

Eckard Wittenburg*)

Nucleoside und verwandte Verbindungen, VI¹⁾

Synthese der anomeren 2'-Desoxy-D-ribopyranosyl-uracile

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 22. Dezember 1967)

Bis-*O*-trimethylsilyl-uracil (**3**), das mit Methyljodid oder Acetylchlorid selektiv *N*-1-substituierte Uracile bildet, reagiert in Gegenwart verschiedener Katalysatoren bei niedrigen Temperaturen mit den 2-Desoxy-D-ribopyranosylchloriden **7** und **8** in guten Ausbeuten zu den acylierten α,β -Nucleosiden **11** (*p*-Toluat) bzw. **12** (*p*-Nitro-benzoat). Nach Entacylierung und Säulenchromatographie werden daraus 2'-Desoxy- α -D-ribopyranosyl-uracil (**α -13**) und sein β -Anomer **β -13** gewonnen, wobei **α -13** gegenüber der β -Form in jedem Falle überwiegt. Die *O*-Silyl-Verbindung von 4-*O*-Äthyl-uracil (**5**) reagiert analog mit dem Halogenzucker **8** zu den *p*-Nitro-benzoaten der 2'-Desoxy-ribopyranosyl-nucleoside von 4-*O*-Äthyl-uracil (**α,β -14**). Diese werden durch fraktionierte Kristallisation und Säulenchromatographie in die reinen Anomeren **α -14** und **β -14** getrennt. Die Struktur der Nucleoside wird durch UV- und ORD-Spektren, bei **14** durch Entalkylierung und Entacylierung zu **13** bewiesen.

Im Verlauf des letzten Jahrzehnts ist nach verschiedenen Methoden eine beträchtliche Zahl von 2'-Desoxy-D-ribofuranosyl-nucleosiden synthetisiert worden, die die Basen Adenin²⁻⁸⁾, Guanin^{8,9)}, Thymin¹⁰⁻¹⁸⁾, Uracil^{12,14-17,19)}, Cytosin^{10,20)},

*) Neue Anschrift: Botanisches Institut der Universität Rostock, 25 Rostock, Doberaner Straße 143.

- 1) V. Mittel.: E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1614 (1968).
- 2) C. D. Anderson, L. Goodman und B. R. Baker, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3967 (1959).
- 3) R. K. Ness und H. G. Fletcher, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3434 (1960).
- 4) C. Pedersen und H. G. Fletcher, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5210 (1960).
- 5) M. J. Robins und R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4934 (1965).
- 6) G. Schramm, H. Grötsch und W. Pollmann, Angew. Chem. **73**, 619 (1961); **74**, 53 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 1 (1962).
- 7) J. Kuszmann und L. Vargha, Chem. Ber. **96**, 2327 (1963).
- 8) H. Venner, Chem. Ber. **93**, 140 (1960).
- 9) R. H. Iwamoto, E. M. Acton und L. Goodman, J. med. Chemistry **6**, 684 (1963); Nature [London] **198**, 285 (1963).
- 10) M. Hoffer, R. Duschinsky, J. J. Fox und N. Yung, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4112 (1959).
- 11) M. Hoffer, Chem. Ber. **93**, 2777 (1960).
- 12) D. M. Brown, D. B. Parihar, C. B. Reese und A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1958**, 3035.
- 13) G. Shaw und R. N. Warrener, J. chem. Soc. [London] **1959**, 50.
- 14) M. Prystaš, J. Farkaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **28**, 3140 (1963).
- 15) M. Prystaš, J. Farkaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **30**, 3123 (1965).
- 16) M. Prystaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **30**, 2960 (1965).
- 17) E. Wittenburg, Z. Chem. **4**, 303 (1964).
- 18) E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095 (1968).
- 19) E. Wittenburg, in Vorbereitung; Vortrag auf dem RGW-Symposium über Kohlenhydrate, Berlin, 6. 6. – 9. 6. 1967.
- 20) J. J. Fox, N. C. Yung, J. Wempen und M. Hoffer, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4066 (1961).

5-Methyl-cytosin^{15, 21)}, 5-Hydroxymethyl-uracil^{22–25)}, 5-Hydroxymethyl-cytosin^{24, 26)}, 5-Fluor-uracil^{10, 27, 28)}, 5-Chlor-uracil^{28, 29)}, 5-Brom-uracil^{28, 29)}, 5-Jod-uracil^{28, 30)}, 5-Trifluormethyl-uracil³¹⁾, 6-Aza-uracil^{25, 32, 33)} oder andere enthalten. Von den isomeren 2'-Desoxy-D-ribofuranosiden, die sich lediglich durch die Ringweite von den in vielen Fällen natürlich vorkommenden Furanosiden unterscheiden, sind dagegen bisher lediglich die beiden Anomeren des 2'-Desoxy-D-ribofuranosyladenins^{34–36)} und -thymins^{1, 37)} dargestellt worden. Nachdem wir mehrfach zeigen konnten, daß Pyrimidin-nucleoside bei Reaktion von geeigneten Halogenzuckern mit Silyl-pyrimidin-Derivaten in Gegenwart von Silberperchlorat oder Quecksilberverbindungen leicht und unter milden Bedingungen zugänglich sind^{1, 17–19, 25, 28, 38–40)}, unternahmen wir mit Hilfe dieser Methoden die Synthese der bisher nicht bekannten anomeren 2'-Desoxy-D-ribofuranosyl-uracile. Darüber soll hier berichtet werden.

