

NUCLEOSIDE

UND VERWANDTE VERBINDUNGEN. VII.*

ALKYLIERUNG UND GLYKOSIDIERUNG

DER SILYL-DERIVATE 6-SUBSTITUIERTER URACILE**

E. WITTENBURG

*Forschungsgruppe Pflanzenphysiologie und Biochemie der Sektion Biologie,
Universität Rostock, DDR*

Eingegangen am 17. Juni 1970

Beschrieben wird die Synthese von 5-Brom-6-methyluracil (*Ic*) und 5-Jod-6-methyl-uracil (*Id*), 6-Methyl-uracil (*Ia*), 5,6-Dimethyl-uracil (*Ib*), Uracile *Ic*, *Id*, Orotsäure (*Ie*), Orotsäureester (*If*, *Ig*), Barbitursäure (*Ih*) und Chinazolindion-(2,4) (*III*) bilden mit Hexamethyldisilazan nahezu quantitativ die entsprechenden Silyl-Derivate *Ila*–*Ili* bzw. *IV*, deren Struktur durch UV- und IR-Spektren geklärt wird. *Ila*, *Ilb* und *IV* reagieren leicht und in hoher Ausbeute mit Methyljodid zu den 1-Methyl-Derivaten *Va*, *Vb*, bzw. *IX*. Die Glykosidierung der Silyl-Derivate mit Acetobromglucose oder Benzochlorribofuranose führt bei *Ib* und *III* fast ausschließlich zu N¹-Glykosiden; bei Uracil *Ia* werden im Unterschied zur Methylierung hauptsächlich N³-Glykoside gebildet, daneben sind N¹-Glykoside und N^{1,3}-Diglykoside in beträchtlichen Mengen nachweisbar. Die übrigen Silyl-Derivate *Ilc*–*Ili* reagieren unter den angeführten Bedingungen weder mit Methyljodid noch mit Halogenzuckern.

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß Uracil^{1,2} und seine 5-substituierten Derivate wie Thymin³, 5-Fluor-uracil^{2,4}, 5-Chlor-uracil^{2,4}, 5-Brom-uracil^{2,4}, 5-Jod-uracil^{2,4}, 5-Hydroxymethyl-uracil^{2,5} leicht in Di-O-silyl-Verbindungen umgewandelt werden können, die wiederum leicht und in hoher Ausbeute mit Halogenzuckern zu den entsprechenden N¹-Glykosiden reagieren². N³- und O-Glykoside sowie N^{1,3}-Diglykoside waren hierbei in keinem Falle nachweisbar. Von verschiedenen untersuchten Methoden für die Umsetzung der Silyloxy-pyrimidin-Derivate mit Halogenzuckern bewährte sich besonders das Arbeiten in wasserfreien Lösungsmitteln bei Gegenwart von Quecksilber(II)-Verbindungen^{1,3}. Dieses Verfahren erwies sich wegen der durchweg höheren Ausbeute und der geringeren Zahl an Reaktionsschritten den klassischen Verfahren der Pyrimidin-nucleosid-Synthese – Hilbert-Johnson-Methode^{6,7} und

* VI. Mitteilung: Chem. Ber. 101, 2132 (1968).

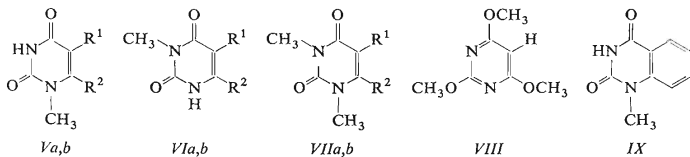
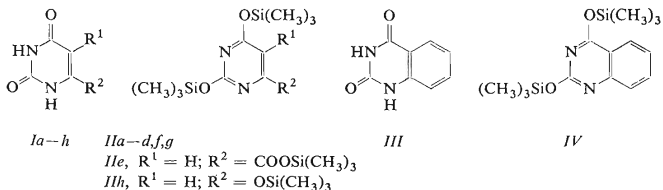
** Teilweise vorgetragen auf dem 1st Symposium on the Chemistry of Nucleic Components, Schloß Liblice 1969.

Quecksilberverfahren⁶ – überlegen. In der vorliegenden Arbeit soll nun über unsere Erfahrungen bei der Anwendung der genannten Silyl-Methode auf 6-substituierte Uracile berichtet werden.

SILYLIERUNG UND ALKYLIERUNG 6-SUBSTITUIERTER URACILE

Die für unsere Versuche erforderlichen Silyloxy-pyrimidin-Derivate *IIa–IIh* bzw. *IV* wurden nach einem schon beschriebenen allgemeinen Verfahren^{1,3} aus den entsprechenden Uracil-Derivaten *Ia–Ih* bzw. *III* und Hexamethyldisilazan, teilweise in Gegenwart von absolutem Dimethylformamid, dargestellt. Im einzelnen wurden folgende Uracil-Derivate silyliert: 6-Methyl-uracil (*Ia*), 5,6-Dimethyl-uracil (*Ib*), 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolidion-(2,4) (*III*), 5-Brom-6-methyl-uracil (*Ic*), 5-Jod-6-methyl-uracil (*Id*), Orotsäure (*Ie*), Orotsäuremethylester (*If*), Orotsäure-n-butylester (*Ig*) und Barbitursäure (*Ih*). Die Reaktion verlief in allen Fällen nahezu quantitativ, die gebildeten Silyl-Verbindungen *IIa–IIh* bzw. *IV* wurden rein erhalten und können direkt für weitere Reaktionen verwendet werden.

Die Silylierung von Chinazolidion *III* und Barbitursäure *Ih* zu *IV* (Lit.^{8,9}) bzw. *IIh* (Lit.¹⁰) wurde auch mit Trimethylchlorsilan-Triäthylamin erfolgreich durchgeführt. Die Silyl-Derivate *IIa* und *IIb* (aus *Ia* bzw. *Ib*) wurden kürzlich von Winkley und Robins⁹ für weitere Reaktionen verwendet. Angaben über Reinheit, physikalische Konstanten und Struktur werden jedoch hier nicht gemacht.



Für die Formeln *I*, *II*, *V–VII* gilt, wenn nicht anders angegeben:

<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h</i>
$R^1 = H$	CH_3	Br	J	H	H	H	H
$R^2 = \text{CH}_3$	CH_3	CH_3	CH_3	COOH	COOCH_3	$\text{COO-n-C}_4\text{H}_9$	OH

Die Struktur der Silyl-Verbindungen *Ila–Iih* bzw. *IV* ergab sich auf Grund der UV- und IR-Spektren. In allen Fällen stimmt das gemessene UV-Spektrum* recht gut mit dem für eine O^{2,4}-Disubstitution erwarteten Spektrum überein (vgl. Tab. I), dagegen bestehen deutliche Unterschiede im Vergleich zu N^{1,3}- oder N,O-disubstituierten Verbindungen¹¹.

O-Alkyl-substituierte Uracile zeigen allgemein fast identische UV-Spektren wie die entsprechenden O-Silyl-Verbindungen². Mit Ausnahme von Barbitursäure¹¹ sind jedoch UV-Spektren der O-Alkyl-Analoga zu den in dieser Arbeit beschriebenen Silyl-Verbindungen unseres Wissens in der Literatur bisher nicht beschrieben. Spektrale Daten für N^{1,3}-dialkylierte Uracile sind teilweise bekannt, so bei Barbitursäure¹¹ und Orotsäure¹². Die erforderlichen Daten für die Absorptionsmaxima der verschiedenen Strukturen können aber näherungsweise aus den recht gut untersuchten homologen Verbindungen des Uracils und seiner 5-substituierten Derivate^{2,13} berechnet werden. So zeigen Uracil-Derivate bei Substitution mit einer Methylgruppe am C₍₆₎ eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 0,5 bis 1 nm. Die in Tabelle I angegebenen berechneten Werte für λ_{\max} wurden auf dieser Grundlage ermittelt.

