei Raumtemp. aufbewahrt. Man zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 0.55 g farblose Kristalle vom Schmp. 168–170° (Lit.¹⁹): 170–171°.

$C_9H_{12}N_2O_5$ (228.2) Ber. C 47.37 H 5.30 N 12.28 Gef. C 47.71 H 5.32 N 12.28

4-Oxo-3-[2'.3'.5'-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl]-dihydropyrimidin (VI)¹⁹: 1.0 g 4-Hydroxypyrimidin (I) und 5.7 g 1-O-Acetyl-2.3.5-tri-O-benzoyl-ribose (III) werden, gut vermischt, in 10-ccm-Kölbchen durch Erhitzen im Metallbad auf 140° zusammengeschmolzen. Man rührt mit einem Holzstab gut um, setzt 0.10 g *p*-Toluolsulfonsäure zu und steigert unter etwa 50 Torr die Temp. auf 150–155°. Nach einer Stde. läßt man abkühlen und löst den Sirup in 20 ccm heißem Methylacetat. Nach kurzem Stehenlassen scheidet sich ein Niederschlag (0.35 g) ab, der abgesaugt und als unverändertes 4-Hydroxypyrimidin identifiziert wurde. Das Filtrat wird mehrere Tage im Tiefkühlschrank bei –15° aufbewahrt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet (2.6 g). Man kocht anschließend mit 90 ccm hochsiedendem Petroläther auf und gibt zur vollständigen Auflösung noch 30 ccm Äthylacetat zu. Nach mehreren Tagen im Kühlschrank wird der Niederschlag gesammelt und getrocknet. Ausb. 1.3 g farblose feine Nadeln vom Schmp. 155–157° (Lit.¹⁹): 157–157.5°.

$C_{30}H_{24}N_2O_8$ (540.5) Ber. C 66.66 H 4.48 N 5.18 Gef. C 66.64 H 4.37 N 5.24