Silylierung, Alkylierung und Acylierung von Uracil

Die erforderlichen *Silyloxy-pyrimidin-Derivate* **3** oder **5** wurden durch Erhitzen von Uracil (**1**) bzw. 4-*O*-Äthyl-uracil (**6**; s. u.) mit Hexamethyldisilazan nahezu quantitativ und in großer Reinheit erhalten⁴¹⁾. Die Struktur der Silyl-Verbindungen **3** und **5** ergab sich auf Grund der UV- und IR-Spektren. In beiden Fällen stimmt das UV-Spektrum⁴³⁾ sehr gut mit dem des 2,4-Di-*O*-äthyl-uracils⁴⁴⁾ (**4**) überein (vgl. Tab. 1), dagegen bestehen deutliche Unterschiede zu den *N,N*- oder *N,O*-Dialkyl-Derivaten⁴⁴⁾.

- 21) J. J. Fox, D. v. Praag, J. Wempen, I. L. Doerr, L. Cheong, J. E. Knoll, M. L. Eidinoff, A. Bendich und G. B. Brown, J. Amer. chem. Soc. **81**, 178 (1959).
- 22) R. E. Cline, R. M. Fink und K. Fink, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2521 (1959).
- 23) R. Brossmer und E. Röhm, Angew. Chem. **76**, 50 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 66 (1964).
- 24) M. Prystaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **31**, 1053 (1966).
- 25) E. Wittenburg, Vortrag auf dem 21st International Congress of Pure and Applied Chemistry, Prag, 4.–10. 9. 1967, Abstracts of Papers N-18.
- 26) R. Brossmer und E. Röhm, Angew. Chem. **75**, 1105 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 742 (1963).
- 27) M. Prystaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **30**, 1900 (1965).
- 28) E. Wittenburg, Angew. Chem. **77**, 1043 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 995 (1965).
- 29) M. Prystaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **29**, 131 (1964).
- 30) M. Prystaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **29**, 121 (1964).
- 31) K. J. Ryan, E. M. Acton und L. Goodman, J. org. Chemistry **31**, 1181 (1966).
- 32) J. Pliml, M. Prystaš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **28**, 2588 (1963).
- 33) G. L. Tong, W. W. Lee und L. Goodman, J. heterocycl. Chem. **3**, 226 (1966).
- 34) H. Zinner und E. Wittenburg, Chem. Ber. **95**, 1866 (1962).
- 35) M. J. Robins, W. A. Bowles und R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1251 (1964).
- 36) N. Nagasawa, I. Kumashiro und T. Takenishi, J. org. Chemistry **32**, 251 (1967).
- 37) G. Etzold und P. Langen, Naturwissenschaften **53**, 178 (1966).
- 38) E. Wittenburg, G. Etzold und P. Langen, Chem. Ber. **101**, 494 (1968).
- 39) E. Wittenburg, Z. Chem. **7**, 13 (1967).
- 40) E. Wittenburg, Vortrag auf der Chemiedozententagung, Dresden, 21. 6.–23. 6. 1967; Mitteilungsblatt der Chemischen Gesellschaft in der DDR **14**, 103 (1967).
- 41) Über diese Reaktion wurde bereits in einer vorläufigen Mitteil.¹⁷⁾ kurz berichtet; **3** wurde unabhängig von uns¹⁷⁾ auch von Nishimura und Iwai⁴²⁾ durch Umsetzung von Uracil mit Trimethylchlorsilan — wenn auch in geringerer Ausbeute und Reinheit — dargestellt.
- 42) T. Nishimura und I. Iwai, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 352 (1964); C. A. **60**, 1567 (1964).
- 43) Wegen der starken Hydrolyseempfindlichkeit der Silyloxy-Verbindungen ist eine quantitative Bestimmung der molaren Extinktionskoeffizienten ϵ nur schwer möglich, doch läßt sich die Lage der Extremwerte recht genau ermitteln.
- 44) D. Shugar und J. J. Fox, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **9**, 199 (1952).

Die *IR-Spektren* von **3** und **5** (s. Versuchsteil) zeigen ähnlich wie die entsprechenden Silyloxy-thymine⁴⁵⁾ die vier typischen Ringschwingungen des aromatischen Pyrimidinringes, jedoch keine C=O-Bande, so daß es sich bei den Verbindungen **3** bzw. **5** um 2.4-Bis-*O*-trimethylsilyl-uracil bzw. 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-uracil handeln muß.

Die Reaktivität der Silyl-Verbindungen wurde zunächst gegenüber Alkylierungs- und Acylierungsmitteln untersucht. Bis-trimethylsilyl-uracil **3** bildet mit *Methyljodid* in Gegenwart von Silberperchlorat bereits bei Raumtemperatur selektiv zu 78% 1-Methyl-uracil (**2**). Ohne Silberperchlorat muß einige Zeit unter Rückfluß erhitzt werden, doch auch hier ist **2** einziges isoliertes Reaktionsprodukt. *O*-Alkylierte Uracile und 3-Methyl-uracil waren nicht nachweisbar, 1.3-Dimethyl-uracil nur in Spuren (durch Papierchromatographie (PC) – vgl. Tab. 3 – und UV). Erst bei längerem Erhitzen von **3** mit *Dimethylsulfat* unter Rückfluß erfolgt weitergehende Alkylierung zu 1.3-Dimethyl-uracil (neben 1-Methyl-uracil). 1-Methyl-uracil war bislang nur auf umständlicheren Wegen mit geringer Ausbeute zu gewinnen^{46–50)}. Bei der direkten Alkylierung von Uracil mit Methyljodid/Kaliumhydroxid⁵¹⁾, Dimethylsulfat/Natriumhydroxid^{52,53)} oder Diazomethan⁵⁴⁾ war nur 1.3-Dimethyl-uracil isoliert worden.