TABELLE I

UV-Spektroskopische Daten der Silyl-uracil-Derivate in Di-n-butyläther

Ausgangs- pyrimidin	Silylver- bindung	Gemessen	Berechnet	$\frac{E_{250}}{E_{260}}$	$\frac{E_{280}}{E_{260}}$
		λ_{\max} nm	λ_{\max} nm		
<i>Ia</i>	<i>Ila</i>	257	258	0,69	0,06
<i>Ib</i>	<i>Ilb</i>	264,5	266	0,55	0,41
<i>Ic</i>	<i>Ilc</i>	271,5	274,5	0,53	1,05
<i>Id</i>	<i>Ild</i>	273,5	279	0,60	1,30
<i>Ie</i>	<i>Ile</i>	287	285	0,73	2,31
<i>If</i>	<i>Ilf</i>	284	285	0,57	2,26
<i>Ig</i>	<i>Ilg</i>	284	285	0,45	2,58
<i>Ih</i>	<i>Iih</i>	249 ^a	—	6,9	0,12
<i>III</i>	<i>IV</i>	309	307	7,75	1,62

^a Die analoge 2,4,6-Tri-O-methyl-barbitursäure (*VIII*) zeigt ein fast identisches UV-Spektrum (in Wasser)¹¹: λ_{\max} 248 nm, $E_{250}/E_{260} = 6,0$.

* Die quantitative Bestimmung der molaren Extinktionskoeffizienten ϵ ist wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Silyloxy-Verbindungen recht schwierig; die Lage der Extremwerte läßt sich aber recht genau ermitteln, da in den verwendeten Lösungsmitteln das Hydrolyseprodukt infolge Unlöslichkeit keine Überlagerung bewirkt.

Die IR-Spektren bestätigen ebenfalls das Vorliegen einer O^{2,4}-Disubstitution bei den Silyl-uracil-Derivaten *Iia*–*Iih* bzw. *IV*. In allen Fällen zeigt der Kurvenverlauf große Ähnlichkeit mit dem Spektrum des 2,4-Bis-trimethylsilyl-thymins, für das die Struktur eindeutig bewiesen wurde¹⁴. Man findet in allen Silyl-Verbindungen die typischen Banden der Si(CH₃)₃-Gruppierung bei 760, 855 und 1255 cm⁻¹, ferner eine sehr intensive Bande bei ca. 1050 cm⁻¹ (C—O—Si-Valenzschwingung) sowie die vier typischen Ringschwingungen des aromatischen Pyrimidinring-Systems¹⁴. In einigen Fällen fallen die beiden letzten Banden zu einer breiteren zusammen. Oberhalb 1630 cm⁻¹ treten mit Ausnahme der Orotsäure-Derivate (C=O der 6-Carboxylatgruppe) keine Banden mehr auf, d.h. es fehlen die sehr starken und scharfen Banden der C=O-Valenzschwingung, die beim Vorliegen nichtaromatischer Ketostrukturen der Pyrimidinderivate auftreten müßten.

Das unterschiedliche Verhalten der Silyl-uracil-Derivate bei Umsetzung mit Alkyl- oder Glykosylhalogeniden (s. u.) ist also nicht auf unterschiedliche Bindungsorte der Silylreste bei den Silyl-uracil-Derivaten zurückzuführen.

In früheren Arbeiten^{3,14,15} konnte gezeigt werden, daß Thymin und Uracil über ihre Silyl-Derivate mit Methyljodid direkt und in hoher Ausbeute zu N¹-Methyl-Derivaten umgesetzt werden können. Dieses Verfahren erwies sich hinsichtlich der Ausbeute, der Einfachheit und Schnelligkeit der Synthese allen anderen Methoden überlegen. Inzwischen wurde das Verfahren auch auf andere 5-substituierte Uracile ausgedehnt¹⁶. Wegen der Bedeutung der N¹-Methyl-Derivate als Vergleichssubstanzen bei Nucleosidsynthesen untersuchten wir zunächst die Alkylierung der zuvor beschriebenen Silyl-Derivate *Iia*–*Iih* bzw. *IV*.

TABELLE II

R_F-Werte mit 100 multipliziert von Uracil-Derivaten

Substanz	Papier		Dünnschicht		
	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅
<i>Ia</i>	47	32	01	02	04
<i>Va</i>	48	39	02	04	12
<i>VIa</i>	74	63	23	37	54
<i>VIIa</i>	72	72	59	72	78
<i>X</i>	64	34	—	—	—
<i>Id</i>	64	42	—	—	—
<i>Ib</i>	58	52	—	02	02
<i>Vb</i>	59	56	—	08	10
<i>VIb</i>	—	80	—	—	—
<i>III</i>	65	57	—	32	34
<i>IX</i>	—	64	—	19	44

Die direkte Methylierung von Uracil, 6-Methyl-uracil und ähnlichen Verbindungen mit Methyljodid, Dimethylsulfat oder Diazomethan in wäßrigem oder alkalischem Medium verläuft in der Regel unspezifisch mit $N^{1,3}$ -Dimethyl-Derivaten als Hauptprodukt¹⁷. Michajlopulo und Mitarbeiter¹⁸ erhielten durch Reaktion von Methyljodid mit dem Kaliumsalz des 6-Methyl-uracils in Xylol neben 1,6-Dimethyl-uracil (*Va*) als Hauptprodukt auch das N^3 -Methyl-(*Vla*) und $N^{1,3}$ -Dimethyl-Derivat (*VIIa*).

Die Silyl-Derivate von 6-Methyl-uracil (*IIa*), 5,6-Dimethyl-uracil (*IIb*) und Chinazolindion-(2,4) (*IV*) ergeben erwartungsgemäß die entsprechenden N^1 -Methyl-uracil-Derivate *Va*, *Vb* bzw. *IX* in hoher Ausbeute (> 85%). Andere methylierte Produkte wurden teilweise in geringer Menge (1–2%) gebildet. Durch quantitative papierchromatographische Untersuchungen (s. a. Tab. II) der Mutterlaugen konnten als Nebenprodukte nachgewiesen werden: bei 6-Methyl-uracil das $N^{1,3}$ -Dimethyl-Derivat *VIIa*, jedoch kein N^3 -Methyl-Derivat *Vla*; bei 5,6-Dimethyl-uracil das N^3 -Methyl-Derivat *VIIb*, jedoch kein dimethyliertes Produkt *VIIb*. Bei Chinazolindion-(2,4) war das 1-Methyl-Derivat *IX* einzig nachweisbares Produkt. Die Struktur dieser Verbindungen ergab sich eindeutig auf Grund der UV-Spektren (vgl. Abb. 1–3).

Die N^1 -Methyl-Derivate *Va* bzw. *Vb* von 6-Methyl-uracil und 5,6-Dimethyl-uracil zeigen in Übereinstimmung mit den entsprechenden Methyl-Derivaten von

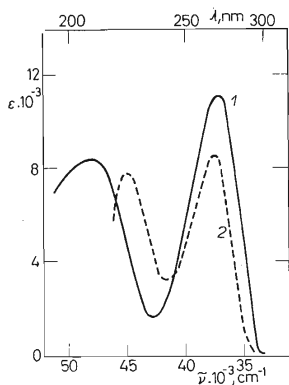


Abb. 1

UV-Spektrum von 1,6-Dimethyl-uracil (*Va*)
1 in Wasser, 2 in 0,1M-NaOH.

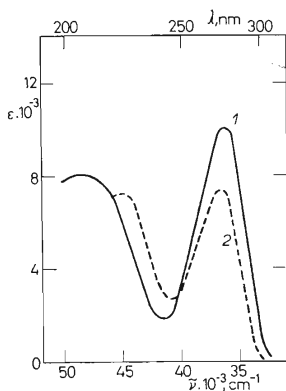


Abb. 2

UV-Spektrum von 1,5,6-Trimethyl-uracil (*Vb*)
1 in Wasser, 2 in 0,1M-NaOH.

