

Eckard Wittenburg

Nucleoside und verwandte Verbindungen, III^{1,2)}

Synthese von Thymin-nucleosiden über Silyl-pyrimidin-Verbindungen³⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 4. Oktober 1967)

Die Silyl-Verbindungen **1** und **2** von Thymin und 4-*O*-Äthyl-thymin reagieren mit Halogenzuckern der Glucose, Galaktose, L-Arabinose, Ribose und 2-Desoxy-ribose ausschließlich zu acylierten *N*-1-Glykosiden (**5b–g** bzw. **4b–g**), aus denen durch Entacylierung die freien Nucleoside **5h–n** bzw. **4h–n** gewonnen werden. Durch Entalkylierung werden die Nucleoside **4b–g** in die Nucleoside **5b–5g** übergeführt. Die Glykosidierung wird unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht; sie wird durch Lewis-Säuren katalysiert. Die Ausbeuten sind gegenüber bisher üblichen Verfahren zur Synthese von Nucleosiden deutlich verbessert.

Kürzlich wurde berichtet¹⁾, daß Thymin über sein Silyl-Derivat **1** mit Methyljodid in Gegenwart von Silberperchlorat bei Raumtemperatur sehr gut partiell an *N*-1 zu 1-Methyl-thymin (**5a**) alkyliert werden kann. Auch ohne Silberperchlorat wurde **5a** beim Erhitzen von **1** mit Methyljodid unter Rückfluß nahezu quantitativ erhalten. 3-Methyl-thymin oder höher methylierte Produkte waren nicht nachweisbar. Die Silyl-Verbindung **2** (aus 4-*O*-Äthyl-thymin) reagierte mit Methyljodid analog zum 1-Methyl-4-*O*-äthyl-thymin¹⁾ (**4a**). Beim Erhitzen von **2** mit überschüssigem Methyljodid unter Rückfluß (ohne Silberperchlorat) wurde **4a** jedoch nur in geringer Menge isoliert (10–15%); die Hauptmenge wurde unter diesen Reaktionsbedingungen zum 1-Methyl-thymin (**5a**) entalkyliert.

Die bei der Methylierung der Silyl-pyrimidine **1** bzw. **2** erzielte hohe Selektivität und Ausbeute an 1-Methyl-Derivaten veranlaßten uns zur Untersuchung der Glykosidierung dieser Silyl-pyrimidine mit dem Ziel der Synthese von Thymin-nucleosiden^{3,4)}.

1) I. Mittel.: *E. Wittenburg*, Chem. Ber. **99**, 2380 (1966).

2) II. Mittel.: *E. Wittenburg*, Chem. Ber. **99**, 2391 (1966).

3) Vorläuf. Mittel.: *E. Wittenburg*, Z. Chem. **4**, 303 (1964).

4) Unabhängig von uns³⁾ beschrieben *Nishimura* und Mitarbb.^{5–7)} Glykosidierungen von Pyrimidinen über Silyl-Derivate der Pyrimidine. Die dort angewandten Reaktionsbedingungen und erzielten Ergebnisse unterscheiden sich von unseren in verschiedener Hinsicht.

5) *T. Nishimura* und *I. Iwai*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 357 (1964); C. A. **60**, 15968 (1964).

6) *T. Nishimura*, *B. Shimizu* und *I. Iwai*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 1471 (1964); C. A. **62**, 9223 b (1965).

7) *T. Nishimura* und *B. Shimizu*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **13**, 803 (1965); C. A. **63**, 13 388 (1965).

Birkofer und Mitarbb.^{8,9)} hatten erstmalig auf die zum Teil stark erhöhte Reaktionsfähigkeit silylierter Heterocyclen gegenüber Acyl-, Alkyl- und Glykosylhalogeniden hingewiesen. Allerdings wurden bei den von *Birkofer* und Mitarbb.^{8,9)} bzw. *Bräuniger* und *Koine*¹⁰⁾ beschriebenen Umsetzungen vorwiegend Silyl-Derivate einfacher N-Heterocyclen wie Imidazol⁸⁾, Triazol⁸⁾, Benzimidazol¹⁰⁾ und Benzotriazol¹⁰⁾ verwendet, wo jeweils nur eine Substitution an einem Ring-N-atom zu erwarten ist. Bei den silylierten heterocyclischen Amiden waren Umsetzungen mit den Silyl-Derivaten von Harnsäure, Xanthin, α -Pyridon und Chinoxalindion-(2.3)⁹⁾ beschrieben worden. Im Falle der besonders interessanten Purin-Derivate entstanden mehrfach alkylierte Derivate oder Monoalkyl- bzw. Monoglykosyl-Verbindungen mit ungewöhnlicher Bindung des Restes an N-3 oder N-7 des Purinringes. In anderen Fällen gelang es nicht, die Silyl-Derivate der Heterocyclen in gewünschter Weise am ringständigen N-Atom zu glykosidieren, z. B. beim 6-Amino-uracil und seinen Derivaten¹¹⁾ und bei 2-Oxodihydrochinoxalinen¹²⁾; beim 2-Mercapto-thiazol¹³⁾ und 2-Mercapto-4-phenyl-oxazol¹³⁾ entstanden nur exocyclische S-Glykoside.

In der Purin-Reihe gelang die Synthese von Purin-Glykosiden in besonders einfacher Weise durch Schmelzcondensation von freiem Purin mit vollaacyliertem Kohlenhydrat (z. B. Tetraacetylribofuranose) unter Verwendung saurer Katalysatoren wie *p*-Toluolsulfonsäure¹⁴⁾, Zinkchlorid¹⁵⁾, Bortrifluorid¹⁶⁾, Polyphosphorsäure-äthylester¹⁷⁾ u. a. Das Scheitern dieser Methode bei den Pyrimidinen wurde auf den hohen Schmelzpunkt und die Unlöslichkeit der Heterocyclen in der Zuckeracetat-Schmelze zurückgeführt¹⁸⁾.

Da die Silyl-Verbindungen der Pyrimidine sehr tiefe Schmelzpunkte besitzen, in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich sind und ihre Silylreste leicht abspalten^{1,3)}, versuchten wir zunächst eine Glykosidierung des Bis-*O*-trimethylsilyl-thymins (**1**) mit β -Pentaacetylglucose in Gegenwart saurer Katalysatoren wie Zinkchlorid, Bortrifluorid u. a. Die papier- und dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktion zeigte aber, daß das gewünschte N-Glykosid nur in sehr geringer Menge neben einer Vielzahl anderer Produkte entstand. Für präparative Zwecke ist diese Reaktion daher nicht geeignet.

Wesentlich günstiger verlief dagegen die Reaktion der Silyl-pyrimidine **1** bzw. **2** mit geeigneten Halogenzuckern. Für diese Reaktion wurden 4 verschiedene Methoden näher untersucht:

a) Längeres Erhitzen in einem trockenen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Nitromethan u. a. (Methode A).

⁸⁾ *L. Birkofer, P. Richter* und *A. Ritter*, Chem. Ber. **93**, 2804 (1960); *L. Birkofer, H. P. Kühltau* und *A. Ritter*, ebenda **93**, 2810 (1960).

⁹⁾ *L. Birkofer, A. Ritter* und *H. P. Kühltau*, Chem. Ber. **97**, 934 (1964).

¹⁰⁾ *H. Bräuniger* und *A. Koine*, Arch. Pharmaz. **296**, 665, 668 (1963); **298**, 641, 644, 708, 712 (1965).

¹¹⁾ *R. Lohrmann, J. M. Lagowski* und *H. S. Forrest*, J. chem. Soc. [London] **1964**, 451 (1964).

¹²⁾ *F. Reisser* und *W. Pfeiderer*, Chem. Ber. **99**, 547 (1966).

¹³⁾ *P. Nuhn* und *G. Wagner*, Z. Chem. **7**, 187 (1966).

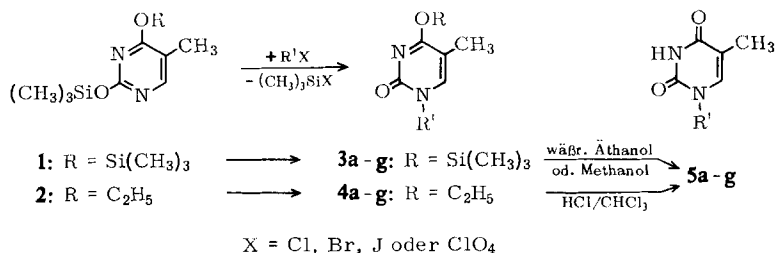
¹⁴⁾ *T. Sato, T. Shimidate* und *Y. Ishido*, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] **81**, 1440, 1442 (1960); C. A. **56**, 11 691 (1961).

¹⁵⁾ *T. Shimidate*, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] **82**, 1268, 1270 (1961); C. A. **57**, 16 726 (1962).

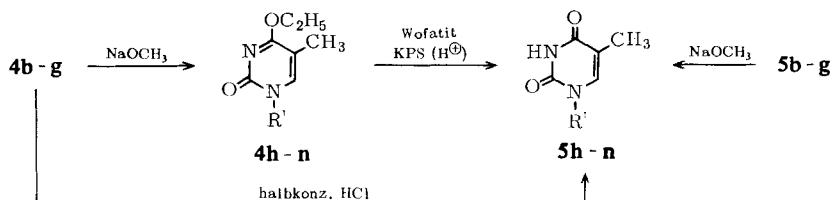
¹⁶⁾ *Tokyo Tanabe Pharmaceutical Co., Ltd.* (Erf. *K. Miyamoto* und *S. Isome*) Jap. Pat. 7518 (1965); C. A. **63**, 3028 (1965).

¹⁷⁾ *K. Onodera, S. Hirano* und *H. Fukumi*, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **28**, 173 (1964); C. A. **61**, 712 (1964).

¹⁸⁾ *W. Pfeiderer* und *R. K. Robins*, Chem. Ber. **98**, 1511 (1965).