Ähnlich reagierte *Acetylchlorid* mit **3** bereits bei Raumtemperatur zu 1-Acetyl-uracil (**2**, COCH₃ statt CH₃). In präparativer Hinsicht ist jedoch das früher beschriebene Verfahren mit Uracil und Acetanhydrid (unter Rückfluß)⁵⁵⁾ günstiger.

Die leichte Reaktionsfähigkeit und hohe Spezifität der Silyloxy-pyrimidine gegenüber Alkyl- oder Acylhalogeniden machte das Gelingen der Umsetzung mit den 2-Desoxy-ribopyranosylchloriden **7** oder **8** zu *N*-1-Nucleosiden wahrscheinlich.

Glykosidierung von Uracil

Bis-*O*-trimethylsilyl-uracil (**3**) ergab in exothermer Reaktion mit **7** bei Raumtemperatur in Benzol in Gegenwart von Silberperchlorat das blockierte Nucleosid **9**, aus dem beim Aufarbeiten direkt das Di-*O*-toluoyl- α,β -nucleosid **11** entstand. Wegen teilweiser Zersetzung des Halogenzuckers bei der Reaktion betrug die Ausbeute an **11** nur 36%⁵⁶⁾. Wurde anstelle des Silberperchlorats ein Gemisch von Quecksilber(II)-

45) E. Wittenburg, Chem. Ber. **99**, 2380 (1966).

46) H. L. Wheeler und T. B. Johnson, Amer. chem. J. **42**, 30 (1909); C. **1909**II, 1047.

47) G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2001 (1930).

48) D. J. Brown, E. Hoerger und S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] **1955**, 211.

49) M. R. Atkinson, M. H. Maguire, R. K. Ralph, G. Shaw und R. N. Warrener, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2363.

50) I. A. Michailopulo, W. I. Gunar und S. I. Sawjalow, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **1967**, 1811; C. A. **68**, 40001 m (1968).

51) T. B. Johnson und S. H. Clapp, J. biol. Chemistry **5**, 49 (1908).

52) D. Davidson und O. Baudisch, J. Amer. chem. Soc. **48**, 2379 (1926).

53) J. P. Scanell, A. M. Chestfield und F. W. Allen, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **32**, 406 (1959).

54) F. H. Case und A. J. Hill, J. Amer. chem. Soc. **52**, 1536 (1930).

55) L. B. Spector und E. B. Keller, J. biol. Chemistry **232**, 185 (1958).

56) Die Halogenzucker der 2-Desoxy-ribopyranose werden relativ leicht zersetzt, vgl. l.c.¹⁾. Beim Arbeiten mit Silberperchlorat entsteht infolge Hydrolyse leicht Perchlorsäure, die auf das Zuckerderivat verharzend einwirkt.

bromid/Quecksilber(II)-oxid eingesetzt, stieg die Ausbeute auf das Doppelte. Der Halogenzucker **8** reagierte mit **3** analog in guter Ausbeute zu dem Anomerengemisch der *p*-nitro-benzoylierten Uracil-nucleoside α, β -**12**. Versuche zur Trennung dieser acylierten Nucleosidgemische α, β -**11** bzw. α, β -**12** durch Säulenchromatographie oder fraktionierte Kristallisation blieben erfolglos.

Durch Entacylierung dieser Gemische mit Natriummethylat in Methanol entstand das bisher nicht bekannte 2'-Desoxy- α, β -D-ribopyranosyl-uracil (α, β -**13**), das säulenchromatographisch in die freien Anomeren α -**13** und β -**13** getrennt wurde. Chromatographisch und analysenreines α -**13** wurde als amorphes Pulver (11–28%, bezogen auf eingesetztes Uracil), reines β -**13** kristallin (4–8%, bezogen auf eingesetztes Uracil) erhalten. In allen Fällen entstand mehr α - als β -Nucleosid ($\alpha/\beta = 2.6$ –3.5).

Bei Reaktion von 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-uracil (**5**) mit dem Halogenzucker **8** in Gegenwart von Silberperchlorat entstand zunächst das Gemisch der *p*-Nitrobenzoate der anomeren 4-*O*-Äthyl-1-[2-desoxy-ribopyranosyl]-uracile (α, β -**14**). Ein Teil des β -Nucleosids konnte durch fraktionierte Kristallisation rein abgetrennt werden. Die Mutterlaugen ergaben nach säulenchromatographischer Trennung an Aluminiumoxid und Kristallisation neben weiterem β -**14** auch reines α -**14**. Durch Entalkylierung mit Chlorwasserstoff wurden daraus die Uracil-glykosid-*p*-nitrobenzoate α -**12** bzw. β -**12** gewonnen. Eine anschließende Entacylierung führte zu den vorher beschriebenen freien Uracil-glykosiden α -**13** bzw. β -**13**.

Wegen des Fehlens einer 2-Acyloxy-Gruppe im Zuckermolekül war das Auftreten eines α, β -Gemisches bei den hier beschriebenen Nucleosidsynthesen auf Grund der *Tipson-Baker-Regel*^{57,58)} zu erwarten. Die Struktur der papierchromatographisch reinen (s. Tab. 2) freien Nucleoside α -**13** und β -**13** ergibt sich aus den UV- und ORD-Spektren. Die *UV-Absorptionsspektren* (s. Tab. 2) zeigen den für *N*-1-substituierte Uracile (vgl. 1-Methyl-uracil im Versuchsteil) typischen Verlauf. In keinem Falle konnten *N*-3- oder *O*-Glykoside nachgewiesen werden. Bei der *optischen Rotationsdispersion* (vgl. Tab. 2 und Abbild.) zeigt α -**13** einen negativen, β -**13** einen positiven Cotton-Effekt. Wie schon bei zahlreichen anderen anomeren Pyrimidinnucleosiden^{59,60)} wurde auch bei den durch NMR-Spektroskopie strukturell eindeutig gesicherten homologen Thymin-desoxyribopyranosiden¹⁾ diese Regel über das Vorzeichen des Cotton-Effektes gefunden. Da auch bei der Chromatographie völlig analoges Verhalten der anomeren Uracil- und Thymin-desoxyribopyranoside auftrat (β -Verbindung wandert in beiden Fällen schneller), erscheint die getroffene Zuordnung berechtigt. Damit stellen alle in dieser Arbeit beschriebenen 2'-Desoxy-D-ribopyranosyl-uracile (frei, acyliert oder alkylert) Ausnahmen von den Hudsonschen Isorotationsregeln dar. Die β -Verbindung dreht in jedem Falle die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts, die α -Form nach links.