Uracil und Thymin¹³ im alkalischen Medium eine hypsochrome Verschiebung des Maximums von 2–3 nm unter Abnahme des molaren Extinktionskoeffizienten verbunden mit einer bathochromen Verschiebung des Minimums um 5–8 nm bei Vergleich mit den neutralen Spektren. Die N³-Methyl-Derivate dagegen sind im alkalischen Medium gekennzeichnet durch die starke bathochrome Verschiebung des Maximums um ca. 20 nm unter gleichzeitiger Zunahme des molaren Extinktionskoeffizienten, während die N^{1,3}-Dimethyl-Derivate im neutralen und alkalischen Medium ein unverändertes UV-Spektrum aufweisen. Bei den Derivaten des Chinazolindion-(2,4) ist das charakteristische Maximum im Vergleich zu den einfachen Uracil-Derivaten um ca. 50 nm bathochrom verschoben. Bei Substitution am Stickstoff verhalten sich die Derivate analog den entsprechenden Uracil-Derivaten. So zeigt das N¹-Methyl-chinazolindion-(2,4) (IX) beim Übergang vom Neutralen zum Alkalischen ein nahezu unverändertes Maximum bei 314–315 nm unter gleichzeitiger bathochromer Verschiebung des Minimums. (Unterschied zu den N^{1,3}-Di-alkyl-chinazolindionen). Bei N³-alkyl-substituierten Chinazolindionen* dagegen erfolgt starke bathochrome Verschiebung des Maximums auf 339,5 nm unter gleichzeitiger Zunahme des molaren Extinktionskoeffizienten; charakteristisch ist ferner beim Übergang vom Neutralen zum Alkalischen die Umwandlung einer Schulter bei ca. 242 nm zu einem deutlichen zweiten Maximum bei ca. 268 nm¹⁹.

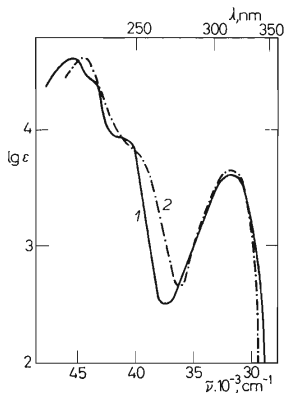


ABB. 3

UV-Spektrum von 1-Methyl-chinazolindion-(2,4) (IX)

1 In Wasser, 2 in 0,1M-NaOH.

* Die Ergebnisse wurden erhalten mit N³-Isopropyl-chinazolindion und N³-Isobutyl-chinazolindion. Für die Überlassung der Substanzen danke ich Dr. A. Zeidler, BASF-Hauptlaboratorium, Ludwigshafen, sehr herzlich.

Bei der Umsetzung der Silyl-Derivate *Iie*, *Iif* und *Iig* mit Methyljodid erfolgt nur sehr unvollständige Reaktion. Nach dem Aufarbeiten erhält man hauptsächlich die freien Basen *Ie*, *If* bzw. *Ig*. N¹-Methyl-Derivate waren nur in Spuren in der Mutterlauge nach papierchromatographischer Trennung und Aufnahme des UV-Spektrums nachweisbar. Analog verhält sich die Silylverbindung *Iih*. Bei 5-Brom-6-methyl-uracil und 5-Jod-6-methyl-uracil gelang die Darstellung von N¹-Methyl-Derivaten mit Hilfe der Silyloxy-pyrimidine nicht.

GLYKOSIDIERUNG 6-SUBSTITUIERTER URACILE

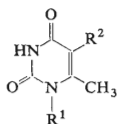
Aus theoretischen Gründen und wegen der möglichen biologischen Bedeutung wurde in letzter Zeit das Interesse an Glykosiden 6-substituierter Uracile stimuliert. So berichteten Pozsár und Matolcsy^{20,21} kürzlich über Cytokininaktivität und Steigerung der Biosynthese von Nucleinsäuren durch 6-Methyl-uracil. Verschiedene N³-alkylierte Chinazolindione-(2,4) besitzen bemerkenswerte Herbicidwirkung²². 6-Methyl-uridin und N¹-Ribofuranosyl-chinazolindion-(2,4) zeigen virushemmende Eigenschaften gegen den Herpes-simplex-Virus²³. 6-Methyl-uridin und 5,6-Dimethyluridin hemmen das Wachstum von *Escherichia coli*²⁴. Darüber hinaus weisen 6-Methyl-uridin und 5,6-Dimethyl-uridin im Vergleich zu den Uracil- und Thymin-Glykosiden einen anderen Verlauf der ORD-Kurven (negativer Cotton-Effekt) auf²⁵, was auf das Vorliegen einer *syn*-Konformation von Zucker- und Basenring im Gegensatz zu der sonst üblichen *anti*-Konformation zurückgeführt wird²⁶.

Wir untersuchten daher die Synthese der Glucopyranoside bzw. Ribofuranoside von 6-Methyl-uracil, 5,6-Dimethyl-uracil und Chinazolindion-(2,4), indem wir die Silyl-Derivate *Iia*, *Iib* bzw. *IV* der genannten 6-substituierten Uracile mit den entsprechenden Halogenzuckern – α -Acetobromglucose bzw. Benzochlorribofuranose – in wasserfreien Lösungsmitteln bei Gegenwart von Quecksilbersalzen, der bisher besten Methode zur Darstellung von Pyrimidin-Nucleosiden^{2,3}, zur Umsetzung brachten.

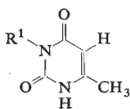
Über Versuche zur direkten Synthese von N¹-Glykosyl-Derivaten 6-substituierter Uracile wurde in der Literatur wiederholt berichtet. Newmark und Goodman²⁷ erhielten bei Reaktion von 6-Methyl-2,4-diäthoxy-pyrimidin mit Acetobromglucose nach dem klassischen Hilbert-Johnson-Verfahren nur die anomeren O²-Glucosyl-Derivate des 6-Methyl-uracils. Bei einer erneuten Untersuchung dieser Reaktion durch Prystaš und Šorm²⁵ wurde dieses Ergebnis bestätigt. Bei Verwendung von 6-Methyl-2,4-dimethoxy-pyrimidin²⁵ anstelle von 6-Methyl-2,4-diäthoxy-pyrimidin war jedoch das Ergebnis vom verwendeten Halogenzucker abhängig. Mit Benzochlorribose erfolgte hauptsächlich Glykosidierung zum N^{1,3}-Diribosyl-Derivat, daneben wurden das N¹-Ribosid und Spuren an N³-Ribosid nachgewiesen. Mit Acetobromglucose entstand dagegen als Hauptprodukt 1,3,6-Trimethyl-uracil, ferner ein N¹-methyliertes N³-Glucosid. Diese Versuche zeigen die starke Abhängigkeit des Reaktionsproduktes von den Reaktionsbedingungen und den sterischen Verhältnissen. Nach Fox und Mitarbeitern²⁸ führt die Anwendung des Quecksilberverfahrens auf die Glykosidierung von 6-Methyl-uracil ebenfalls zum O²-Glykosyl-Derivat. Prystaš und Šorm²⁵ erhielten dagegen kürzlich mit dem gleichen Verfahren, jedoch unter Verwendung eines polaren Lösungsmittels, mit Benzochlorribofuranose 72% blockiertes 6-Methyl-uracil-N³-ribosid und 13% benzoilyliertes N¹-Ribosid.

Nachdem die Vorteile der Silylmethode bei der Synthese einer großen Zahl von Pyrimidin-Nucleosiden^{1-3,29} nachgewiesen waren, fand dieses Verfahren vor kurzem auch Anwendung auf die Synthese 6-substituierter Uracil-Glykoside. So wurde das Silyl-Derivat von 6-Methylcytosin zum 6-Methyl-cytidin glykosyliert und anschließend zum 6-Methyl-uridin desaminiert⁹. Die direkte Glykosidierung des Silyl-Derivates von 6-Methyl-uracil führte nur zum N³-Ribosid; N¹-Ribosid konnte nicht nachgewiesen werden⁹. Nach Prystaš und Šorm²⁵ beträgt das Verhältnis der blockierten 6-Methyl-uracil-riboside N¹ : N³ : N^{1,3} = 1 : 3 : 8. Mit Hilfe der Silylmethode wurde inzwischen auch das N¹-Ribosid von 5,6-Dimethyl-uracil^{9,25} als einziges Reaktionsprodukt in relativ geringer Ausbeute erhalten. 5,6-Dimethyl-uridin wurde darüber hinaus nach dem Hilbert-Johnson-Verfahren und der Quecksilbermethode dargestellt²⁵. Über die Synthese von Chinazolindion-(2,4)-N¹-ribosid wurde vor kurzem durch Stout und Robins³⁰ berichtet.