	R'
a	CH ₃
b	2,3,4,6,-Tetraacetyl-β-D-glucopyranosyl
c	2,3,4,6,-Tetraacetyl-β-D-galaktopyranosyl
d	2,3,4-Triacetyl-α-L-arabopyranosyl
e	2,3,5-Tribenzoyl-β-D-ribofuranosyl
f	3,5-Di- <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy-α-D-ribofuranosyl
g	3,5-Di- <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy-β-D-ribofuranosyl



	R'		R'
h	β-D-Glucopyranosyl	i	β-D-Ribofuranosyl
i	β-D-Galaktopyranosyl	m	2-Desoxy-α-D-ribofuranosyl
k	α-L-Arabopyranosyl	n	2-Desoxy-β-D-ribofuranosyl

b) Schmelzen bei 90–110° im Vakuum (Methode B).

c) Reaktion in absoluter, inerter Lösung (z. B. Benzol) in Gegenwart von Silberperchlorat bei Raumtemperatur (Methode C).

d) Reaktion in einem absoluten Lösungsmittel in Gegenwart von Quecksilber(II)-Verbindungen wie HgCl₂, HgBr₂, Quecksilberacetat, gelbem Quecksilberoxid bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (Methode D).

Besonders eingehend wurden diese Methoden bei der Reaktion von 2,4-Bis-O-trimethylsilyl-thymin (**1**) mit α-Acetobromglucose zu 1-Tetraacetylglucopyranosyl-thymin (**5b**) untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengestellt.

Nach *Methode A* entstand im Gegensatz zu der Mitteilung von *Nishimura* und *Iwai*⁵⁾, die keine Reaktion feststellten, nach längerem Erhitzen von **1** mit Acetobromglucose in Benzol unter Freisetzung von Trimethylbromsilan das 4-O-Trimethylsilyl-1-[tetraacetyl-β-D-glucopyranosyl]-thymin (**3b**). Durch Behandeln mit

wäßrigem Alkohol wurde daraus das gewünschte Nucleosid **5b** in mäßiger Ausbeute isoliert. Die Verwendung polarer Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Acetonitril beschleunigte die Reaktion, doch wegen leichterer Zersetzung des Halogenzuckers blieb auch hier die Ausbeute relativ gering.

Die Schmelzmethode (*Methode B*) ähnelt in ihrer technischen Durchführung der *Hilbert-Johnson-Reaktion*^{19, 20)} (Umsetzung von Dialkoxypyrimidinen mit Halogenzuckern) und wurde von *Bräuniger* und *Koine*¹⁰⁾ im Bereich heterocyclischer Silyl-Verbindungen erstmalig bei Benzimidazol und Benztriazol angewandt. Beim Schmelzen von **1** mit Acetobromglucose bei 110° setzte die Reaktion nach wenigen Minuten ein und war nach 1–3 Stunden beendet. Das gebildete Trimethylbromsilan wurde im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Die zurückbleibende klare Schmelze enthielt **3b**, aus dem nach Aufarbeiten **5b** in 40proz. Ausbeute erhalten wurde.

Die Ausbeute an **5b** konnte weiter gesteigert werden (61%), wenn man Halogenzucker und Silyl-pyrimidin **1** (Molverhältnis 1 : 1) in benzolischer Lösung in Gegenwart von 1 Moläquiv. Silberperchlorat umsetzte (*Methode C*). Die Reaktion verlief bereits bei Raumtemperatur sehr schnell und mit großer Wärmetönung. Man kann annehmen⁹⁾, daß zunächst Silberperchlorat mit Acetobromglucose unter Bildung von Silberbromid und Tetraacetylglucosylperchlorat reagiert (Silberperchlorat und Silylpyrimidine reagieren nicht miteinander). Da Acetylglucosylperchlorate sehr reaktionsfähig sind²¹⁾, erfolgt unter Bildung von Trimethylsilylperchlorat sofort weitere Reaktion zum 4-*O*-Silyl-nucleosid **3b** (s. Formelschema), das beim Aufarbeiten **5b** ergibt.

Noch günstiger verlief die Reaktion bei Verwendung von Quecksilberverbindungen (HgO, HgII-acetat, HgBr₂, HgCl₂) als Katalysator (*Methode D*) (vgl. Tab. 6). Besonders bewährte sich eine fast äquimolare Mischung von Quecksilber(II)-bromid und Quecksilber(II)-oxid. Die Reaktion verläuft allgemein sehr schonend. Das primär auftretende Trimethylbromsilan wurde durch das Quecksilberoxid in Hexamethyldisiloxan umgewandelt, so daß infolge Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes über das nicht isolierte **3b** das acetylierte Nucleosid **5b** in sehr guter Ausbeute isoliert werden konnte.

In jedem Falle (*Methode A–D*) wurde das C-1'/C-2'-*trans*-konfigurierte Nucleosid **5b** als Hauptprodukt isoliert. Lediglich beim Arbeiten nach den Methoden C und D wurden Spuren des *cis*-konfigurierten α -Anomeren zu **5b**, des Tetraacetyl- α -D-glucopyranosyl-thymins, nachgewiesen: nach Entacetylierung mit Natriummethylat in Methanol entstand 1- α -D-Glucopyranosyl-thymin; es war identisch (Papierchromatographie, UV-Untersuchung) mit dem von *Schmidt*²²⁾ durch modifizierte *Hilbert-Johnson-Reaktion* dargestellten α -Glucopyranosyl-thymin.

19) G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 4489 (1930).

20) D. W. Visser, I. Goodman und K. Dittmer, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1926 (1948).

21) J. A. Shdanow, G. A. Koroltschenko, G. N. Dorofejenko und G. I. Shungijeu, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **154**, 861 (1964); C. A. **60**, 14 596 (1964).

22) G. Schmidt, Berlin-Buch, persönliche Mitteilung; ihm sowie Herrn Dr. J. Smejkal, Prag, sei für die Überlassung einer Vergleichsprobe sehr herzlich gedankt.

Umsetzungen von **1** mit β -Acetochlorglucose führten zu dem gleichen Ergebnis (vgl. Tab. 6). Die *Tipson-Baker-Regel*^{23,24)} ist daher auch für Umsetzungen von Halogenzuckern mit Silyl-pyrimidinen weitgehend gültig. *O*-Glykoside (s. Versuchs- teil) oder *N*-3-Glykoside (UV-Spektren) konnten in keinem Falle nachgewiesen werden. Im Unterschied zur Alkylierung von **1**¹⁾ gelang es jedoch mit keiner der genannten Methoden *N*-1,*N*-3-Diglykoside darzustellen (Halogenzucker:1 = 2:1).

Ähnliche systematische Untersuchungen der Reaktionsbedingungen und -produkte wurden mit 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-thymin (**2**) und Acetobrom-L-arabinose und anderen Halogenzuckern durchgeführt. Die Ergebnisse waren analog. Allerdings wurde beim Arbeiten mit **2** nach den Methoden A, B oder C infolge des sauren Reaktionsmediums (teilweise Zersetzung des Halogenzuckers, Hydrolyse von Trimethylhalogensilan bzw. Silberperchlorat) zum Teil beträchtliche Entalkylierung beobachtet, so daß neben den acylierten 4-*O*-Äthyl-thymin-nucleosiden **4b–g** mehr oder weniger große Mengen an acylierten Thymin-nucleosiden **5b–g** auftraten. Die Entalkylierung wurde auch nicht durch den Zusatz von Molsieben verhindert, die bei der *Hilbert-Johnson-Reaktion* gelegentlich günstige Ergebnisse brachten²⁵⁾. Bei empfindlichen Halogenzuckern und **2** sind die Methoden A, B und C daher weniger geeignet.

Daraus geht hervor, daß sich Thymin-nucleoside über Silyl-pyrimidine besonders günstig nach Methode D darstellen lassen. Die in dieser Arbeit beschriebenen Nucleoside wurden vorwiegend nach dieser Methode gewonnen. Unsere Methode D hat sich darüber hinaus auch bei einer großen Zahl weiterer Synthesen der Glykoside von Thymin^{26–28)}, Uracil^{3,28)}, 5-Hydroxymethyl-uracil²⁹⁾, 5-Halogen-uracilen^{28,30)}, 6-Aza-uracil^{29,31)}, 2-Hydroxy-5-methyl-pyrimidin³²⁾ und 5-Trifluormethyl-uracil³³⁾ bewährt. Im Vergleich zu den bisher bekannten Verfahren zur Pyrimidin-nucleosid-Synthese³⁴⁾ ist die Ausbeute durchweg höher, die Zahl der Reaktionsschritte kleiner. So sind für die Synthese von Thymidin (**5n**) aus Thymin und einem Halogenzucker der Desoxyribose nach dem *Hilbert-Johnson-Verfahren* 5³⁵⁾, bei der von *Hoffer*^{36,37)}

23) R. S. *Tipson*, J. biol. Chemistry **130**, 55 (1939).

24) 24a) B. R. *Baker*, J. P. *Joseph*, R. E. *Schaub* und J. H. *Williams*, J. org. Chemistry **19**, 1786 (1954); 24b) B. R. *Baker* in E. W. *Westenholm* und C. M. *O'Connor*, Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of the Purines, S. 120, Verlag Churchill, London 1957.

25) M. *Prystaš* und P. *Šorm*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **29**, 2956 (1964).

26) E. *Wittenburg*, Z. Chem. **7**, 13 (1967).

27) E. *Wittenburg*, G. *Etzold* und P. *Langen*, Chem. Ber. **101**, 494 (1968).

28) E. *Wittenburg*, Habilitationsschrift, Univ. Rostock 1966.

29) E. *Wittenburg*, 21st International Congress of Pure and Applied Chemistry, Prag 1967, Abstracts of Papers, im Druck.

30) E. *Wittenburg*, Bericht von der GDCh-Hauptversammlung, Bonn 1965, in Angew. Chem. **77**, 1043 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 995 (1965).