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

58) B. R. Baker in E. W. Westenhalm und C. M. O'Connor, Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of the Purines, S. 120, Verlag Churchill, London 1957.

59) T. L. V. Ulbricht, T. R. Emerson und R. J. Swan, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 1561, und weitere hier zitierte Arbeiten.

60) L. Frič, J. Šmejkal und J. Farkaš, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 75.

Tab. 2. Physikalische Konstanten der 2'-Desoxy-D-ribosepyranosyl-uracile

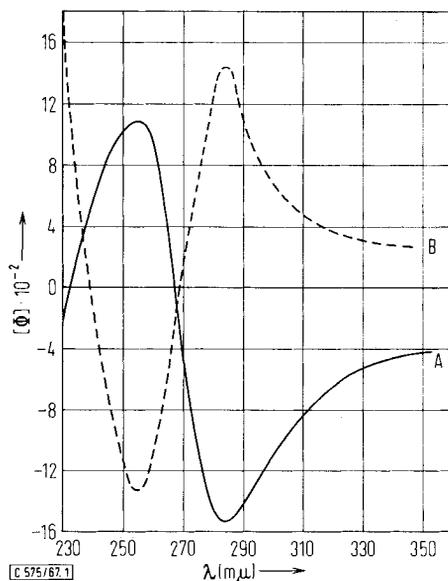
	UV-Absorption			
	in Wasser		in 0.1 n NaOH	
	λ_{\max} (nm)	λ_{\min} (nm)	λ_{\max} (nm)	λ_{\min} (nm)
α -13	213; 261	230	223; 262	242
β -13	213; 261.5	230	222; 262	241

	Papierchromatographie			optische Rotationsdispersion				
	R_F (A) ^{a)}	R_F (B)	R_F (C)	λ_1 ^{b)} (nm)	$[\Phi]_1$ ^{b)}	λ_2 (nm)	$[\Phi]_2$	$a^c)$
α -13	0.29	0.12	0.30	285	-1555	257	+1075	-26
β -13	0.33	0.18	0.42	284	+1440	255	-1330	+28

a) in Klammern Laufmittel, s. Versuchsteil.

b) $[\Phi]_i$ = Molekularrotation beim ersten Extremwert (λ_i); Index 2 gilt entsprechend für den 2. Extremwert.

c) a = Molekularamplitude.



Optische Rotationsdispersion (in Wasser).

A: 1-[2-Desoxy- α -D-ribosepyranosyl]-uracil (α -13)

B: 1-[2-Desoxy- β -D-ribosepyranosyl]-uracil (β -13)

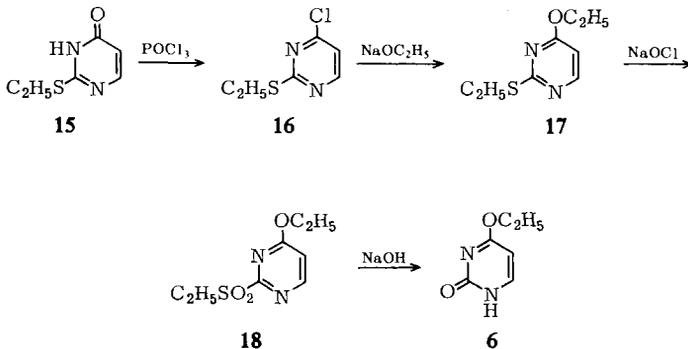
Synthese von 4-O-Äthyl-uracil

Das für die Synthesen eingesetzte 4-O-Äthyl-uracil (**6**) wurde aus 2-S-Äthyl-2-thio-uracil^{61, 62)} (**15**) unter Berücksichtigung der beim 4-O-Äthyl-thymin⁶³⁾ gemachten Erfahrungen dargestellt. Die Verwendung von Phosphoroxchlorid/Dimethylanilin

⁶¹⁾ H. L. Wheeler und H. F. Merriam, Amer. chem. J. **29**, 478 (1903).

⁶²⁾ ^{62a)} M. Cogan, Bull. Soc. chim. France **8**, 128 (1941); ^{62b)} J. Decombe, Ann. Chemie [10] **18**, 81 (1932); ^{62c)} S. M. McElvain und R. L. Clarke, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2657 (1947); ^{62d)} W. Deuschel, Helv. chim. Acta **35**, 1587 (1952).

⁶³⁾ E. Wittenburg, J. prakt. Chem. **33**, 165 (1966).



anstelle des in der Literatur⁶⁴⁾ beschriebenen Phosphorpentachlorids lieferte 4-Chlor-2-äthylmercapto-pyrimidin (**16**) in besserer Ausbeute und größerer Reinheit⁶⁵⁾. Das daraus erhaltene 4-*O*-Äthyl-2-*S*-äthyl-2-thio-uracil⁶⁷⁾ (**17**) wurde mit Natriumhypochlorit unter sorgfältiger Temperatur- und pH-Kontrolle zu 4-Äthoxy-2-äthylsulfon-pyrimidin (**18**) oxydiert. Beim Arbeiten mit Chlorwasser⁶⁷⁾ war die Ausbeute wegen beträchtlicher Hydrolyse zu Uracil deutlich geringer. Auch die Oxydation mit *N*-Chlor-succinimid⁶⁸⁾ brachte im Vergleich hierzu keinen Vorteil (teilweise Hydrolyse, Kernchlorierung an C-5, schwierige Abtrennung vom Succinimid).