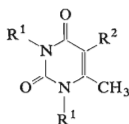
Bei unseren Versuchen nach der Silyl-Methode (Erhitzen der Silyl-pyrimidine mit dem Halogenzucker in Gegenwart von Quecksilbersalzen^{1,3}) reagiert *IV* sowohl mit Acetobromglucose als auch mit Benzochlorribose in guter Ausbeute ausschließlich zum entsprechenden acylierten N¹-Glykosid *XV_k* bzw. *XV_m*. Durch Entacylierung erhält man daraus 1-(β-D-Glucopyranosyl)-chinazolindion-(2,4) (*XVI*) bzw. 1-(β-D-Ribofuranosyl)-chinazolindion-(2,4) (*XVn*). *I**b*** ergibt analog die acylierten N¹-Glykosyl-5,6-dimethyl-uracile *XI_k* bzw. *XI_m*, aus denen durch Entacylierung die entsprechenden freien Nucleoside 1-(β-D-Glucopyranosyl)-5,6-dimethyl-uracil (*XII*) bzw. 1-(β-D-Ribofuranosyl)-5,6-dimethyl-uracil (*XIn*) erhalten werden. Daneben lassen sich in den Mutterlaugen nach Entacylierung sehr geringe Mengen N^{1,3}-Diglykoside nachweisen (*XIV_k* bzw. *XIV_n*). N³-Glykoside des 5,6-Dimethyl-uracils konnten nicht nachgewiesen werden. Damit verläuft die Glykosidierung der Silyl-Derivate von Chinazolindion-(2,4) und 5,6-Dimethyluracil im wesentlichen analog der Methylierung (s. o.).



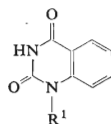
X_k-n, R² = H
XI_k-n, R² = CH₃



XII_k-n



XIII_k-n, R² = H
XIV_k-n, R² = CH₃



XV_k-n

In den Formeln *X*–*XV* gilt für R¹: *k* Tetraacetyl-D-glucopyranosyl, *l* D-Glucopyranosyl, *m* Tribenzoyl-D-ribofuranosyl, *n* D-Ribofuranosyl.

Deutliche Unterschiede im Vergleich zur Methylierung sind jedoch bei der Umsetzung des Silyl-Derivates *I**a*** (aus 6-Methyluracil) mit Halogenzuckern festzustellen. Während bei der Reaktion mit Methyljodid das N¹-Methyl-Derivat *V_a* als Hauptprodukt (> 85%) neben geringen Mengen (1–2%) N^{1,3}-Dimethyl-Derivat *VII_a* (N³-Methyl-Derivat *VI_a* wurde nicht nachgewiesen) auftrat, erhält man mit Aceto-

bromglucose ein Gemisch der acetylierten N^1 -, N^3 - und $N^1,3$ -Glucoside (Xk , $XIIIk$ und $XIIIk$). Durch Entacetylierung werden daraus die freien Nucleoside XI , $XIII$ bzw. $XIII$ gewonnen. Das Hauptprodukt ist das 3-(β -D-Glucopyranosyl)-6-methyl-uracil ($XIII$), gefolgt vom 1-(β -D-Glucopyranosyl)-6-methyluracil (XI). Das Molverhältnis der drei Nucleoside $XI : XIII : XIII$ beträgt 4 : 5 : 1. Ähnliche Ergebnisse werden bei der Umsetzung von Iia mit Benzochlorribose erhalten. Auch hier überwiegt das N^3 -Ribosid $XIIIn$. Fast gleich groß ist die Menge an $N^1,3$ -Diribosid $XIIIIn$, während das N^1 -Ribosid des 6-Methyl-uracils (Xn) mit weniger als 5% gebildet wird (Molverhältnis $Xn : XIIIn : XIIIIn = 2 : 5 : 4$).

Die Struktur der hier genannten N-Glykoside ergab sich auf Grund der UV-Absorptionsspektren durch Vergleich mit den entsprechenden Methyl-Derivaten. O-Glykoside konnten in keinem Falle nachgewiesen werden. Die β -Konfiguration am anomeren Zentrum $C_{(1)}$, der Glykoside folgt aus der Tipson-Baker-Regel^{31,32}, deren Gültigkeit bei der Umsetzung von Silyl-pyrimidinen mit Halogenzuckern früher^{2,3} nachgewiesen wurde.

Bei den anderen in dieser Arbeit beschriebenen Silyl-Derivaten $Iic - IIIc$ von 6-substituierten Uracilen (Orotsäure und ihre Ester, Barbitursäure, 5-Brom-6-methyluracil und 5-Jod-6-methyluracil) erfolgte mit Halogenzuckern unter den genannten Bedingungen praktisch keinerlei Umsetzung. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß auch mit der klassischen Hilbert-Johnson-Methode bei diesen 6-substituierten Uracilen keine direkte Nucleosidsynthese gelang, so bei Barbitursäure²⁷ und Orotsäure³³. Nach dem Quecksilberverfahren gelang lediglich die Synthese von Orotidin neben dem stark dominierenden N^3 -Ribofuranosyl Derivat der Orotsäure³⁴.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß bei der Umsetzung von Halogenzuckern mit Silyloxy-pyrimidinen der Verlauf der Reaktion sowie die Art und das Mengenverhältnis der erhaltenen Reaktionsprodukte abhängig sind von der Art und Stellung der Substituenten in 5- und 6-Stellung am Pyrimidinring und der gegenseitigen sterischen Beeinflussung der Reaktionspartner.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius, Fa. F. Künster Nachf., DDR-80 Dresden, bestimmt und sind korrigiert.

Methoden

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem registrierenden Spektralphotometer Unicam SP. 800 in 10 mm Quarzküvetten ermittelt. Die Messung der IR-Spektren wurde mit dem Beckman Spektralphotometer Modell IR 4 vorgenommen (Lösungen der Substanzen in wenig Nujol, Messung in NaCl-Küvetten mit kapillarer Schichtdicke, Vorschub 0,5 μ /min).

Die papierchromatographischen Untersuchungen wurden auf Schleicher-Schüll-Papier 2043 b mgl nach der Keilstreifenmethode³⁵ durchgeführt. Verwendete Lösungsmittelsysteme: S_1 Butanol-Wasser (86 : 14)³⁶, $S_2 =$ Butanol-Wasser (86 : 14) unter Zusatz von 5% konz. Ammoniak³⁶.

Zur Dünnschichtchromatographie wurde neutrales Aluminiumoxid (Brockmann, Akt.-St. III) ohne Zusätze in loser Schüttung auf Glasplatten 10×20 cm nach der Methode von Heřmánek und Mitarbeitern³⁷ (für methylierte Uracil-Derivate) verwendet. Acylierte Nucleoside wurden auf Aluminiumoxid D (gipshaltig, Fa Chemiewerk Greiz-Döhlau, DDR), Schichtdicke 0,25 mm, getrennt. Lösungsmittelgemische: S_3 Benzol-Essigester (1 : 2), S_4 Essigester, S_5 Essigester-Methanol (97 : 3). Der Nachweis der Uracile und methylierten Uracil-Derivate sowie der freien Nucleoside erfolgte mit der UV-Analysenlampe HNU 6 ($\lambda_{\max} \sim 254$ nm). Acylierte Nucleoside wurden auf Grund von UV-Absorption und positivem Ausfall der Hydroxamsäurereaktion für Acylgruppen³⁸ nachgewiesen. Die Prüfung auf freie Zucker erfolgte mit Anilinphthalat. R_f -Werte s. Tabelle II (freie und methylierte Uracil-Derivate) sowie unter den betreffenden Verbindungen (Nucleoside).

5-Brom-6-methyl-uracil (*Ic*) (Lit.³⁹).