31) G. L. *Tong*, W. W. *Lee* und L. *Goodman*, J. Heterocycl. Chem. **3**, 226 (1966).

32) E. *Wittenburg*, Vortrag auf der Chemiedozententagung Dresden, Juni 1967, Mitteilungsblatt der Chemischen Gesellschaft in der DDR **14**, 103 (1967).

33) K. J. *Ryan*, E. M. *Acton* und L. *Goodman*, J. org. Chemistry **31**, 1181 (1966).

34) Zusammenfassende Darst.: 34a) J. J. *Fox* und I. *Wempen*, Advances Carbohydrate Chem. **14**, 283 (1959); 34b) J. *Pliml* und M. *Prystaš*, Advances heterocyclic Chem. **8**, 115 (1967).

35) M. *Prystaš*, J. *Farkaš* und P. *Šorm*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **28**, 3140 (1963); **30**, 3123 (1965); M. *Prystaš* und F. *Šorm*, ebenda **30**, 2960 (1965).

36) M. *Hoffer*, R. *Duschinsky*, J. J. *Fox* und N. *Yung*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4112 (1959).

37) M. *Hoffer*, Chem. Ber. **93**, 2777 (1960).

beschriebenen Synthese über Monothyminquicksilber **4**, beim Arbeiten über die Silyl-Verbindung **1** jedoch nur 3 Reaktionsschritte erforderlich. Ferner benötigt man im Vergleich zum Pyrimidinquecksilber-Verfahren^{36,37)} nur die Hälfte der Menge an Halogensucker/Thymin. Nebenreaktionen, wie sie bei der *Hilbert-Johnson*-Methode häufig eintreten (Abspaltung der *O*-Alkylgruppe, Bildung von 1-Alkyl- und 1,3-Dialkyl-pyrimidinen^{35,38)}), sind bei der Reaktion mit Silyl-pyrimidinen (Methode *D*) nicht festzustellen.

Thymin-nucleoside **5h–n**

1 und Glucosylhalogenide ergaben Tetraacetyl- β -D-glucopyranosyl-thymin (**5b**) in hoher Ausbeute (s. Tab. 6). **5b** wurde bereits früher von *Fox* und Mitarbb.³⁹⁾ aus Dithyminyl-quecksilber und Acetobromglucose dargestellt. **5b** ergab mit Natrium-methylat in Methanol nahezu quantitativ 1- β -D-Glucopyranosyl-thymin (**5h**, Ausb. 81% aus Thymin). Die Synthese von **5h** nach *Fox*³⁹⁾ durch *Hilbert-Johnson*-Reaktion aus 2,4-Diäthoxy-5-methyl-pyrimidin und Acetobromglucose^{20,40)} oder durch ring-aufbauende Synthese aus Glucopyranosylharnstoff⁴¹⁾ verläuft mit deutlich geringerer Ausbeute.

α -Acetobromgalaktose reagierte mit **1** analog über **3c** zu dem bisher nicht bekannten Tetraacetyl- β -D-galaktopyranosyl-thymin **5c** (vgl. Tab. 7⁴²⁾). Durch alkalische Umesterung entstand daraus nahezu quantitativ analysenreines 1- β -D-Galaktopyranosyl-thymin (**5i**). **5i** war von *Visser* und Mitarbb.²⁰⁾ als nicht analysenreines Produkt beschrieben worden.

Visser und Mitarbb.²⁰⁾ synthetisierten durch *Hilbert-Johnson*-Reaktion auch ein 1-L-Arabopyranosyl-thymin (Ausb. 13%). Das gleiche Produkt (22%) wurde von *Fox* und Mitarbb.³⁹⁾ aus Dithyminyl-quecksilber und Acetobrom-L-arabinose erhalten. Die anomere Konfiguration dieses Produktes war nicht bekannt. Durch Reaktion von β -Acetobrom-L-arabinose mit **1** erhielten wir über das nicht isolierte **3d** Triacetyl- α -L-arabopyranosyl-thymin **5d** (Ausb. 78–88%, vgl. Tab. 7) als Halbhydrat vom Schmp. 120–122° und $[\alpha]_D$: +27,6° (Chloroform). *Fox*³⁹⁾ gibt für das von ihm dargestellte Produkt ebenfalls eine spezifische Drehung von +28°, aber einen Schmelzpunkt von 137–141° an. **5d** änderte seinen Schmelzpunkt weder beim Trocknen noch beim Umkristallisieren. Hydrolyse von **5d** ergab quantitativ 1- α -L-Arabopyranosyl-thymin (**5k**), identisch mit dem von *Fox*³⁹⁾ und *Visser*²⁰⁾ beschriebenen Produkt. Damit ist sicher, daß bei allen drei Verfahren das *trans*-Nucleosid gebildet wird. Bei der Synthese über das Silyl-pyrimidin war das β -*cis*-Anomere nicht nachzuweisen.

³⁸⁾ *M. Prystaš* und *F. Šorm*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **31**, 1035 (1966).

³⁹⁾ *J. J. Fox*, *N. Yung*, *J. Davoll* und *G. B. Brown*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2117 (1956).

⁴⁰⁾ *H. T. Miles*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2565 (1957).

⁴¹⁾ *T. Naito*, *M. Hirata*, *T. Kawakami* und *M. Sano*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **9**, 703 (1961); *C. A.* **57**, 7365 (1962).

⁴²⁾ **5c** ist sehr gut löslich und kristallisiert schwer. Die in Tabelle 7 angegebene Ausbeute bezieht sich auf das nach dem Umkristallisieren erhaltene Produkt. Das amorphe Rohprodukt (90%) ist bereits analysenrein.

β -D-Ribofuranosyl-thymin (**51**), das in geringer Menge in Transfer-RNS natürlich vorkommt⁴³), wurde aus Benzochlorribose und Silyloxy-pyrimidin **1** über das nicht isolierte **3e** durch Entacylierung von Tribenzoyl- β -D-ribofuranosyl-thymin **5e** in 78proz. Ausbeute (bez. auf Thymin, s. Tab. 7 und 8) erhalten. Die Mutterlaugen enthielten neben weiterem **51** nur Spuren eines zweiten Nucleosids, vermutlich des α -Anomeren. Die Reaktion verläuft also recht stereospezifisch und stellt die gegenwärtig günstigste Methode zur Synthese von **51** dar.

Die Synthese von Ribofuranosyl-thymin war bereits mehrfach durchgeführt worden. So hatten *Roberts* und *Visser*⁴⁴) durch *Hilbert-Johnson*-Reaktion von 2,4-Dimethoxy-5-methylpyrimidin mit Acetochlorribose in 10proz. Ausbeute ein „5-Methyluridin“ mit einer spezifischen Drehung von -54° ³⁹) isoliert. *Fox* und Mitarbb.³⁹) erhielten dagegen mit Dithyminylquecksilber ein Nucleosid (50% Rohausbeute) mit fast gleichem Schmelzpunkt, aber einer Drehung von -10° , für das sie die β -Konfiguration nachweisen konnten. Eine erneute Untersuchung der von *Roberts* und *Visser* durchgeführten Reaktion durch *Farkaš* und Mitarbb.⁴⁵) zeigte, daß bei der *Hilbert-Johnson*-Reaktion ein α/β -Gemisch entsteht, aus dem 8% β -Nucleosid **51** und 8% des von *Roberts* und *Visser* beschriebenen „5-Methyluridins“ in reiner Form isoliert wurden. Für letzteres wurde durch die genannten Autoren die α -Konfiguration sehr wahrscheinlich gemacht (Perjodat oxydation, UV-Spektrum, Beständigkeit gegenüber Enzymen), obwohl diese Verbindung stärker linksdrehend ist als das β -Anomere **51**. *Nishimura*, *Shimizu* und *Iwai*⁶) haben durch Schmelzen von Silyl-thymin und Halogenzucker bei 190° ein Gemisch der beiden Anomeren ($\alpha:\beta = 1:2$) mit 41% Ausb. erhalten. *Prystaš* und *Šorm*³⁸), die die *Hilbert-Johnson*-Reaktion kürzlich ein weiteres Mal untersuchten, fanden nach Erhitzen der Komponenten (70° , 75 Std.) neben sehr viel Dimethylthymin (20%) nur 12% β -Produkt und 1% α -Nucleosid. Lediglich beim Arbeiten in Acetonitril (10 Tage bei 20°)³⁸) erhielten sie mit diesem umständlicheren Verfahren Ausbeuten an **51**, die sich mit den von uns³) erzielten vergleichen lassen.

Das natürlich vorkommende *Thymin* (**5n**) wurde nach verschiedenen Methoden über **5g** (vgl. Tab. 7) aus 3,5-Di-*O-p*-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranosylchlorid und Silyl-thymin **1** dargestellt. Während in allen bisher beschriebenen Beispielen eine große Stereospezifität der Reaktion von Halogenosen mit **1** festzustellen war, entstanden mit dem 2-Desoxy-ribofuranosylchlorid wegen des Fehlens der 2-Acyloxy-Gruppe erwartungsgemäß (*Tipson-Baker*-Regel) α - und β -Nucleosid in gleicher Größenordnung. Das bei der Reaktion primär gebildete α/β -Gemisch **3f/3g** ergab beim Aufarbeiten zunächst die α,β -Thymin-Derivate **5f**, **5g**, die sich durch Kristallisation nur schwer in die reinen Anomeren trennen ließen. Eine säulenchromatographische Trennung gelang nicht. Durch wiederholte fraktionierte Kristallisation aus Benzol/Äther wurde reines Toluoyl- β -thymin **5g** gewonnen, das nach Entacylierung reines Thymin (**5n**) ergab. Das in den Mutterlaugen neben **5g** vorhandene α -Anomere **5f** kristallisierte nicht rein und wurde daher direkt zum α -Thymin (**5m**) entacyliert.