Da **18** nicht kristallisierte, mußte es nach Ätherextraktion vom nicht umgesetzten Ausgangsprodukt **17** durch Vakuumdestillation getrennt werden. Wegen des hohen Siedepunktes der Substanz und der geringen thermischen Beständigkeit kam es gelegentlich zu unerwünschten Zersetzungserscheinungen. In der Hoffnung, daß das analoge, bisher noch nicht beschriebene 4-Äthoxy-2-*methylsulfon*-pyrimidin besser zu handhaben sei, führten wir eine ähnliche Synthese von 4-*O*-Äthyl-uracil (**6**), ausgehend vom 2-*S-Methyl*-2-thio-uracil⁶⁹⁾ durch. Leider bietet dieser Weg gegenüber dem zuvor beschriebenen keine Vorteile, da auch das 4-Äthoxy-2-*methylsulfon*-pyrimidin nicht kristallisierte.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Paulsen, Hamburg, bin ich für die Aufnahme der ORD-Spektren sehr zu Dank verpflichtet. Mein Dank gilt ferner Frau E. Fox für technische Mitarbeit. Herrn Prof. Dr. H. Zinner sei für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse sehr herzlich gedankt.

64) H. L. Wheeler und T. B. Johnson, Amer. chem. J. **29**, 492 (1903).

65) Mit PCl_5 besteht die Gefahr der Chlorierung am C-5 des Pyrimidinringes, vgl. l. c.⁶⁶⁾

66) S. J. Childress und R. L. McKee, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4271 (1950).

67) J. M. Sprague und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2252 (1935).

68) E. Wittenburg, Habilitationsschrift, Univ. Rostock 1966.

69) H. W. Barrett, I. Goodman und K. Dittmer, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1753 (1948).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch (Boëtius) ermittelt und sind korrigiert. *Papierchromatographie*: Aufsteigend mit Keilstreifen aus Schleicher-&-Schüll-Papier 2043 b mgl. Laufmittel: A = Butanol/Wasser (86:14); B = Essigester, gesätt. mit 3proz. Essigsäure; C = Essigester/Isopropylalkohol/Wasser (4:1:2, obere Phase); Laufzeit 12–16 Stdn. Ergebnisse s. Tab. 2 und 3. *Dünnschichtchromatographie*: freie Nucleoside auf Cellulosepulver MN 300 (Macherey, Nagel & Co., Düren, Rheinland), Schichtdicke 0.25 mm, Laufmittel C; Untersuchung der Alkyl-uracile (vgl. Tab. 3) mit neutralem Aluminiumoxid (Brockmann; Akt.-St. III) ohne Zusätze in loser Schüttung auf Glasplatten 10 × 20 cm. Laufmittel D = Benzol/Essigester (2:1); E = Benzol/Essigester (1:2); F = Essigester.

Sichtbarmachung erfolgte durch Bestrahlen mit einer UV-Lampe ($\lambda_{\max} \sim 260$ nm).

Tab. 3. R_F -Werte^{a)} von Uracil und seinen Derivaten

Substanz	Lösungsmittel					
	A	B	C	D	E	F
2- <i>S</i> -Äthyl-2-thio-uracil (15)	83	49				
4- <i>O</i> -Äthyl-2- <i>S</i> -äthyl-2-thio-uracil (17)	85					
4-Äthoxy-2-äthylsulfon-pyrimidin (18)	80					
4- <i>O</i> -Äthyl-uracil (6)	72	71				
Uracil (1)	38	27	58			
1-Methyl-uracil (2)	49					
3-Methyl-uracil ^{b)}	60	49				
1.3-Dimethyl-uracil ^{c)}	69			24	53	62
1.4- <i>O</i> -Dimethyl-uracil ^{d)}	64			09	29	33
1-Methyl-4- <i>O</i> -äthyl-uracil ^{e)}	75				43	46

a) R_F -Werte sind mit 100 multipliziert.

b) l. c.⁷⁰⁾.

c) l. c.⁵²⁾.

d) l. c.⁴⁷⁾.

e) l. c.⁷¹⁾.

Die *UV-Absorptionsspektren* wurden mit dem registrierenden Spektralphotometer USP 2 (Akademiewerkstätten Berlin-Adlershof) oder dem Beckman-Spektralphotometer DU 4700 aufgenommen. Die Messung der *optischen Rotationsdispersion* erfolgte mit dem Gerät Cary 60. Konzentration der wäßrigen Lösungen 0.1 mg/ccm. Ergebnisse siehe Tab. 1 bzw. 2.

2-*S*-Äthyl-2-thio-uracil (15): Darstellung aus 88 g (1 Mol) *Essigsäure-äthylester* und 80 g *Ameisensäure-äthylester* analog 2-*S*-Äthyl-2-thio-thymin⁶³⁾ unter Zusatz von 20 g *Natriumhydroxid*. Aus Wasser 34–40 g (22–26%, bez. auf Essigsäure-äthylester) farblose Kristalle. Schmp. 154–156° (Lit.⁶¹⁾: 152–154°).

4-*Chlor*-2-äthylmercapto-pyrimidin (16) wird aus 31.2 g (200 mMol) 15 dargestellt, wie für das homologe 5-Methyl-Derivat⁶³⁾ beschrieben. Ausb. 32.1 g (92%) farbloses Öl, Sdp.₁₈ 130–131°, n_D^{20} 1.5808 (Lit.⁷²⁾: Sdp.₂₄ 135°).