7,56 g (60 mmol) feingepulvertes 6-Methyluracil⁴⁰ (*Ia*) werden mit überschüssigem Brom (16 g) unter gutem Rühren versetzt. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wird mit Tetrachlormethan durchgemischt und auf dem IR-Strahler zum farblosen Pulver eingedampft. Die nach Umkristallisieren des Rohproduktes (12,1 g, 98%) aus der 100fachen Menge Wasser erhältlichen Nadeln sind papierchromatographisch einheitlich (Tab. II) und schmelzen unter Zersetzung bei 245–250°C (Lit.: 260–261° (Lit.³⁹), 241–242° (Lit.⁴¹), 251° (Lit.⁴²). Ausb.: 8,1 g (66%). UV-Spektrum (Wasser): λ_{\max} 210,5, 277,5 nm, λ_{\min} 243 nm, $E_{280}/E_{260} = 1,73$; in 0,1 n NaOH: λ_{\max} 290 nm, λ_{\min} 253 nm, $E_{280}/E_{260} = 2,35$. Für $C_5H_5BrN_2O_2$ (205,0) berechnet: 29,29% C, 2,46% H, 13,67% N; gefunden: 29,15% C, 2,38% H, 13,75% N.

5-Jod-6-methyl-uracil (*Id*)

Eine Lösung von 7,56 g (60 mmol) 6-Methyluracil⁴⁰ (*Ia*) in 25 ml 10% NaOH wird auf dem IR-Strahler erhitzt und unter Umrühren mit 14,5 g Jod versetzt. Nach Verschwinden der Jodfarbe wird zur Trockne eingedunstet. Das farblose Reaktionsprodukt wird mit verd. Eisessig angeeignet, filtriert und mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus 50-proz. Äthanol erhält man 12,1 g (80%) Kristalle, Schmp. 263–265°C (unter Zersetzung), papierchromatographisch einheitlich (s. Tab. II). UV-Spektren (Wasser): λ_{\max} 218,5, 282,5 nm, λ_{\min} 246 nm, $E_{280}/E_{260} = 1,75$; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 292 nm, λ_{\min} 255 nm, $E_{280}/E_{260} = 2,24$. Für $C_5H_5JN_2O_2$ (252,0) berechnet: 11,12% N; gefunden: 10,90% N.

Darstellung der Trimethylsilyl-uracil-Derivate *Ila*–*Ih* und *IV*

Allgemeine Vorschrift unter Verwendung einer bei Thymin und 4-O-Äthyl-thymin¹⁴ beschriebenen Methode: 10 mmol Uracil-Derivat *Ia*–*Ih* oder *III* werden mit 6 ml Hexamethyldisilazan (Methode *A*) bzw. 6 ml Hexamethyldisilazan und 0,5 ml Dimethylformamid (Methode *B*) 11 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 150–160°C erhitzt. Unter Ammoniakentwicklung erfolgt völlige Auflösung. Nach Abdestillieren des überschüssigen Hexamethyldisilazans im Vakuum wird der ölige Rückstand in wenig Benzol aufgenommen, filtriert und erneut unter Feuchtigkeitsausschluß im Vakuum bei 80°C eingedampft.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-6-methyl-uracil (*Ila*): 1,26 g 6-Methyl-uracil⁴⁰ ergeben (Methode *B*) 2,56 g (95%) *Ila*, Schmp. 75–78°C. UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol): 851,760, 1253 (Si-(CH₃)₃), 1020 (C—O—Si), 1387, 1468, 1567, 1590 cm⁻¹ (aromat. Pyrimidinring). Für C₁₁H₂₂N₂·O₂Si₂ (270,5) berechnet: 48,84% C, 8,20% H, 10,36% N; gefunden: 48,80% C, 8,10% H, 10,06% N.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-5,6-dimethyl-uracil (*Ib*): Man erhält aus 1,40 g Uracil *Ib* nach Methode B 2,78 g (98%) *Ib*, Schmp. 83–85°C. UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol): 760, 851, 1253 (Si(CH₃)₃), 1065 (C—O—Si), 1379, 1430, 1582 cm⁻¹ (aromat. Pyrimidinring). Für C₁₂H₂₄N₂·O₂Si₂ (284,5) berechnet: 9,84% N; gefunden: 9,92% N.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-chinazolindion-(2,4) (*IV*): Aus 1,62 g Chinazolindion-(2,4) (Lit.⁴³) (*III*) erhält man nach (Methode B 2,69 g (97%) *IV* als Öl. Sdp. 115–117°C/0,5 Torr (Lit.³⁰): Sdp. 93–98°C/0,08 Torr). UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol): 760, 853, 1253 (Si(CH₃)₃), 1047 (C—O—Si), 1365, 1432, 1499, 1577, 1628 cm⁻¹ (aromat. Ringschwingungen). Für C₁₄H₂₂N₂O₂Si₂ (306,5) berechnet: 54,86% C, 7,23% H, 9,14% N; gefunden: 54,35% C, 7,0% H, 8,98% N.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-5-brom-6-methyl-uracil (*Iic*): 2,05 g Uracil *Ic* werden nach Methode B zu *Iic* umgesetzt. Ausbeute 3,13 g (90%), Öl, Sdp. 121–124°C/2,5 Torr. UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol): 851,760, 1255 (Si(CH₃)₃), 1026 (C—O—Si), 1396, 1448, 1596 cm⁻¹ (aromat. Pyrimidinring). Für C₁₁H₂₁BrN₂O₂Si₂ (349,4) berechnet: 37,81% C, 6,06% H, 8,02% N; gefunden: 38,21% C, 6,20% H, 8,43% N.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-5-jod-6-methyl-uracil (*IId*): Aus 2,52 g Uracil *Id* gewinnt man nach Methode A 3,84 g (97%) Öl, Sdp. 135–139°C/3,5 Torr. UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol) 760, 852, 1254 (Si(CH₃)₃), 1017 (C—O—Si), 1388, 1440, 1538, 1562 cm⁻¹ (aromat. Pyrimidinring). Für C₁₁H₂₁JN₂O₂Si₂ (396,4) berechnet: 7,07% N; gefunden: 7,13% N.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-orotsäure-trimethylsilylester (*Iie*): 1,56 g wasserfreie Orotsäure (*Ie*) werden mit Hexamethyldisilazan zu *Iie* umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten erhält man 3,54 g (95%) Öl, Sdp. 164–166°C/4 Torr. UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol): 760, 850, 1256 (Si(CH₃)₃), 1082 (C—O—Si), 1393, 1449, 1570, 1582 (aromat. Pyrimidinring), 1720, 1740 cm⁻¹ (C=O der Estergruppe). Für C₁₄H₂₈N₂O₄Si₃ (372,7) berechnet: 7,52% N; gefunden: 7,52% N.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-orotsäure-methylester (*IIf*): Aus 1,70 g Orotsäure-methylester⁴⁴ (*If*) und Hexamethyldisilazan erhält man nach Methode B 2,96 g (94%), farbloses Öl, Sdp. 138 bis 140°C/4 Torr. UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol): 758, 850, 1256 (Si(CH₃)₃), 1082 (C—O—Si, C—O—C), 1390, 1456, 1582 (aromat. Pyrimidinring), 1741, 1763 cm⁻¹ (C=O der Estergruppe). Für C₁₂H₂₂N₂O₄Si₂ (314,5) berechnet: 45,82% C, 7,05% H, 8,90% N; gefunden: 45,98% C, 7,26% H, 8,93% N.

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-orotsäure-n-butylester (*Iig*): Durch Umsetzung von 2,12 g Orotsäure-n-butylester⁴⁵ (*Ig*) nach Methode A gewinnt man 3,28 g (92%) *Iig* als Öl, Sdp. 159–161°C/3 Torr. UV-Spektrum s. Tabelle I. IR-Spektrum (Nujol): 760, 855, 1260 (Si(CH₃)₃), 1062, 1090 (C—O—Si bzw. C—O—C), 1385, 1425, 1567, 1592 (aromat. Pyrimidinring), 1745, 1765 cm⁻¹ (C=O der Estergruppe). Für C₁₅H₂₈N₂O₄Si₂ (356,6) berechnet: 50,52% C, 7,92% H, 7,86% N; gefunden: 50,72% C, 7,83% H, 7,99% N.