Das α/β -Verhältnis hängt offensichtlich stark von den Reaktionsbedingungen ab⁴⁶). Es wurde aus der spezifischen Drehung des α/β -Gemisches **5f/5g** errechnet und

⁴³) vgl. *E. Harbers*, Die Nucleinsäuren, S. 183, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

⁴⁴) *M. Roberts* und *D. W. Visser*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 668 (1952).

⁴⁵) *J. Farkaš*, *L. Kaplan* und *J. J. Fox*, *J. org. Chemistry* **29**, 1469 (1964).

betrug bei Methode C ca. 0.5, bei Methode D mit Quecksilberacetat in Dimethylformamid 1.2, beim Arbeiten mit Quecksilberbromid/Quecksilberoxid in Benzol 0.4. Die zuletzt genannte Methode stellt damit das gegenwärtig günstigste Verfahren für die Gewinnung von **5n** dar (Ausb. an **5n** 34%, bezogen auf eingesetztes Thymin bzw. Glykosylchlorid).

5n war durch Hoffer^{36, 37)} aus Monoquecksilberthymin und Desoxyribosylchlorid neben **5m** erhalten worden; in Toluol betrug das α/β -Verhältnis 0.1 (25% **5n**, bezogen auf den Halogenzucker), in Dimethylformamid 3 (12% **5n**). Prystaš und Šorm³⁵⁾ fanden bei der Hilbert-Johnson-Reaktion von 2.4-Dimethoxy-5-methyl-pyrimidin mit Desoxyribosylchloriden α/β -Verhältnisse von 6 bis 2.5 (im günstigsten Falle 15% **5n**).

Die gleichen acylierten Thymin-Glykoside **5b--g** wurden ferner durch Entalkylierung der acylierten 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside **4b--g** (s. u.) mit Chlorwasserstoff in absolutem Chloroform nach der Methode von Prystaš³⁵⁾ in guten Ausbeuten erhalten.

4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside **4h--n**

Acylierte Glykoside des 4-*O*-Äthyl-thymins treten normalerweise als Zwischenprodukt bei der Durchführung der Hilbert-Johnson-Synthese mit Halogenzuckern und 2.4-Di-*O*-äthyl-thymin²⁰⁾ auf. Sie konnten jedoch häufig wegen mangelnder Kristallisationsfähigkeit nicht gereinigt werden. So wurden bislang nur die acylierten 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside der D- und L-Arabopyranose²⁰⁾ (**4d**) sowie D-Glucopyranose⁴⁰⁾ (**4b**) in geringer Ausbeute (24 bzw. 31%) analysenrein erhalten. Neben **4b** und **4d** wurden nunmehr weitere bisher nicht bekannte acylierte 4-*O*-Äthyl-thymin-nucleoside in sehr guter Ausbeute (80–90%) durch Reaktion der entsprechenden Halogenzucker mit 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-thymin (**2**) nach Methode D dargestellt: **4c** (aus Acetobromgalaktose), **4e** (aus Benzochlorribofuranose) sowie 25% **4f** und 39% **4g** (aus Di-*O-p*-toluoyl-2-desoxy-ribofuranosylchlorid). Eine Entalkylierung erfolgte dabei praktisch nicht. **4c** und **4e** wurden amorph, die übrigen kristallin erhalten. Das zunächst anfallende α/β -Gemisch **4f/4g** wurde durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid in die reinen Anomeren getrennt.

Die acylierten 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside **4b--4g** wurden durch Entalkylierung mit Chlorwasserstoff in Chloroform zu den acylierten Thymin-glykosiden **5b--5g** umgewandelt. Bei Umesterung von **4b--4g** mit Natriummethylat in Methanol entstanden die bisher nicht bekannten 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside **4h--4n** in amorpher Form. Hydrolyse mit Kationenaustauscher KPS (H[⊕])⁴⁷⁾ ergab daraus die freien Thymin-glykoside **5h--5n**. Diese wurden auch direkt durch Abspaltung der Alkyl- und Acylreste mit halbkonz. Salzsäure aus **4b--4g** gebildet.

Die dargestellten acylierten 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside **4b--4g** stellen willkommene Ausgangsprodukte für die Gewinnung freier 5-Methyl-cytosin-glykoside dar. Durch

46) In einer vorläufigen Mitteilung wurde kürzlich über ähnliche Abhängigkeiten berichtet: T. J. Bardos, M. P. Kotick und C. Szantay, Tetrahedron Letters [London] 1966, 1759.

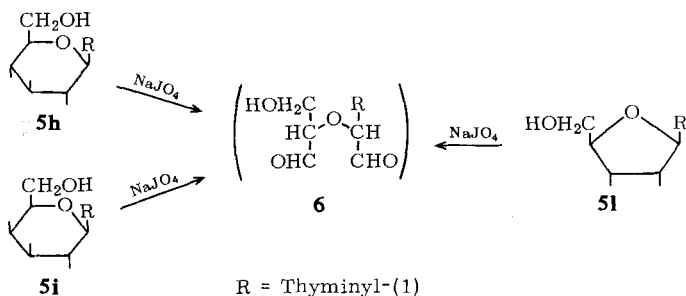
47) VEB Farbenfabrik Wolfen.

Behandlung mit Ammoniak werden wie üblich⁴⁸⁾ in einem Schritt alle Schutzgruppen abgespalten unter gleichzeitigem Austausch der 4-Äthoxy-Gruppe des Pyrimidinringes gegen eine Aminogruppe⁴⁹⁾.

Strukturaufklärung

Bei der Synthese von Nucleosiden über Silyl-pyrimidine sind neben α - und β -Isomeren theoretisch auch verschiedene Stellungsisomere (N-1, O-2, N-3, O-4) möglich. Auf Grund der Methylierungsversuche¹⁾ und der Bestimmung der Dissoziationskonstanten²⁾ kann zwar ein N-1-Glykosid als Reaktionsprodukt erwartet werden, doch ist aus sterischen Gründen eine verschiedenartige Bindung von Methyl- und Glykosylrest nicht auszuschließen. Die dargestellten Verbindungen und Mutterlaugen wurden daher papier- und dünnschichtchromatographisch auf Einheitlichkeit (vgl. Tab. 4 und 5) bzw. O-Glykoside (s. Versuchtteil) und Nebenprodukte untersucht. Die UV-Absorptionsspektren zeigen, daß in jedem Falle N-1-Glykoside entstanden waren. Die Thymin-glykoside **5h**–**5n** zeigten ein Spektrum (vgl. Tab. 8) ähnlich dem des 1-Methyl-thymins²⁾, die Spektren der 4-O-Äthyl-thymin-glykoside **4h**–**4n** entsprachen dem 1-Methyl-4-O-äthyl-thymin²⁾. O- oder N-3-Glykoside konnten nicht nachgewiesen werden.

Ein Teil der dargestellten Thymin-glykoside wurde mit Perjodat oxydiert (vgl. Tab. 1). In Übereinstimmung mit der Theorie⁵⁰⁾ wurden das β -D-Glucopyranosyl-thymin (**5h**) und das β -D-Galaktopyranosyl-thymin (**5i**) unter Verbrauch von 2 Moll. Natriumperjodat zu dem Dialdehyd **6** oxydiert, wobei 1 Mol. Ameisensäure entstand. **6** entstand auch bei Oxydation von β -D-Ribofuranosyl-thymin (**5l**) unter Verbrauch von 1 Mol. Natriumperjodat. Damit sind für das bisher nicht untersuchte Galaktosid **5i** die Ringweite und die anomere Konfiguration bewiesen, da für **5h** und **5l** die β -Konfiguration gesichert ist⁵¹⁾.



Zur weiteren Klärung der Konfiguration der dargestellten Nucleoside wurden ferner die NMR-Spektren hinzugezogen. Bei Kohlenhydratderivaten zeigt allgemein das anomere Proton an C-1 im Vergleich zu allen anderen Protonen des Zucker-

48) J. J. Fox und J. Goodman, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3256 (1951).

49) E. Wittenburg, unveröffentlicht.

50) J. M. Bobbitt, Advances Carbohydrate Chem. **11**, 1 (1956).

51) J. J. Fox, N. Yung und A. Bendich, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2775 (1957).

restes die größte chemische Verschiebung⁵²⁻⁵⁷). Bei *Pyranose*-Derivaten findet man für *trans*-diaxiale Anordnung der H-Atome an C-1 und C-2 Kopplungskonstanten von $J_{1,2} = 6-8$ Hz, bei *cis*-axial/äquatorialer oder diäquatorialer Stellung dagegen $J_{1,2} = 2-4$ Hz⁵²⁻⁵⁷). Die von uns dargestellten Glykopyranosyl-thymine zeigten Kopplungskonstanten von $J_{1',2'} = 8.5-9.5$ Hz (s. Tab. 2) und sind daher in jedem Falle C-1'/C-2'-*trans*-Glykoside.

Tab. 1. Perjodatoxydation einiger Thymin-glykoside

Nucleosid	Verbrauch an NaJO ₄ (Mol)	Gebildetes HCO ₂ H (Mol)	[α] _D von 6 ^{a)}
β -D-Glucopyranosyl-thymin (5h)	2.05	1	+ 9.2°
β -D-Galaktopyranosyl-thymin (5i)	1.95	1	+ 9.2°
β -D-Ribofuranosyl-thymin (5l)	1.04	0	+ 8.2°

^{a)} spezif. Drehung des gebildeten Dialdehyds 6 in ca. 0.25 *n* NaJO₄.