4-*O*-Äthyl-2-*S*-äthyl-2-thio-uracil (17): Aus 16 nach l. c.⁶⁷⁾ mit *Natriumäthylat* in Äthanol. Nach dem Destillieren erhält man ein farbloses Öl in 92proz. Ausb., Sdp.₁₁ 124–125°, n_D^{20} 1.5420 (Lit.⁶⁷⁾: Sdp.₁₁ 123–124°, $n_D^{24.5}$ 1.5405).

⁷⁰⁾ K. Berens und D. Shugar, Acta biochim. polon. 10, 25 (1963).

⁷¹⁾ W. Schmidt-Nickels und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 52, 4511 (1930).

⁷²⁾ H. L. Wheeler und T. B. Johnson, Amer. chem. J. 31, 991 (1904).

4-Äthoxy-2-äthylsulfon-pyrimidin (18): Man setzt 5.52 g (30 mMol) **17** mit *Natriumhypochlorit* unter Schütteln im Eisbad um, wie für das homologe 5-Methyl-Derivat⁶³⁾ beschrieben wurde. Das Öl geht in wenigen Augenblicken in Lösung. Gleichzeitig scheidet sich ein trübes, schweres Öl neu ab. Nach 20 Min. wird festes Natriumthiosulfat zugesetzt und mehrere Male mit Äther (3 mal 30 ccm) ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden nacheinander mit wenig (10 ccm) Wasser, Thiosulfat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach kurzem Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Man erhält 4.2 g (65%) eines zähflüssigen Öles, Sdp._{4.5} 194°, n_D^{25} 1.5213 (Lit.⁶⁷⁾: Sdp.₄ 183 bis 185°, n_D^{25} 1.5225).

4-O-Äthyl-uracil (6)

a) Aus 21.6 g (100 mMol) **18** werden durch Erhitzen mit 10proz. *Natronlauge* gemäß l. c.⁷³⁾ und nach Umkristallisieren aus Wasser 10.6 g (76%; 42% bei Bezug auf **15**) farblose Kristalle vom Schmp. 167–169° erhalten. Die Verbindung ist papierchromatographisch einheitlich (s. Tab. 3). (Lit.⁷³⁾: Schmp. 164–165°).

b) 14.2 g (100 mMol) *2-S-Methyl-2-thio-uracil*⁶⁹⁾ werden mit *Phosphoroxychlorid* und *Dimethylanilin*, wie für **15** beschrieben, umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten und Destillieren erhält man 12.5 g (78%) farbloses Öl, Sdp.₁₂ 112°; n_D^{20} 1.5986 (Lit.⁷⁴⁾: Sdp.₁₈ 122°). Dieses *4-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin*⁷⁵⁾ wird mit *Natriumäthylat* in Äthanol analog **16** zum *4-O-Äthyl-2-S-methyl-2-thio-uracil* umgewandelt. Ausb. 11.6 g (88%) farbloses Öl, Sdp.₁₁ 116°, n_D^{25} 1.5518. Das erhaltene Produkt wird analog **17** in 2 Portionen mit *Natriumhypochlorit* zum *4-Äthoxy-2-methylsulfon-pyrimidin* oxydiert. Nach dem Aufarbeiten erhält man 11.1 g (80%) zähes Öl, Sdp.₄ 182°, das sofort, wie unter a) beschrieben, zu **6** hydrolysiert wird. Ausb. 4.9 g (64%; 35% bei Bezug auf *2-S-Methyl-2-thio-uracil*), Schmp. und Mischschmp. mit dem unter a) hergestellten Produkt 165–167°.

*2,4-Bis-O-trimethylsilyl-uracil*⁴¹⁾ (**3**): 1.12 g (10 mMol) *Uracil (1)* werden mit 6 ccm *Hexamethyldisilazan*⁷⁶⁾ 11 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 150–160° erhitzt. Dabei kommt es zur völligen Auflösung des Uracils unter Ammoniakentwicklung. Nach Abdestillieren des überschüssigen Hexamethyldisilazans i. Vak. nimmt man den öligen Rückstand in wenig absol. Benzol auf, filtriert und dampft erneut unter Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. bei 80° ein. Man erhält 2.46 g (96%) farbloses Öl, Sdp.₁₈ 120–123°.

IR (Nujol): 762, 855, 1260 (Si(CH₃)₃), 1071 (C–O–Si), 1350, 1428, 1575, 1595/cm (aromat. Pyrimidinring).

UV: s. Tab. 1.

C₁₀H₂₀N₂O₂Si₂ (256.5) Ber. C 46.82 H 7.86 N 10.92 Gef. C 46.89 H 8.05 N 10.83

4-O-Äthyl-2-O-trimethylsilyl-uracil (5): 1.40 g (10 mMol) *4-O-Äthyl-uracil (6)* werden, wie bei **3** beschrieben, mit *Hexamethyldisilazan* umgesetzt. Man gewinnt 2.08 g (98%) farbloses Öl, Sdp.₁₇ 115–117°.

IR (Nujol): 760, 854, 1254 (Si(CH₃)₃), 1030, 1065 (C–O–C bzw. C–O–Si), 1333, 1418, 1571, 1581/cm (aromat. Pyrimidinring).

UV: s. Tab. 1.

C₉H₁₆N₂O₂Si (212.3) Ber. C 50.89 H 7.60 N 13.20 Gef. C 50.80 H 7.42 N 13.35

⁷³⁾ J. M. Sprague und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **58**, 423 (1936).