2,4,6-Tris-O-trimethylsilyl-barbitursäure (*Iih*): 1,28 g Barbitursäure (*Ih*) werden nach Methode A umgesetzt; Schmp. 38–41°C, Ausbeute 3,40 g (99%). UV-Spektrum s. Tabelle I. IR (Nujol) 760, 855, 1260 (Si(CH₃)₃), 1058 (C—O—Si), 1395, 1430, 1575, 1598 cm⁻¹ (aromat. Pyrimidinring). Für C₁₃H₂₈N₂O₃Si₃ (344,7) berechnet: 45,30% C, 8,19% H, 8,13% N; gefunden: 45,05% C, 8,53% H, 8,29% N.

1,6-Dimethyl-uracil (*Va*)

1,35 g (5 mmol) *Iia* und überschüssiges Methyljodid (3 g) werden unter Rückfluß erhitzt und aufgearbeitet, wie beim analogen 1-Methylthymin³ beschrieben. Nach Umkristallisieren aus Methanol beträgt die Ausb. 0,53 g (76%), Schmp. 226–227°C (Lit.⁴⁶: Schmp. 221–222°C),

papier- und dünn-schichtchromatographisch einheitlich (s. Tab. II). UV-Spektrum (Wasser): (vgl. Abb. 1) λ_{\max} 208, 268 nm ($\epsilon = 11100$), λ_{\min} 234 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.75$; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 265,5 nm ($\epsilon = 8500$), λ_{\min} 241 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.44$. Für $C_6H_8N_2O_2$ (140,1) berechnet: 51,52% C, 5,75% H, 19,99% N; gefunden: 51,23% C, 5,72% H, 20,22% N.

Die Mutterlauge enthält hauptsächlich weiteres 1-Methyl-Derivat Va neben geringen Mengen 1,3,6-Trimethyl-uracil (VIIa), 3,6-Dimethyl-uracil (VIa) und 2,4-Di-O-methyl-6-methyl-uracil konnten nicht nachgewiesen werden (Papierchromatographie, UV). UV-Spektrum von VIa* in Wasser: λ_{\max} 205, 259 nm, λ_{\min} 231 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.15$; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 281, λ_{\min} 245 nm, $E_{280}/E_{260} = 3.14$. UV-Spektrum von VIIa* in Wasser: λ_{\max} 206, 267 nm, λ_{\min} 235,5 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.61$; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 268 nm, λ_{\min} 235,5 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.72$.

1,5,6-Trimethyl-uracil (Vb)

Aus 1,42 g (5 mmol) Iib und Methyljodid werden wie zuvor beschrieben 0,66 g (88%) Vb erhalten, aus Methanol, Schmp. 256–258°C (Lit.⁴⁷: 172–174°C), papier- und dünn-schichtchromatographisch einheitlich (s. Tab. II).

UV-Spektrum** (vgl. Abb. 2) in Wasser: λ_{\max} 206, 276 nm ($\epsilon = 10100$), λ_{\min} 240 nm, $E_{280}/E_{260} = 1.45$; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 273 nm ($\epsilon = 7350$), λ_{\min} 245 nm, $E_{280}/E_{260} = 1.18$. Für $C_7H_{10}N_2O_2$ (154.2) berechnet 54.53% C, 6.54% H, 18.17% N; gefunden: 54.23% C, 6.66% H, 18.30% N.

In den Mutterlauge werden durch quantitative Papierchromatographie (vgl. Tab. II) und Aufnahme des UV-Spektrums weitere 7% 1-N-Methyl-Derivat Vb nachgewiesen. Außerdem sind neben 2% Ib ca. 1% 3-N-Methyl-Derivat VIb enthalten; UV-Spektrum** (Wasser): λ_{\max} 206, 269 nm, λ_{\min} 240 nm, $E_{280}/E_{260} = 0.89$; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 285 nm, λ_{\min} 247.5 nm, $E_{280}/E_{260} = 2.03$. 1,3-Dimethyl-Derivat VIIb konnte ebenso wie das 2,4-Di-O-methyl-Derivat nicht nachgewiesen werden.

1-Methyl-chinazolindion-(2,4) (IX)

1.53 g (5 mmol) Silyl-chinazolindion IV und Methyljodid werden analog umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 0.775 g (88%), farbloses Kristallpulver (Methanol), Schmp. bei schnellem Erhitzen: 274°C (ab 250°C beginnende Sublimation). (Lit.⁴⁹, Schmp. 259–260°C), papier- und dünn-schichtchromatographisch einheitlich (s. Tab. II). UV-Spektrum (vgl. Abb. 3) (Wasser): λ_{\max} 220.5, 314 nm ($\epsilon = 41100$ bzw. 4200), λ_{\min} 266 nm; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 224, 315 nm ($\epsilon = 41000$ bzw. 4400), λ_{\min} 276 nm, (Lit.³⁰: bei pH 1: λ_{\max} 312 nm; bei pH 11: λ_{\max} 313 nm). Für $C_9H_8N_2O_2$ (176,2) berechnet: 61,35% C, 4,58% H, 15,90% N; gefunden: 61,40% C, 4,86% H, 15,93% N. Weitere Methylierungsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden.

* Ich danke Dr. I. A. Michajlopulo, Moskau, für die Überlassung dieser Vergleichssubstanz.

** Die UV-Extremwerte der Methyl-Derivate von 5,6-Dimethyl-uracil können durch Vergleich mit den bei Uracil^{15,48}, Thymin¹³, 6-Methyl-uracil (diese Arbeit) und den entsprechenden N¹-, N³- und N^{1,3}-Methyl-Derivaten ermittelten UV-Daten abgeschätzt werden. Auf diese Weise berechnete Werte: 5-6-Dimethyl-uracil (Ib): λ_{\max} 267, λ_{\min} 236 nm (Wasser); λ_{\max} 275, λ_{\min} 245 nm (pH 13). N¹-Methyl-Derivat (Vb): λ_{\max} 275, λ_{\min} 238 nm (Wasser); λ_{\max} 271.5, λ_{\min} 245 nm (pH 13). N³-Methyl-Derivat (VIb): λ_{\max} 265.5, λ_{\min} 237 nm (Wasser); λ_{\max} 288, λ_{\min} 250 nm (pH 13). N^{1,3}-Dimethyl-Derivat (VIIb): λ_{\max} 273, λ_{\min} 240.5 nm (Wasser und pH 13). Die experimentell ermittelten Werte stimmen recht gut mit den berechneten überein.

Glykosidierung von Trimethylsilyl-pyrimidin-Derivaten

Die Reaktion wurde nach dem früher für die Synthese von Thyminnucleosiden beschriebenen allgemeinen Verfahren (Methode D) (Lit.³), durch Erhitzen (Rückfluß) von Halogenzuckern mit den Silyl-pyrimidin-Derivaten II bzw. IV in Gegenwart von Quecksilberverbindungen (HgO und HgBr₂) durchgeführt.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyl)-chinazolindion-(2,4) (XV_k)

4,11 g (10 mmol) α -Acetobromglucose und 3,06 g (10 mmol) Silyl-Derivat IV werden wie üblich³ umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Methanol gewinnt man Kristalle. Ausbeute 3,26 g (65%), Schmp. 203–204°C, dünnschichtchromatographisch einheitlich. UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max} 304 nm, λ_{\min} 267 nm; in 0,1M methanolischer NaOH: λ_{\max} 308,5 nm, λ_{\min} 277 nm. Für C₂₂H₂₄N₂O₁₁ · $\frac{1}{2}$ H₂O (501,5) berechnet: 52,69% C, 5,03% H, 5,59% N; gefunden: 52,38% C, 5,25% H, 5,85% N.

1-(D-Glucopyranosyl)-chinazolindion-(2,4) (XVI)

1,03 g (2 mmol) acetyliertes Nucleosid XV_k werden mit 15 ml Methanol und 2 ml 1M-NaOCH₃ über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird mit 2 ml Wasser versetzt, durch Zusatz von Wofatit KPS (H⁺-Form) unter kurzem Schütteln neutralisiert und filtriert. Man dampft die neutrale, farblose Lösung im Vakuum zur Trockene ein. Anschließend wird der Rückstand durch azeotrope Destillation mit Benzol getrocknet, in wenig Äthanol gelöst und mit Äther bis zur eben noch verschwindenden Trübung versetzt. Die nach Stehen über Nacht ausgeschiedenen Nadeln werden abfiltriert und im Vakuum bei 64°C getrocknet. Ausb. 0,37 g (55%), Schmp. 178–182°C. UV-Spektrum (Wasser): λ_{\max} 220, 308,5 nm, λ_{\min} 269,5 nm; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 308,5 nm, λ_{\min} 277 nm. Für C₁₄H₁₆N₂O₇·H₂O (342,3) berechnet: 49,12% C, 5,30% H, 8,18% N; gefunden: 48,94% C, 5,35% H, 8,48% N.