Tab. 2. NMR-Spektroskopische Daten der dargestellten Thymin-glykoside

Thymin-glykosid	Methode ^{a)}	Chemische Verschiebung δ (ppm) der Protonen Thyminrest				
		H(3)	H(6)	CH ₃ (5)	$\delta^b)$	$J_{1',2'}$ (Hz)
5b	A	9.9	7.1	~2	5.85D	9
5c	A	9.7	7.15	~2	5.9	nicht bestimmbar
5d	A	9.6	7.15	2.2	5.75D	8.5
5e	A	9.5	7.1	1.6	6.4D	6
5g ^{c)}	A	9.5	7.1	1.6	6.4Q	8 und 5
5h ^{d)}	B	—	8.0	2.25	5.95D	8.5
5i	B	—	8.1	2.25	5.9D	8.5
5k	B	—	8.0	2.25	5.8D	8.5
5l ^{e)}	B	—	8.1	2.30	6.3D	4
5n ^{e)}	B	—	8.0	2.25	6.6T	7

^{a)} A = Messung in CDCl₃ mit TMS = 0 als innerem Standard;

B = Messung in D₂O mit TMS = 0 als äußerem Standard.

^{b)} Multiplizitäten: D = Dublett, T = Multiplett mit 3 Hauptbanden, Q = Multiplett mit 4 Hauptbanden.

^{c)} Ähnliches Spektrum vgl. I.c.⁵⁹).

^{d)} Ähnliches Spektrum vgl. I.c.⁵⁶).

^{e)} Ähnliches Spektrum vgl. I.c.⁶¹).

⁵²⁾ R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1005 (1957); **80**, 6098 (1958).

⁵³⁾ R. U. Lemieux und D. R. Lineback, Annu. Rev. Biochem. **32**, 155 (1963).

⁵⁴⁾ R. U. Lemieux und J. W. Lown, Canad. J. Chem. **41**, 889 (1963).

⁵⁵⁾ J. Beranek, H. A. Friedman, K. A. Watanabe und J. J. Fox, J. Heterocycl. Chem. **2**, 188 (1965).

⁵⁶⁾ T. Nishimura und B. Shimizu, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **28**, 224 (1964).

⁵⁷⁾ Z. Samek und J. Farkaš, Collect. czechoslov. chem. Commun. **30**, 2149 (1965).

Bei *Furanosiden* sind wegen der flexiblen Natur des Ringes Kopplungskonstanten von 3.5–8 Hz bei *cis*-Konfiguration an C-1/C-2 und 0–8 Hz bei *trans*-ständigen Protonen zu erwarten⁵⁸). Man kann daher nur bei Kopplungskonstanten von *J* kleiner als 1 Hz mit Sicherheit eine *trans*-Konfiguration annehmen⁵⁴). Die dargestellten Glykofuranosyl-thymine zeigten Kopplungskonstanten von 4–8 Hz (s. Tab. 2), so daß die anomere Konfiguration aus den NMR-Spektren nicht ermittelt werden konnte. Die NMR-Spektren der über Silyl-thymin gewonnenen Nucleoside Thymidin und 3'.5'-Di-*O*-toluoyl-thymidin stimmen jedoch im Aussehen, in der Multiplizität der Signale und den chemischen Verschiebungen mit dem früher^{59,60}) beschriebenen Spektrum überein.

Die Messung der *optischen Rotationsdispersion* ergab weitere Informationen über die anomere Konfiguration der dargestellten Nucleoside. Aus der Literatur^{61–66}) ist bekannt, daß in der *D*-Reihe α -Pyrimidin-nucleoside einen negativen, β -Pyrimidin-nucleoside einen positiven *Cotton*-Effekt aufweisen. Wie aus Tab. 3 hervorgeht, zeigten die von uns dargestellten und untersuchten *D*-Nucleoside einen einfachen positiven *Cotton*-Effekt (α -Thymidin wurde nicht untersucht) und damit β -*D*-Konfiguration. α -*L*-Arabopyranosyl-thymin (**5k**), dessen Konfiguration auf Grund des NMR-Spektrums bestimmt war, besitzt ebenfalls einen positiven *Cotton*-Effekt. Es ist dies unseres Wissens das erste Beispiel für derartige Untersuchungen an *L*-Pyrimidin-nucleosiden. Die kürzlich von *Emerson* und Mitarbb.⁶⁶) geäußerte Vermutung über das Vorzeichen des *Cotton*-Effektes bei *L*-Pyrimidin-nucleosiden findet sich hier bestätigt.

Tab. 3. ORD-Meßergebnisse der Thymin-glykoside

Nucleosid	λ_1 a) (nm)	$[\varphi]_1$ a)	λ_2	$[\varphi]_2$	a ^{b)}
5h ^{c)}	288	+ 970	257	–3600	+ 46
5i	286	+1770	259	–2400	+ 42
5l ^{c)}	290	+2690	257	–7850	+105
5n ^{c)}	291	+2800	258	–6870	+ 97
5k	287	+1450	252	– 750	+ 22

a) $[\varphi]_1$ = Molekularrotation beim ersten Extremwert (λ_1); Index 2 gilt entsprechend für den zweiten Extremwert.

b) a = Molekularamplitude = $\frac{[\varphi]_1 - [\varphi]_2}{100}$.

c) Ähnliche Werte s. I.c.⁶⁵).

58) *K. S. Pitzer* und *W. E. Donath*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3213 (1959).

59) *R. U. Lemieux*, *Canad. J. Chem.* **39**, 116 (1961).

60) *R. U. Lemieux* und *M. Hoffer*, *Canad. J. Chem.* **39**, 110 (1961).

61) *T. L. V. Ulbricht*, *J. P. Jennings*, *P. M. Scopes* und *W. Klyne*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 695.

62) *T. R. Emerson* und *T. L. V. Ulbricht*, *Chem. and Ind.* [London] **1964**, 2129.

63) *T. L. V. Ulbricht*, *T. R. Emerson* und *R. J. Swan*, *Biochem. biophysic. Res. Commun.* **19**, 643 (1965).

64) *T. L. V. Ulbricht*, *T. R. Emerson* und *R. J. Swan*, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 1561.

65) *I. Frič*, *J. Smejkal* und *J. Farkaš*, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 75.

66) *T. R. Emerson*, *R. J. Swan* und *T. L. V. Ulbricht*, *Biochemistry* **6**, 843 (1967).

Herrn Priv.-Doz. Dr. *H. Paulsen* und Mitarbb., Hamburg, sei für die Aufnahme der NMR- und ORD-Spektren herzlichst gedankt. Mein herzlicher Dank gilt ferner Frau *E. Fox* für die tatkräftige Mithilfe bei der Ausführung der Versuche. Herrn Prof. Dr. *H. Zinner* danke ich für das der Arbeit entgegengebrachte Wohlwollen und Interesse sehr herzlich.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius⁶⁷⁾ bestimmt und sind korrigiert.

Die *papierchromatographischen Untersuchungen* wurden nach der Keilstreifenmethode auf Schleicher-&-Schüll-Papier 2043b mgl durchgeführt. Alle beschriebenen Verbindungen sind papierchromatographisch einheitlich. Die Lage der Flecke wurde durch Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm ermittelt.

Lösungsmittelgemische: A = Butanol/Wasser (86 : 14); B = Essigester, gesätt. mit 3proz. Essigsäure. R_F -Werte s. Tab. 4.

Tab. 4. R_F -Werte^{a)} von Thymin- bzw. 4-O-Äthyl-thymin-nucleosiden

Substanz	Lösungsmittel		Substanz	Lösungs- mittel A
	A	B		
α -Form zu 5h	30			
5h	22		4h	37
α -Form zu 5i	30			
5i	22		4i	37
5k	30		4k	47
5l	38		4l	63
5m	54	31	4m	70
5n	54	30	4n	72
Thymin	52	42		

^{a)} Die R_F -Werte sind mit 100 multipliziert.

Zur *dünnschichtchromatographischen* Untersuchung acylierter Nucleoside wurde neutrales Aluminiumoxid (Brockmann, Akt.-St. III) ohne Zusätze in loser Schüttung auf Glasplatten 10×20 cm nach der Methode von *Heřmanek*⁶⁸⁾ eingesetzt.

Lösungsmittelgemische: C = Benzol/Essigester (4 : 1), D = Benzol/Essigester (2 : 1), E = Benzol/Essigester (1 : 2), F = Essigester, G = Chloroform/Methanol (9 : 1).

R_F -Werte s. Tab. 5.

Die Messung der *UV-Absorptionsspektren* erfolgte mit dem Beckman-Spektralphotometer DU 4700 bzw. mit dem registrierenden Spektralphotometer USP 2 (Akademiewerkstätten Berlin-Adlershof).

Die *Protonenresonanzspektren* der Nucleoside und acylierten Nucleoside wurden mit dem hochauflösenden Spektrometer Varian HA 100 (100 MHz) aufgenommen. Die Konzentration betrug ca. 10%. Die acylierten Nucleoside wurden in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard vermessen, die freien acylierten Nucleoside dagegen in schwerem Wasser mit TMS als externem Standard. Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Einheiten relativ zu TMS = 0 als internem bzw. externem Standard angegeben. Ergebnisse s. Tab. 2.

⁶⁷⁾ Firma *F. Küstner* Nachf., Dresden.

⁶⁸⁾ *S. Heřmanek, V. Schwarz* und *Z. Čekan*, *Pharmazie* **16**, 566 (1961).

Tab. 5. R_F -Werte^{a)} von acylierten Thymin-glykosiden

Thymin-glykosid	Lösungsmittelsystem			4-O-Äthyl-thymin-glykosid	Lösungsmittelsystem				
	E	F	G		C	D	E	F	G
5b	02	05	63	4b	05	12	33	62	
5c	02	05	63	4c	05	12	33	64	
5d	00	02	59	4d	05	11	25	47	
5e	07	10	73	4e	35	63	82	92	
5f	02	03	65	4f	07	16	36	60	86
5g	03	04	67	4g	21	45	67	81	91

a) Die R_F -Werte sind mit 100 multipliziert.