⁷⁴⁾ T. Matsukawa und B. Ohta, J. pharmac. Soc. Japan **69**, 491 (1949); zit. nach C. A. **44**, 3456 (1950).

⁷⁵⁾ J. C. Ambelang und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1934 (1941).

⁷⁶⁾ R. O. Sauer und R. H. Hasek, J. Amer. chem. Soc. **68**, 241 (1946).

1-Methyl-uracil (2)

a) Analog der für 1-Methyl-thymin in l. c.⁴⁵⁾ unter b) angegebenen Vorschrift aus 1.28 g (5 mMol) **3** und *Methyljodid* in Gegenwart von *Silberperchlorat*; Ausb. 0.49 g (78%). Farblose Nadeln, Schmp. 229—232° (Lit.⁴⁶⁾: 232°, papierchromatographisch einheitlich (s. Tab. 3).

UV: λ_{\max} 266 nm, λ_{\min} 232.5 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.61$ (in Wasser); λ_{\max} 265 nm, λ_{\min} 241 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.43$ (in 0.1 n NaOH).

b) 1.28 g (5 mMol) **3** und überschüssiges *Methyljodid* (3.5 g) werden unter Rückfluß erhitzt und aufgearbeitet, wie beim analogen 1-Methyl-thymin¹⁸⁾ beschrieben. Ausb. 0.44 g (70%), identisch (PC, Schmp., Misch-Schmp., UV) mit dem unter a) erhaltenen Produkt.

$C_5H_6N_2O_2$ (126.1) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.21 Gef. C 47.72 H 4.66 N 21.99

1-Acetyl-uracil (2, CH₃CO statt CH₃): 1.28 g (5 mMol) **3** werden in 2 ccm absol. Benzol bei 0° mit 0.395 g (5 mMol) *Acetylchlorid* in 2 ccm absol. Benzol versetzt. Man läßt 10 Stdn. bei 20° stehen, dampft i. Vak. zu einem mit Kristallen durchsetzten Sirup ein, verreibt mit wenig Äther/Methanol (10:1) und filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab. Ausb. 0.41 g (43%), Schmp. 188—190° (Lit.⁵⁵⁾: 190—191°.

1-[2-Desoxy- α -D-ribofuranosyl]-uracil (α -13) und 1-[2-Desoxy- β -D-ribofuranosyl]-uracil (β -13)

a) 2.56 g (10 mMol) **3** werden mit 3.89 g (10 mMol) *1-Chlor-3,4-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranose*^{1,77)} (**7**) in Gegenwart von *Silberperchlorat* nach l. c.¹⁸⁾ umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.68 g (36%) rohes acyliertes α,β -Nucleosid **11**, das ohne weitere Reinigung mit *Natriummethylat* in Methanol wie üblich¹⁸⁾ zum Anomerengemisch der freien Nucleoside α,β -**13** entacyliert wird (595 mg; 26%, bez. auf **3**, frei von Uracil und 2-Desoxyribose). Die Trennung in die reinen Anomeren erfolgt mittels Säulenchromatographie an Cellulose (Nr. 123, Firma Schleicher & Schüll), wie für das Thymin-Homologe¹⁾ beschrieben wurde.

Die Fraktionen 120—162 ergaben nach dem Einengen i. Vak. 170 mg rohes β -**13** (Sirup), daraus mit sehr wenig absol. Äthanol 95 mg (4.2%, bez. auf **3**) reines β -Nucleosid β -**13**. Aus den Fraktionen 180—252 gewinnt man 325 mg rohes α -**13** (Sirup); daraus werden nach Behandeln mit Aktivkohle (in Methanol) und Einengen i. Vak. 256 mg (11%; bez. auf **3**) reines, farbloses, amorphes α -Nucleosid α -**13** erhalten.

b) Bei Verwendung von *Quecksilber(II)-oxid* und *Quecksilber(II)-bromid*¹⁸⁾ anstelle von Silberperchlorat beträgt bei analogem Arbeiten die Ausb. an rohem acyliertem α,β -Nucleosid **11** 78%. Nach Entacylierung und Säulenchromatographie gewinnt man 24% (bez. auf **3**) α -**13** und 7% (bez. auf **3**) β -**13**.

c) 2.56 g (10 mMol) *Bis-trimethylsilyl-uracil 3* und 4.51 g (10 mMol) *1-Chlor-3,4-bis-O-[p-nitro-benzoyl]-2-desoxy-D-ribofuranose*¹⁾ (**8**) ergeben in Gegenwart von *Quecksilberbromid* und *Quecksilberoxid* nach der früher¹⁸⁾ beschriebenen Methode 4.22 g (80%) rohes anomeres acyliertes Nucleosid α,β -**12**, das wie unter a) sofort zum Anomerengemisch der freien Nucleoside α,β -**13** entacyliert wird. Ausb. 1.69 g (74%, bez. auf **3**), frei von Uracil und 2-Desoxyribose.

1.0 g des erhaltenen α,β -**13** werden durch Säulenchromatographie¹⁾ an Cellulose aufgetrennt. Die Fraktionen 105—142 ergeben 134 mg rohes β -**13**, aus wenig absol. Äthanol 110 mg (8%, bez. auf **3**) reines β -Nucleosid β -**13** (identisch mit dem unter a) bzw. b) beschriebenen Produkt). Aus den Fraktionen 156—225 erhält man 480 mg rohes α -**13** als Sirup. Nach Behandeln mit Aktivkohle in Methanol und erneutem Eindampfen i. Vak. beträgt die Ausb. an reinem, amorphem α -Nucleosid α -**13** 380 mg (28%, bez. auf **3**); identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

⁷⁷⁾ H. Zinner und E. Wittenburg, Chem. Ber. **94**, 2072 (1961).