1-(D-Glucopyranosyl)-5,6-dimethyl-uracil (XII)

0,411 g (1 mmol) α -Acetobromglucose und 0,284 g (1 mmol) Uracil IIB werden wie üblich³ zur Reaktion gebracht. Nach dem Aufarbeiten und nach Fällung aus Benzol-Petroläther (30–50°C) gewinnt man rohes 1-(2,3,4,6-Tetraacetyl-D-glucopyranosyl)-5,6-dimethyl-uracil (XI_k) als amorphes Pulver, Ausbeute 0,42 g (90%), das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das Produkt zeigt nach Dünnschichtchromatographie auf Al₂O₃D, Lösungsmittelsystem S₄, neben etwas Glucoseacetat (aus nicht umgesetztem Halogenzucker, R_F 1,00) nur eine UV- und acetatpositive Verbindung (R_F 0,16).

Eine kleine Probe des acylierten Nucleosids XI_k wird mit Natriummethylat in Methanol wie üblich entacetyliert und aufgearbeitet. Der erhaltene Sirup konnte ebenfalls nicht zur Kristallisation gebracht werden. Die papierchromatographische Untersuchung des Reaktionsproduktes zeigt, daß neben dem N¹-Glucosid XII (R_F 0,25, Lösungsmittelsystem S₁) noch sehr geringe Mengen N^{1,3}-Diglucosid XVI (R_F 0,07) gebildet werden (XII: XVI = 25:1). UV-Spektrum von XII (Wasser): λ_{\max} 208, 268 nm, λ_{\min} 235 nm, E₂₈₀/E₂₆₀ = 0,81; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 270 nm, λ_{\min} 247 nm, E₂₈₀/E₂₆₀ = 0,94. UV-Spektrum von XVI (Wasser und 0,1M-NaOH): λ_{\max} 264 nm, λ_{\min} 237 nm.

Acetylierte 6-Methyl-uracil-glucoside

Nach Reaktion von 0,822 g (2 mmol) α -Acetobromglucose mit 0,54 g (2 mmol) Uracil IIA und anschließender Aufarbeitung werden nach Fällung aus Benzol-Petroläther (30–50°C)

0,92 g eines amorphen Pulvers erhalten. Die Dünnschichtchromatographie (Al_2O_3 D, Lösungsmittel S_4) zeigt, daß neben etwas Glucoseacetat drei UV- und acetatpositive Substanzen auftreten, die säulenchromatographisch an neutralem Al_2O_3 durch Eluieren mit Benzol, Benzol-Essigester (4 : 1), Benzol-Essigester (1 : 1) und Essigester getrennt werden können:

1-(2,3,4,6-Tetraacetyl-D-glucopyranosyl)-6-methyl-uracil (*Xk*). R_F 0,28 (S_4). UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} 260,5 nm, λ_{min} 236 nm; in 0,1M methanolischer NaOH: λ_{max} 260,5, λ_{min} 246,5 nm.

3-(2,3,4,6-Tetraacetyl-D-glucopyranosyl)-6-methyl-uracil (*XIik*). R_F 0,75 (S_4). UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} 264 nm, λ_{min} 232 nm; in 0,1M methanolischer NaOH: λ_{max} 292 nm, λ_{min} 246 nm.

1,3-Bis-(2,3,4,6-tetraacetyl-D-glucopyranosyl)-6-methyl-uracil (*XIIIk*). R_F 0,94 (S_4). UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} 260,5 nm, λ_{min} 232 nm; in 0,1M methanolischer NaOH: λ_{max} 262 nm, λ_{min} 235 nm.

6-Methyl-uracil-glucoside

Eine kleine Probe des rohen acetylierten Nucleosidgemisches wird mit 1M-NaOCH₃ in Methanol entacyliert und nach papierchromatographischer Trennung (Laufmittel S_1) durch das UV-Spektrum identifiziert:

1-(D-Glucopyranosyl)-6-methyl-uracil (XI). R_F 0,18 (S_1). UV-Spektrum (Wasser): λ_{max} 208, 260 nm, λ_{min} 229 nm, $E_{280}/E_{260} = 0,26$; in 0,1M-NaOH: λ_{max} 263 nm, λ_{min} 244 nm, $E_{280}/E_{260} = 0,30$.

3-(D-Glucopyranosyl)-6-methyl-uracil (XIII). R_F 0,23 (S_1). UV-Spektrum (Wasser): λ_{max} 208, 265 nm, λ_{min} 233 nm, $E_{280}/E_{260} = 0,56$; in 0,1M-NaOH: λ_{max} 291 nm, λ_{min} 247 nm, $E_{280}/E_{260} = 5,6$.

1,3-Bis-(D-glucopyranosyl)-6-methyl-uracil (XIII). R_F 0,08 (S_1). UV-Spektrum (Wasser): λ_{max} 209, 264,5 nm, λ_{min} 233 nm; $E_{280}/E_{260} = 0,55$; in 0,1M-NaOH: λ_{max} 264,5 nm, λ_{min} 232,5 nm, $E_{280}/E_{260} = 0,60$.

1-(β-D-Ribofuranosyl)-chinazolindion-(2,4) (*XVn*)

2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylchlorid, aus 0,50 g (1 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoylribose⁵⁰ wie üblich dargestellt, wird mit 0,306 g (1 mmol) Chinazolindion *IV* in Benzol in Gegenwart von 0,25 g HgBr₂ und 0,25 g HgO unter Feuchtigkeitsschluss 7 Std. bei 100°C unter Rückfluß erhitzt und dann wie üblich³ aufgearbeitet. Im Rohprodukt (0,51 g, 84%), das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, läßt sich dünnschichtchromatographisch (R_F 0,83, System S_4) nur das blockierte N¹-Ribosid *XVn* nachweisen.

Eine kleine Probe wurde mit NaOCH₃ in Methanol entacyliert. Nach papierchromatographischer Trennung wird *XVn* als einziges Reaktionsprodukt nachgewiesen (R_F 0,48, System S_1). UV-Spektrum (Wasser) von *XVn*: λ_{max} 219, 308 nm, λ_{min} 267 nm; in 0,1M-NaOH: λ_{max} 308 nm, λ_{min} 278 nm. Lit.³⁰: λ_{max} 306 nm bei pH 1 und pH 11.

1-(β-D-Ribofuranosyl)-5,6-dimethyl-uracil (*XIn*)

0,284 g (1 mmol) Uracil *Iib* und 1 mmol 2,3,5-Tri-O-benzoyl-ribofuranosylchlorid werden wie zuvor beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird in Methanol mit Aktivkohle gereinigt, eingedampft, gelöst in wenig Benzol und mit Petroläther (30 bis 50°C) als

amorphes Pulver gefällt. Ausbeute an blockiertem N¹-Nucleosid *XIm* 0,245 g (42%), dünn-schichtchromatographisch einheitlich (R_F 0,93, System S₄). Für C₃₂H₂₈N₂O₉ (584,6) berechnet: 6,574% C, 4,82% H; gefunden: 66,02% C, 4,91% H.

Eine kleine Probe des Rohproduktes wurde mit NaOCH₃ in Methanol entacyliert, papierchromatographisch getrennt und auf das UV-Spektrum untersucht. Als Hauptprodukt wurde das N¹-Ribosid *XIn* nachgewiesen: R_F 0,41 (System S₁); UV-Spektrum (Wasser): λ_{\max} 206, 268,5 nm, λ_{\min} 236 nm; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 270 nm, λ_{\min} 247,5 nm. Lit.⁹ gibt fast identische UV-Werte an. Daneben ließ sich eine geringe Menge an N^{1,3}-Diribosid *XIVn*, R_F 0,18 (System S₁) nachweisen (*XIn* : *XIVn* = 80 : 1); UV-Spektrum (Wasser und 0,1M-NaOH): λ_{\max} 265 nm, λ_{\min} 238 nm.