Zur Messung der *optischen Rotationsdispersion* wurde das Gerät Cary 60 eingesetzt. Konzentration der Lösungen: 0.05 mg/ccm. Alle Messungen erfolgten bei ca. 20°. Ergebnisse s. Tab. 3.

l-Methyl-thymin (**5a**): Man erhitzt 1.35 g (5.0 mMol) 2.4-Bis-O-trimethylsilyl-thymin (**1**)¹⁾ mit überschüss. Methyljodid (3.0 g) 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad bei 80°, verdampft das überschüss. Methyljodid und kocht den Rückstand mit 10 ccm Äthanol auf. Die nach dem Erkalten und Aufbewahren im Eisschrank ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.65 g (93%) papierchromatographisch reines **5a** mit den früher¹⁾ angegebenen Eigenschaften.

Allgemeine Vorschriften zur Glykosidierung der Trimethylsilyl-pyrimidin-Derivate **1** und **2**

Methode A (in Benzol unter Rückfluß)

10 mMol Silyl-pyrimidin-Derivat (**1** oder **2**) in 15 ccm absol. Benzol werden mit 10 mMol Halogenzucker versetzt und unter strengem Feuchtigkeitsausschluß 20 Stdn. unter Rückfluß in einem Ölbad (100–110°) erhitzt. Nach Abkühlung fügt man 1–2 ccm Methanol und reichlich Chloroform (150–200 ccm) zu. Dabei fällt infolge Hydrolyse der Silyl-Verbindung das nicht umgesetzte Pyrimidin-Derivat (Thymin oder 4-O-Äthyl-thymin) aus. Nach Abfiltrieren schüttelt man die organische Phase nacheinander mit Wasser (30 ccm), gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 ccm) und Wasser (20 ccm) aus, trocknet über Na₂SO₄, filtriert und dampft i. Vak. ein, versetzt mit 25 ccm absol. Benzol und engt erneut i. Vak. ein. Der Rückstand wird in der eben ausreichenden Menge absol. Benzol (10–15 ccm) gelöst. Man versetzt in einem Guß unter kräftigem Schütteln mit 100 ccm Petroläther (20–50°) und filtriert nach kurzem Stehenlassen das ausgeschiedene amorphe Pulver ab (rohes acyliertes Nucleosid, **4b**–**g** bzw. **5b**–**g**), das durch Umkristallisieren oder säulenchromatographisch gereinigt wird.

Methode B (Schmelze)

10 mMol Silyl-pyrimidin-Derivat **1** bzw. **2** und 10 mMol Halogenzucker bilden beim Erhitzen auf 120° in wenigen Augenblicken eine klare Schmelze; das sofortige Einsetzen der Reaktion ist am Auftreten von Trimethylhalogensilan-Nebeln zu erkennen. Man erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß weitere 4 Stdn. bei 110° und 45 Torr. Der dunkel gefärbte Sirup erstarrt beim Erkalten zu einem festen Glas. Der Gewichtsverlust entspricht etwa 10 mMol Trimethylhalogensilan. Der Schmelzkuchen wird in möglichst wenig heißem absol. Methanol gelöst, i. Vak. eingedampft und mit 100 ccm Chloroform aufgenommen und, wie bei Methode A angegeben, bis zum amorphen Pulver aufgearbeitet.

Methode C (in Benzol mit Silberperchlorat)

Man löst 10 mMol *Silyl-pyrimidin-Derivat 1* bzw. **2** und 10 mMol *Halogenzucker* in 10 bis 15 ccm absol. Benzol (bei schwerlöslichen Halogenzuckern kann eine kleine Menge absol. Methylenchlorid oder absol. Nitromethan zugesetzt werden). Unter Schütteln und Kühlen in einem Eisbad sowie strengem Feuchtigkeitsausschluß versetzt man mit einer Lösung von 10 mMol *Silberperchlorat* (vorher durch azeotrope Destillation mit Benzol getrocknet); das entstandene Silberhalogenid fällt sofort aus. Nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemperatur (kann auch ohne weiteres über Nacht stehenbleiben) versetzt man mit wenig Methanol und reichlich Chloroform, filtriert das ausgeschiedene Silberhalogenid (90–100%) ab und arbeitet auf, wie bei Methode A beschrieben.

Methode D (in Benzol bei Gegenwart von Quecksilbersalzen)

Eine Lösung von 10 mMol *Pyrimidin-Derivat 1* bzw. **2** und 10 mMol *Halogenzucker* in 20 ccm absol. Benzol wird mit einer durch azeotrope Destillation getrockneten Suspension von 2.5 g $HgBr_2$ und 2.5 g HgO versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß erwärmt man 2–5 Stdn. bei 100° (Ölbad) unter Rückfluß (oder 4–8 Stdn. bei 50° oder 1–3 Tage bei Raumtemp. stehenlassen). Nach beendeter Reaktion filtriert man von den Quecksilbersalzen ab, wäscht mit etwas Methanol und reichlich Chloroform nach und extrahiert das Filtrat nacheinander mit wäbr. Lösungen von NaCl (50 ccm, gesätt.), KJ (50 ccm, 10proz.) und $NaHCO_3$ (30 ccm, gesätt.) sowie mit Wasser (30 ccm). Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird zum amorphen Nucleosid aufgearbeitet, wie bei Methode A beschrieben.

Analog wird verfahren, wenn anstelle von $HgBr_2/HgO$ mit $HgCl_2/HgO$ oder mit Quecksilber(II)-acetat oder nur mit HgO gearbeitet wird.

Säulenchromatographische Trennung und Reinigung der acylierten Nucleoside

1.0g rohes acyliertes Nucleosid werden an einer 30×180 mm-Säule mit 120g neutralem Aluminiumoxid (Akt.-St. III) chromatographiert. Man eluiert mit Benzol, dann mit Benzol/Essigester- und Benzol/Methanol-Gemischen zunehmend Polarität⁶⁹. (Die für die jeweiligen Substanzgemische günstigsten Lösungsmittelgemische werden durch eine orientierende Dünnschichtchromatographie auf Aluminiumoxid ermittelt.) Die 10-ccm-Fractionen werden durch Tüpfeln auf Filtrierpapier und anschließendes Bestrahlen mit einer UV-Lampe ($\lambda \sim 260$ nm) auf ihren Nucleosidgehalt geprüft. Einheitliche Nucleosidfraktionen (durch erneute Dünnschichtchromatographie auf Aluminiumoxid ermittelt) werden vereinigt und eingedampft.

Darstellung acylierter Thymin-glykoside (5b--g)

1-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-thymin (5b): Die durch Reaktion von 2.70 g (10 mMol) *Bis-O-trimethylsilyl-thymin (1)* mit 4.11 g (10 mMol) *α -Acetobromglucose* bzw. 3.67 g (10 mMol) *β -Acetochlorglucose*⁷⁰ nach verschiedenen Methoden erzielten Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengestellt. Farblose Kristalle (absol. Methanol/Äther), Schmp. 156 bis 158°, $[\alpha]_D^{20}$: -14.6° ($c = 2.75$, in Chloroform) (Lit.³⁹): Schmp. 156–158°; $[\alpha]_D^{20}$: -10° , in Chloroform). UV (Wasser): λ_{max} 212.5, 262.5 nm, λ_{min} 232 nm. NMR: vgl. Tab. 2. Die Analyse ergibt ein Halbhydrat.

$C_{19}H_{24}N_2O_{11} \cdot 1/2 H_2O$ (465.4) Ber. C 49.03 H 5.41 N 6.01 Gef. C 48.83 H 5.47 N 6.14

⁶⁹) vgl. elutrope Reihe in K. Randerath, Dünnschicht-Chromatographie, S. 16, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße 1962.

⁷⁰) K. Heyns, W.-P. Trautwein, F. G. Espinosa und H. Paulsen, Chem. Ber. **99**, 1183 (1966).

Tab. 6. Darstellung von 1-[2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-thymin (**5b**) aus **1**

Halogenose ^{a)}	Methode	Katalysator	Reakt.-Temp.	Reakt.-Dauer (Stdn.)	Ausb. ^{b)} (%)	α -Nucleoside ^{c)}	Aufarbeitung ^{d)}
ABG	A (Benzol)	--	100°	20	27	--	K
ABG	B	--	100°	3	41	--	K + SC
ABG	C	AgClO ₄	20°	0.25	61	+	K
ABG	C	AgClO ₄	20°	12	66	+	K
ABG	D	HgO/HgBr ₂	110°	5	86	+	K
ABG	D	HgO/HgBr ₂	50°	4	84	+	K
ABG	D	HgO/HgCl ₂	50°	4	72	+	K
ABG	D	HgO	50°	4	65	+	K
ACG	D	HgO/HgCl ₂	110°	5	64	+	K
ACG	D	HgO/HgCl ₂	50°	4	56	+	K

a) ABG = α -Acetobromglucose; ACG = β -Acetochlorglucose.

b) Ausbeute nach Aufarbeitung, bez. auf eingesetztes Thymin.

c) -- bedeutet nicht nachweisbar; + in Spuren papierchromatographisch nachweisbar (ca. 1%).

d) K = Kristallisation, SC = Säulenchromatographie.

1-[2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-thymin (**5c**) wird aus 4.11 g (10 mMol) α -Acetobromgalaktose und 2.70 g (10 mMol) **1** nach einer der zuvor beschriebenen Methoden (vgl. Tab. 7) in Form seines Halbhydrates erhalten. Die Substanz ist sehr gut löslich in Methanol und Äthanol und kristallisiert schwer. Die Mutterlaugen enthalten neben beträchtlichen Mengen β -Nucleosid eine Spur α -Nucleosid (nachgewiesen durch Entacetylierung, Papierchromatographie-Trennung und UV-Analyse). Farblose Kristalle (aus sehr wenig Methanol/Äther/Petroläther 2:1:1), Schmp. 184–186°⁷¹⁾, $[\alpha]_D^{20}$: +4.9° ($c = 2.65$, in Chloroform), NMR-Spektrum s. Tab. 2.