α -Form (α -13): Farbloses, amorphes Pulver, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. $[\alpha]_D^{25}$: -43.9° ($c = 1.84$, in Wasser). Weitere physikalische Daten (UV, ORD, Papierchromatographie) s. Tab. 2 und Abbild.

$C_9H_{12}N_2O_5$ (228.2) Ber. C 47.37 H 5.30 N 12.28 Gef. C 47.36 H 5.49 N 11.96

β -Form (β -13): Farblose Kristalle, Schmp. $200-202^\circ$; $[\alpha]_D^{25}$: $+28.6^\circ$ ($c = 2.52$, in Wasser). Weitere physikalische Daten (UV, ORD, Papierchromatographie) s. Tab. 2 und Abbild.

$C_9H_{12}N_2O_5$ (228.2) Ber. C 47.37 H 5.30 N 12.28 Gef. C 47.69 H 5.49 N 12.41

4-O-Äthyl-1-[3.4-bis-O-(p-nitro-benzoyl)-2-desoxy- β -D-ribosepyranosyl]-uracil (β -14): 2.13 g (10 mMol) **4-O-Äthyl-2-O-trimethylsilyl-uracil (5)** werden mit 4.51 g (10 mMol) **8**¹⁾ in Gegenwart von Silberperchlorat nach der früher beschriebenen Methodik¹⁸⁾ umgesetzt und aufgearbeitet. Das erhaltene rohe acylierte α, β -Nucleosid **14** wird in 30 ccm absol. Benzol gelöst. Die nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemp. ausgeschiedenen Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert. Man gewinnt 895 mg (16%, bez. auf **5**) DC-reines β -14. Säulenchromatographische Trennung der Mutterlaugen (s. bei α -14) liefert weitere 151 mg reines β -14 (Gesamtausb. 19%, bez. auf **5**), Blättchen, Schmp. $251-253^\circ$. $[\alpha]_D^{25}$: $+38.8^\circ$ ($c = 2.00$, in Chloroform); $+14.5^\circ$ ($c = 1.36$, in Pyridin). Dünnschichtchromatographie (neutrales Aluminiumoxid, Akt.-St. III) mit Benzol/Essigester (2:1): R_F 0.52.

$C_{25}H_{22}N_4O_{11}$ (554.5) Ber. C 54.15 H 4.00 N 10.10 Gef. C 54.43 H 4.23 N 9.99

Eine kleine Probe β -14 ergab nach Entacylierung ($NaOCH_3$) und Entalkylierung (Wofatit KPS, H^+) reines β -13 (Papierchromatographie).

4-O-Äthyl-1-[3.4-bis-O-(p-nitro-benzoyl)-2-desoxy- α -D-ribosepyranosyl]-uracil (α -14): Nach Abtrennung des kristallisierten β -14 (s. o.) ergeben die Mutterlaugen auf Zusatz von Äther/Petroläther 3.02 g (55%) rohes α, β -14 als amorphes Pulver. 1.0 g dieses Gemisches wird durch Säulenchromatographie an 150 g Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. III) wie üblich¹⁸⁾ mit Benzol (400 ccm), Benzol/Essigester (4:1; 1000 ccm), Benzol/Essigester (2:1; 900 ccm) und Benzol/Essigester (1:1, 300 ccm) getrennt. Aus den Fraktionen (je 10 ccm) 101–140 gewinnt man nach Eindampfen und Umkristallisieren 50 mg (2.7%, bez. auf **5**) DC-reines β -14 (vgl. o.). Die Fraktionen 155–255 ergeben nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Benzol/Äther DC-reines α -14. Ausb. 206 mg (11%, bez. auf eingesetztes **5**), Nadeln, Schmp. $135-138^\circ$ zu einem zähen Sirup. $[\alpha]_D^{25}$: -217.5° ($c = 1.71$, in Chloroform); -130.0° ($c = 2.34$, in Pyridin). Dünnschichtchromatographie (neutrales Aluminiumoxid, Akt.-St. III): R_F mit Benzol/Essigester (2:1) 0.17.

$C_{25}H_{22}N_4O_{11}$ (554.5) Ber. C 54.15 H 4.00 N 10.10 Gef. C 54.44 H 4.43 N 10.02

Entacylierung und nachfolgende Entalkylierung (s. o.) führt zu reinem α -13 (Papierchromatographie).

1-[3.4-Bis-O-(p-nitro-benzoyl)-2-desoxy- α -D-ribosepyranosyl]-uracil (α -12): 227 mg (0.5 mMol) α -14 werden in 30 ccm absol. Chloroform, gesätt. mit getrocknetem Chlorwasserstoff, 24 Std. bei Raumtemp. aufbewahrt, eingedampft und zweimal mit Benzol kodestilliert. Ausb. 160 mg (75%) amorphes Pulver. $[\alpha]_D^{25}$: -167.8° ($c = 1.21$, in Pyridin).

$C_{23}H_{18}N_4O_{11}$ (526.4) Ber. N 10.64 Gef. N 10.43

Entacylierung führt zu reinem α -13 (Papierchromatographie).

1-[3.4-Bis-O-(p-nitro-benzoyl)-2-desoxy- β -D-ribosepyranosyl]-uracil (β -12): 227 mg (0.5 mMol) β -14 werden, wie zuvor bei α -12 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 186 mg (87%) amorphes Pulver. $[\alpha]_D^{25}$: $+12.2^\circ$ ($c = 1.26$, in Pyridin).

$C_{23}H_{18}N_4O_{11}$ (526.4) Ber. N 10.64 Gef. N 10.29

Entacylierung ($NaOCH_3$) führt zu reinem β -13 (Papierchromatographie).

[575/67]