6-Methyl-uracil-riboside

0,54 g (2 mmol) Uracil *Ila* und 2 mmol 1-Chlor-2,3,5-tri-0-benzoylribose werden wie zuvor beschrieben umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten und Fällen aus Benzol-Petroläther (30 bis 50°C) erhält man 0,93 g eines amorphen Pulvers, das säulenchromatographisch an neutralem Al₂O₃ durch Eluieren mit Benzol, Benzol-Essigester (4 : 1), Benzol-Essigester (2 : 1), Benzol-Essigester (1 : 1), Benzol-Essigester (1 : 4) und Essigester sowie durch gleichzeitige dünn-schichtchromatographische Kontrolle der Eluate in 3 UV-aktive Fraktionen getrennt werden kann. Die erste Fraktion enthält blockiertes N^{1,3}-Diribosid *XIIIIm*, die zweite Fraktion besteht aus blockiertem N³-Ribosid *XIIIm*, die dritte Fraktion aus blockiertem N¹-Ribosid *Xm*. Aus den Ausbeuten und den UV-Daten kann man ein Molverhältnis der drei Komponenten *Xm* : *XIIIm* : *XIIIIm* = 2 : 5 : 4 abschätzen.

Kleine Proben der getrennten benzoylierten 6-Methyl-uracil-riboside wurden mit NaOCH₃ in Methanol wie üblich entacyliert und aufgearbeitet. Die erhaltenen freien 6-Methyl-uracil-riboside *XIIIIn*, *XIIIn* und *Xn* sind papierchromatographisch (System S₁) einheitlich und zeigen das entsprechende UV-Spektrum.

1-(β-D-Ribofuranosyl)-6-methyl-uracil (*Xn*). R_F 0,31 (S₁). UV-Spektrum (Wasser): λ_{\max} 208, 261 nm, λ_{\min} 230 nm; in 0,1M-NaOH: λ_{\max} 262,5 nm, λ_{\min} 242 nm.

3-(β-D-Ribofuranosyl)-6-methyl-uracil (*XIIIn*): R_F 0,37 (S₁). UV-Spektrum (Wasser): λ_{\max} 208, 265 nm, λ_{\min} 332 nm; in 0,1M-NaOH λ_{\max} 291 nm, λ_{\min} 247,5 nm.

1,3-Bis-(β-D-ribofuranosyl)-6-methyl-uracil (*XIIIIn*): R_F 0,23 (S₁). UV-Spektrum (Wasser und 0,1M-NaOH): λ_{\max} 266 nm, λ_{\min} 234,5 nm. In der Literatur^{9,25} werden ähnliche UV-Daten für die drei 6-Methyl-uracil-riboside mitgeteilt.

Dr. G. Oehme, Institut für Katalyseforschung, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Rostock, bin ich für die Aufnahme der IR-Spektren zu großem Dank verpflichtet.

LITERATUR

1. Wittenburg E.: Z. Chem. 4, 303 (1964).
2. Wittenburg E.: *Habilitationsschrift*. Universität Rostock 1966.
3. Wittenburg E.: Chem. Ber. 101, 1095 (1968).
4. Wittenburg E.: Angew. Chem. 77, 1043 (1965); Angew. Chem., Internat. Edit. 4, 995 (1965).
5. Wittenburg E.: Vortrag auf dem 21st International Congress of Pure and Applied Chemistry, Prag, 4.—10. 9. 1967, Abstracts of Papers N-18.
6. Fox J. J., Wempen I.: Advan. Carbohydrate Chem. 14, 283 (1959).
7. Pliml J., Prystaš M.: Advan. Heterocycl. Chem. 8, 115 (1967).

8. Gießler W.: *Dissertation*. Universität Köln 1963; vgl. auch: Birkofer L., Ritter A.: *Angew. Chem.* 77, 414 (1965).
9. Winkley M. W., Robins R. K.: *J. Org. Chem.* 33, 2822 (1968).
10. Krause U.: *Diplomarbeit*, Universität Köln 1961, zit. nach 8.
11. Fox J. J., Shugar D.: *Bull. Soc. Chim. Belges* 61, 44, (1952).
12. Fox J. J., Yung N., Wempen I.: *Biochim. Biophys. Acta* 23, 295 (1957).
13. Wittenburg E.: *Chem. Ber.* 99, 2391 (1966).
14. Wittenburg E.: *Chem. Ber.* 99, 2380 (1966).
15. Wittenburg E.: *Chem. Ber.* 101, 2132 (1968).
16. Sakai T. T., Pagolotti A. L., Santi D. V.: *J. Heterocycl. Chem.* 5, 849 (1968).
17. Brown D. J.: *The Pyrimidines*, S. 360. Interscience and Wiley, New York, London 1962.
18. Michajlopulo I. A., Gunar W. I., Zawjalov S. I.: *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Chem.* 1969, 1811.
19. Wittenburg E.: Unveröffentlichte Ergebnisse.
20. Pozsár B. I., Matolcsy G.: *Nature* 217, 848 (1968).
21. Pozsár B. I., Matolcsy G.: *Life Sciences* 7 (II), 699 (1968).
22. Zeidler A., Fischer A., Scheuerer G.: *Z. Naturforsch.* 24b, 740 (1969).
23. Diwan A. R., Robins R. K., Prusoff W. H.: *Experientia* 25, 98 (1969).
24. Prystaš M., Šorm F.: diese Zeitschrift 34, 331 (1969).
25. Prystaš M., Šorm F.: diese Zeitschrift 34, 2316 (1969).
26. Witzel H.: Persönliche Mitteilung.
27. Newmark P., Goodman I.: *J. Am. Chem. Soc.* 79, 6446 (1957).
28. Fox J. J., Wempen I.: *Advan. Carbohydrate Chem.* 14, 335 (1959).
29. Nishimura T., Iwai I.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 12, 352, 357 (1964).
30. Stout M. G., Robins R. K.: *J. Org. Chem.* 33, 1219 (1968).
31. Baker B. R., Joseph J. P., Schaub R. E., Williams J. H.: *J. Org. Chem.* 19, 1786 (1954).
32. Baker B. R. im Buche: *Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of the Purines* (E. W. Westenhölm, C. M. O'Connor, Eds), S. 120. Churchill, London 1957.
33. Michelson A. M., Drell W., Mitchell H. K.: *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 37, 396 (1951).
34. Curran W. V., Angier R. B.: *J. Org. Chem.* 31, 201 (1966).
35. Matthias W.: *Naturwissenschaften* 41, 17 (1954); 43, 351 (1956).
36. Markham R., Smith D. H.: *Biochem. J.* 45, 294 (1945).
37. Heřmánek S., Schwarz V., Čekan Z.: *Pharmazie* 16, 566 (1961).
38. Randerath K.: *Dünnschichtchromatographie*, S. 199. Verlag Chemie, Weinheim 1962.
39. Behrend R.: *Ann. Chem.* 229, 1 (1885); 231, 248 (1885).
40. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, S. 422. Wiley, New York 1943.
41. Kurtev B., Kirilov M.: *Bulg. Akad. Nauk, Izvest. Chim. Inst.* 1, 277 (1951).
42. Nishiwaki T., Goto T.: *Bull. Chem. Soc. Japan* 33, 26 (1960).
43. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, S. 79. Wiley, New York 1943.
44. Daves D., Baiocchi F., Robins R. K., Cheng C. C.: *J. Org. Chem.* 26, 2755, (1961).
45. Ross L. O., Goodman L., Baker B. R.: *J. Org. Chem.* 25, 1950 (1960).
46. Behrend R., Thurm R.: *Ann. Chem.* 323, 160 (1902).
47. Kircher, W.: *Ann. Chem.* 385, 293 (1911).
48. Shugar D., Fox J. J.: *Biochim. Biophys. Acta* 9, 199 (1952).
49. Chatterjee A., Majumdar S. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 76, 2459 (1954).
50. Recondo E. F., Rinderknecht H.: *Helv. Chim. Acta* 42, 1171 (1959).