C₁₉H₂₄N₂O₁₁ · 1/2 H₂O (465.4) Ber. C 49.03 H 5.41 N 6.01 Gef. C 49.24 H 5.33 N 6.21

1-[2.3.4-Tri-*O*-acetyl- α -L-arabopyranosyl]-thymin (**5d**): Aus 3.39 g (10 mMol) β -Acetobrom-L-arabiose und 2.70 g **1** wird, wie zuvor beschrieben, **5d** in Form seines Halbhydrates dargestellt. Angewandte Methoden und Ergebnisse s. Tab. 7. Die farblosen Kristalle (Methanol/Wasser) schmelzen bei 120–122°. $[\alpha]_D^{20}$: +27.6° ($c = 2.52$, in Chloroform) (Lit.³⁹⁾: Schmp. 137–141°; $[\alpha]_D^{20}$: +28°, in CHCl₃). NMR-Spektrum s. Tab. 2. β -Glykosid konnte nicht nachgewiesen werden.

C₁₆H₂₀N₂O₉ · 1/2 H₂O (393.4) Ber. C 48.87 H 5.38 N 7.12 Gef. C 49.00 H 5.40 N 7.38

1-[2.3.5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl]-thymin (**5e**): 2.70 g **1** und Benzochlorribofuranose (aus 5.09 g (10 mMol) 1-*O*-Acetyl-2.3.5-tri-*O*-benzoyl-ribofuranose mit trockenem Chlorwasserstoff in Äther bei 0° dargestellt⁷²⁾) ergeben mit den zuvor beschriebenen und in Tab. 7 angeführten Methoden sehr gute Ausbeuten an **5e**. Farblose Kristalle, Schmp. 166–167°; $[\alpha]_D^{20}$: –89.9° ($c = 1.99$, in Chloroform) (Lit.³⁹⁾: Schmp. 167–168°; $[\alpha]_D^{21}$: –83°, in CHCl₃). NMR-Spektrum s. Tab. 2.

⁷¹⁾ Beim Umkristallisieren des Rohproduktes aus Äthanol erhielten wir bei manchen Ansätzen Kristalle vom Schmp. 136–138°. Diese zeigen die gleiche spezifische Drehung und das gleiche Analyseergebnis wie das höher schmelzende Produkt. Einmal geschmolzenes Produkt zeigt nach Erkalten und erneuter Untersuchung den Schmp. 179–182°. Man muß daher zwei verschiedene Modifikationen des gleichen Produktes annehmen.

⁷²⁾ H. M. Kissman, C. Pidacks und B. R. Baker, J. Amer. chem. Soc. 77, 18 (1955).

Die Mutterlaugen enthalten neben weiterem **5e** Spuren eines 2. Nucleosides, vermutlich des α -Anomeren (nach Verseifung, Papierchromatographie-Trennung und UV-Analyse; R_F (A) 0.27).

$C_{31}H_{26}N_2O_9$ (570.6) Ber. C 65.27 H 4.59 N 4.91 Gef. C 65.28 H 4.69 N 5.09

Tab. 7. Acylierte Thymin-glykoside **5** aus Bis-*O*-trimethylsilyl-thymin (**1**)

Halogenzucker ^{a)}	Methode	Katalysator	Temp.	Dauer (Stdn.)	Ausb. (%) ^{b)}	
					α	β
ABGal	C	AgClO ₄	20°	16	—	50 ^{c)}
ABGal	D	HgO/HgBr ₂	100°	2	+	45 ^{c)}
ABARA	C	AgClO ₄	20°	16	78	—
ABARA	D	HgO/HgBr ₂	110°	2	88	
BCRib	C	AgClO ₄	20°	16	—	75
BCRib	D	Hg(ac) ₂	20°	60	—	65
BCRib	D	HgO/HgBr ₂	110°	5	—	80
TCDOR	C	AgClO ₄	20°	1.5	14 ^{*)}	31
TCDOR	D	HgO/HgBr ₂	20°	10	17 ^{*)}	38
TCDOR	D ^{d)}	Hg(ac) ₂	20°	48	27 ^{*)}	21

*) Ausbeute nach Entacylierung und mehrfacher Kristallisation, bez. auf eingesetztes Thymin.

a) ABGal = α -Acetobrom-D-galaktopyranose; ABARA = β -Acetobrom-L-arabopyranose; BCRib = Benzochlor-D-ribofuranose; TCDOR = 1-Chlor-3,5-di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranose.

b) Ausbeute nach Aufarbeitung (Kristallisation), bez. auf eingesetztes Thymin; — bedeutet nicht nachweisbar, + in Spuren nachweisbar.

c) vgl. I.c.³²⁾.

d) In Dimethylformamid.

1-[3,5-Di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxy- β -D-ribofuranosyl]-thymin (**5g**): 3.89 g (10 mMol) *1*-Chlor-3,5-di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranose³⁷⁾ und 2.70 g (10 mMol) **1** werden, wie in den allgemeinen Vorschriften und Tab. 7 angegeben, umgesetzt. Man erhält nach Aufarbeiten (Fällung mit Benzol/Petroläther) zunächst rohes acyliertes α,β -Nucleosid (80–95%). Durch mehrfache fraktionierte Kristallisation aus Toluol/Äther gewinnt man in der 1. Fraktion reines **5g**. Das α -Anomere (**5f**) kristallisiert schwerer und ist mit β -Nucleosid und Zersetzungsprodukten des Halogenzuckers verunreinigt. Die Mutterlaugenfällungen werden daher ohne weitere Reinigung direkt entacyliert und zur Gewinnung des α -Thymidins (s. u.) herangezogen.

5g bildet farblose Nadeln (Chloroform/Methanol), Schmp. 196–198°, $[\alpha]_D^{21}$: -48.4° ($c = 0.92$, in Pyridin) (Lit.³⁶⁾; Schmp. 197°; $[\alpha]_D$: -50° , in Pyridin; Lit.³⁵⁾; Schmp. 199.5–200°; $[\alpha]_D$: -38.4° , in Pyridin). NMR-Spektrum s. Tab. 2.

$C_{26}H_{26}N_2O_7$ (478.5) Ber. C 65.27 H 5.48 N 5.85 Gef. C 65.17 H 5.60 N 5.81

Darstellung acylierter 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside (**4b–g**)

4-*O*-Äthyl-1-[2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -L-arabopyranosyl]-thymin (**4d**) wird aus 2.26 g (10 mMol) 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-thymin (**2**) und 3.39 g (10 mMol) β -Acetobrom-L-arabinose dargestellt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Nach Methode C werden 2.25 g (55%), nach Methode D 3.28 g (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 179–181° erhalten. $[\alpha]_D^{20}$: $+89.3^\circ$ ($c = 1.00$, in Äthanol) (Lit.²⁰⁾; Schmp. 181°; $[\alpha]_D$: $+93.5^\circ$, in Äthanol). UV (Methanol): λ_{max} 220, 283 nm, λ_{min} 245 nm.

$C_{18}H_{24}N_2O_9$ (412.4) Ber. C 52.43 H 5.87 N 6.79 Gef. C 52.41 H 5.84 N 6.91

10 mg **4d** wurden mit halbkonz. *Salzsäure* über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. Als einziges Reaktionsprodukt wurde **5k** papierchromatographisch nachgewiesen.

4d wird nach der Methode von *Prystaš* und *Šorm*³⁵⁾ zu **5d** entalkyliert: Die Lösung von 412 mg (1 mMol) **4d** in 40 ccm absol. Chloroform wird bei 0° mit *Chlorwasserstoff* gesättigt und über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Eindampfen i. Vak. und Kodestillation mit Toluol wird der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 322 mg (82%) **5d**, Schmp. 120–122°, identisch mit dem durch direkte Glykosidierung von **1** gewonnenen Produkt (s. o.).

4-O-Äthyl-1-2.3.4.6-[tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl]-thymine (4b): 4.11 g (10 mMol) *α-Acetobromglucose* und 2.26 g (10 mMol) **2** ergeben (Methode D) 3.90 g (81%) farblose Kristalle, Schmp. 132–133° (Äther), $[\alpha]_D^{20}$: +21.2° ($c = 1.39$, in Chloroform) (Lit.⁴⁰⁾: Schmp. 132–133°).

$C_{21}H_{28}N_2O_{11}$ (484.5) Ber. C 52.06 H 5.82 N 5.79 Gef. C 52.07 H 5.62 N 5.79

Nach saurer Verseifung von **4b** mit halbkonz. *Salzsäure* (s. o.) wird **5h** als einziges Produkt papierchromatographisch nachgewiesen.

Entalkylierung nach *Prystaš* und *Šorm*³⁵⁾ ergibt nach Umkristallisieren 76% **5h**, das in jeder Hinsicht mit dem durch direkte Glykosidierung von **1** erhältlichen Produkt identisch ist (DC, Schmp., Misch-Schmp.).

4-O-Äthyl-1-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-D-galaktopyranosyl]-thymine (4c): Aus 4.11 g (10 mMol) *α-Acetobromgalaktose* und 2.26 g **2** werden (Methode D) 4.10 g (85%) amorphes **4c**, $[\alpha]_D^{20}$: +37.8° ($c = 1.98$, in Chloroform) gewonnen.

$C_{21}H_{28}N_2O_{11}$ (484.5) Ber. C 52.06 H 5.82 N 5.79 Gef. C 51.91 H 5.98 N 5.54

Nach saurer Verseifung mit halbkonz. *Salzsäure* (s. o.) entsteht **5i** als einziges papierchromatographisch nachweisbares Produkt. Durch Entalkylierung nach *Prystaš* und *Šorm*³⁵⁾ gewinnt man **5c**.

4-O-Äthyl-1-[2.3.5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl]-thymine (4e): Aus 5.04 g (10 mMol) *1-Acetyl-ribofuranose-bezoat* wird wie üblich⁷²⁾ *Benzochlorfuranose* hergestellt. Durch Reaktion mit 2.26 g (10 mMol) **2** (Methode D) entstehen 5.15 g (86%) amorphes **4e**, $[\alpha]_D^{20}$: –26.0° ($c = 3.89$, in Chloroform).

$C_{33}H_{30}N_2O_9$ (598.6) Ber. C 66.21 H 5.05 N 4.68 Gef. C 66.39 H 5.27 N 4.40

Entalkylierung nach *Prystaš* und *Šorm*³⁵⁾ ergibt authent. **5e**.

4-O-Äthyl-1-[3.5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-α,β-D-ribofuranosyl]-thymine (4f, g): Aus *1-Chlor-3.5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-ribofuranosyl-chlorid*³⁷⁾ (3.89 g, 10 mMol) und 2.26 g (10 mMol) **2** erhält man nach Methode D 4.04 g (80%) α,β -Nucleosid-Derivat (**4f, g**) als Sirup, der beim Stehenlassen mit Äther kristallisiert (Schmp. 118–132°).

4-O-Äthyl-1-[3.5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-β-D-ribofuranosyl]-thymine (4g): 1.0 g des erhaltenen Nucleosidgemisches **4f, g** werden an einer Aluminiumoxid-Säule, wie weiter oben beschrieben, chromatographiert. Man eluiert mit Benzol (200 ccm), Benzol/Essigester (4 : 1, 1000 ccm), Benzol/Essigester (2 : 1, 600 ccm) und Benzol/Essigester (1 : 1, 300 ccm). Die dünn-schichtchromatographisch (vgl. Tab. 5) einheitlichen Fraktionen 71–93 werden vereinigt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisiert mit 5 ccm Äther. Man gewinnt 491 mg **4g** (39%, bezogen auf **2**), farblose Nadeln, Schmp. 134–136°, $[\alpha]_D^{20}$: –22.4° ($c = 1.33$, in Pyridin).

$C_{28}H_{30}N_2O_7$ (506.6) Ber. C 66.39 H 5.97 N 5.53 Gef. C 66.33 H 5.08 N 5.80

Entalkylierung mit *Chlorwasserstoff* in absol. Chloroform ergibt authent. **5g**.

4-*O*-Äthyl-1-[3,5-di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxy- α -*D*-ribofuranosyl]-thymidin (**4f**): Die DC-einheitlichen Fraktionen 128–186 werden, wie zuvor beschrieben, aufgearbeitet. Man erhält aus Äther 308 mg **4f** (25%, bezogen auf **2**), farblose Prismen, Schmp. 155–157°, $[\alpha]_D^{25}$: -68.2° ($c = 1.09$, in Pyridin).

$C_{28}H_{30}N_2O_7$ (506.6) Ber. C 66.39 H 5.97 N 5.54 Gef. C 66.34 H 5.81 N 5.71

Entalkylierung mit *HCl* in absol. $CHCl_3$ ergibt **5f**, identisch mit dem in der Lit.³⁷⁾ beschriebenen authent. Produkt⁷³⁾.

Allgemeine Vorschrift zur Entacylierung acylierter Nucleoside

10 mMol acyliertes Nucleosid werden mit 15 ccm absol. Methanol und 2 ccm 1 *n* $NaOCH_3$ versetzt (bei Benzoyl- und *p*-Toluoyl-Gruppen nimmt man 100–150 ccm absol. Methanol und 15–20 ccm Natriummethylat) und 30–60 Min. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt (oder über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt). Nach beendeter Reaktion wird mit 20 ccm Wasser versetzt, durch Zusatz von Wofatit KPS (H^{\oplus} -Form) (~ 1 ccm/ccm 1 *n* $NaOCH_3$) und kurzes Schütteln neutralisiert und nach Filtrieren die neutrale, farblose Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Bei Benzoyl- und *p*-Toluoyl-Derivaten wird der Rückstand in 100 ccm Wasser aufgenommen, 3mal mit 20 ccm Methylenchlorid extrahiert und erneut i. Vak. eingengt. Das erhaltene rohe Nucleosid wird noch einmal durch azeotrope Destillation mit Benzol/absol. Äthanol getrocknet und anschließend kristallisiert.

Thymin-glykoside **5h–n**

1-[2-Desoxy- α -*D*-ribofuranosyl]-thymidin (α -Thymidin) (**5m**): Nach Abtrennung des *p*-Toluoyl-thymidin-Derivats **5g** (s. weiter oben) werden die Mutterlaugen mit Natriummethylat in Methanol entacyliert und aufgearbeitet (s. allgemeine Vorschrift). Der erhaltene farblose Sirup wird mit sehr wenig absol. Äthanol versetzt. Die im Eisschrank ausgeschiedenen Kristalle werden erneut aus absol. Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 186–188°, Misch-Schmp. mit Thymidin (**5n**): starke Depression. $[\alpha]_D^{25}$: $+5.5^\circ$ ($c = 2.88$, in Wasser) (Lit.³⁷⁾: Schmp. 187°, $[\alpha]_D^{25}$: $+7.2^\circ$). UV (Wasser): λ_{max} 215, 270 nm; λ_{min} 235 nm.

$C_{10}H_{14}N_2O_5$ (242.2) Ber. C 49.58 H 5.82 N 11.56 Gef. C 49.48 H 6.12 N 11.69

Weitere Thymin-glykoside s. Tab. 8; NMR-Spektren vgl. Tab. 2, ORD-Spektren s. Tab. 3, Perjodatoxydation Tab. 1.

Darstellung der 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside **4h–n**

Eine kleine Menge der acylierten 4-*O*-Äthyl-thymin-glykoside **4b–g** (10–15 mg) wird nach der allgemeinen Vorschrift mit 1 *n* $NaOCH_3$ entacyliert. Nach Neutralisation mit Wofatit KPS (H^{\oplus}) wird sofort vom Ionenaustauscher abfiltriert und papierchromatographisch auf Einheitlichkeit untersucht (s. Tab. 4). Man erhält die Glykoside **4h–n**. Sie konnten nur amorph und nicht analysenrein erhalten werden.

Prüfung auf *O*-Glykoside: Eine kleine Probe (10 mg) acetyliertes Glykosid (**4b–d** bzw. **5b–d**) wird mit 0.5 ccm halbkonz. Salzsäure über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. *O*-Glykoside werden unter diesen Bedingungen quantitativ zu Thymin und freiem Zucker gespalten. Nach Neutralisation mit konz. Ammoniak wird papierchromatographisch auf Thymin (UV) und reduzierende Zucker (Anilinphthalat) geprüft. *O*-Benzoyl- bzw. *O*-*p*-Toluoyl-nucleoside (**4e–g** bzw. **5e–g**) werden zunächst mit $NaOCH_3$ in Methanol umgestert. Dann verfährt man weiter, wie bei den Nucleosidacetaten beschrieben.

⁷³⁾ Herrn Dr. M. Prystaš, Prag, sei für die Überlassung einer Vergleichsprobe sehr herzlich gedankt.

Tab. 8. Weitere dargestellte Thymin-glykoside

1-(Glykosiyl)-thymine	Ausgangsprodukt (%)	Schmp.	[α] _D ²⁰ in Wasser	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			UV-Absorption	
					C	H	N	λ_{max} (nm)	λ_{amin} (nm)
5h (β -D-Glucopyranosyl)	94	270–272° (Lit. ²⁰ ; 271°) farblose Kristalle (absol. Äthanol/Äther)	+13.9° (c=1.45) (Lit. ²⁰ ; +14.6°)	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₇ (288.3)	Ber. 45.83 Gef. 45.97	5.60 5.87	9.72 9.61	214; 266 223; 266	233 (Wasser) 247 (0.1 <i>M</i> NaOH)
5i (β -D-Galaktopyranosyl)	100	amorph	+47.2° (c=1.25)	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₇ (288.3)	Ber. 45.83 Gef. 45.63	5.60 5.81	9.72 9.47	214; 265 227; 268	233 (Wasser) 247 (0.1 <i>M</i> NaOH)
5k (α -L-Arabo-pyranosyl)	89	246–248° (Lit. ³⁹ ; 250–251°) farblose Kristalle (absol. Äthanol/Äther)	+66.1° (c=1.34) (Lit. ²⁰ ; +69°)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₆ (258.2)	Ber. 46.51 Gef. 46.36	5.46 5.54	10.85 10.90	214; 266 225; 267	233 (Wasser) 245 (0.1 <i>M</i> NaOH)
5l (β -D-Ribofuranosyl)	94	182–183.5° (Lit. ³⁹ ; 183–185°) farblose Kristalle (absol. Äthanol/Äther)	–9.7° (c=1.66) (Lit. ³⁹ ; –10°)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₆ (258.2)	Ber. 46.51 Gef. 46.33	5.46 5.62	10.85 10.73	215; 269 226; 270	235 (Wasser) 247.5 (0.1 <i>M</i> NaOH)
5n Thymidin	90	184–186° (Lit. ⁷⁴ ; 187°) farblose Kristalle	+17.9° (c=1.43) (Lit. ⁷⁴ ; +18.7°; weitere Werte s. l. c. ³⁵)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₅ (242.2)	Ber. 49.58 Gef. 49.26	5.82 5.67	11.56 11.61	215; 268.5 228; 269	234 (Wasser) 246 (0.1 <i>M</i> NaOH)

74) P. A. Levene und R. S. Tipson, Science [New York] **81**, 98 (1935).

Perjodatoxydation: Es wurde die in der Literatur⁷⁵⁾ beschriebene Methodik verwendet. Zur Bestimmung der spezif. Drehung der bei der Perjodatoxydation der Nucleoside gebildeten Aldehydderivate werden in einem 5-ccm-Meßkolben etwa 25 mg Substanz genau eingewogen, mit 0,25 *n* NaJO₄ bis zur Eichmarke aufgefüllt und gut umgeschüttelt. Nach 20 Stdn. wird die spezif. Drehung gemessen. Die in Tab. 1 angegebenen Werte sind auf die jeweils theoretisch zu erwartende Aldehydmenge bezogen.

⁷⁵⁾ A. J. Cleaver, A. B. Foster, E. J. Hedgley und W. G. Overend, J. chem. Soc. [London] **1959**, 1578.