

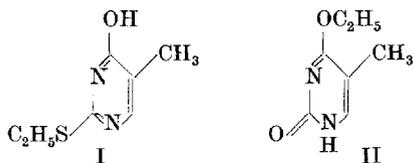
Zur Darstellung von Thymin und einigen Derivaten

VON ECKARD WITTENBURG

Inhaltsübersicht

Die Anwendung neuer Reaktionsbedingungen führt zu einer deutlichen Verbesserung der Synthese des Thymins und einiger Derivate.

Für die Darstellung von Thyminglykosiden¹⁾ benötigten wir Thymin und einige Derivate. Einer der in der Literatur beschriebenen Wege zur Darstellung dieser Verbindungen²⁾ führt über das 4-Hydroxy-2-äthylmercapto-5-methyl-pyrimidin (I), das aus Äthylisothiuroniumbromid und Natrium-2-formyl-propionsäure-äthylester³⁻⁶⁾ oder Natrium-2-oxal-propionsäure-di-äthylester⁷⁾ (durch Esterkondensation mit Natrium) erhalten wird. Die erzielten Ausbeuten an reinem I betragen 7–13% d. Th., bezogen auf Propionsäure-äthylester.



Wie eigene Untersuchungen zeigten, ist die geringe Ausbeute in erster Linie auf die nur unvollständig ablaufende Esterkondensation (etwa 50% des eingesetzten Esters werden zurückgewonnen) und auf die Verwendung von metallischem Natrium zurückzuführen. Besser reproduzierbare Ergebnisse erhält man bei Verwendung von alkoholfreiem Natriumäthylat als

¹⁾ E. WITTENBURG, Z. Chem. 4, 303 (1964).

²⁾ Zusammenfassung siehe D. J. BROWN, The Pyrimidines, S. 38ff., Interscience Publishers, New York 1962.

³⁾ H. L. WHEELER u. T. B. JOHNSON, Amer. chem. J. 31, 591 (1904).

⁴⁾ H. L. WHEELER u. D. F. MCFARLAND, Amer. chem. J. 43, 19 (1910).

⁵⁾ H. H. HARKINS u. T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 51, 1237 (1929).

⁶⁾ W. SCHMIDT-NICKELS u. T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 52, 4511 (1930).

⁷⁾ T. B. JOHNSON u. K. G. MACKENZIE, Amer. chem. J. 42, 353 (1910).

Kondensationsmittel (Ausbeute an I 18—22% d. Th.). Bei Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel werden jedoch nur Spuren von I nachgewiesen.

Thymin kann aus I durch saure Hydrolyse in bekannter Weise⁴⁾⁸⁾ fast quantitativ erhalten werden.

Die von J. M. SPRAGUE und T. B. JOHNSON beschriebene Synthese von 4-O-Äthyl-thymin (II) aus I⁹⁾¹⁰⁾ über dessen 4-Chlor- und 4-O-Äthyl-Derivat konnte durch die Verwendung von Dimethylanilin bei der Chlorierung mit Phosphoroxychlorid und durch die spätere Oxydation mit Natriumhypochlorid anstelle der Oxydation in saurem Medium so verbessert werden, daß die Gesamtausbeute an II aus I (4 Stufen) von 34% auf 55% d. Th. stieg.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheitzisch nach BOËTIUS bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Papierchromatographie wurden Keilstreifen nach MATTHIAS¹¹⁾ aus Schleicher & Schüll 2043 b und folgende Lösungsmittelgemische verwendet: A = Butanol/Wasser (86:14), B = Butanol/Wasser (86:14) und Zusatz von 5% konz. NH₃.

4-Hydroxy-2-äthylmercapto-5-methyl-pyrimidin (I)³⁻⁷⁾: Aus 28,0 g (1,22 Mol) fein verteiltem Natrium und 56,0 g absolutem Äthanol wird alkoholfreies Natriumäthylat in Äther (400 cm³) hergestellt¹²⁾. Zu der erhaltenen Suspension tropft man unter Rühren und Kühlung im Eisbad ein Gemisch von 80 g (1,08 Mol) trockenem Ameisensäure-äthylester und 102 g (1,0 Mol) Propionsäure-äthylester. Nachdem alles zugegeben ist (1 Stunde), läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen, löst den entstandenen Natrium-formyl-propionsäure-äthylester durch Zusatz von 300—400 cm³ Eiswasser und versetzt die wäßrige Phase mit einer Lösung von 92,5 g (0,5 Mol) S-Äthyl-thiuroniumbromid in 50 cm³ Wasser. Man läßt das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen, erhitzt auf dem siedenden Wasserbad bis zum Aufhören der Mercaptanentwicklung (2 Stunden), dampft im Vakuum den entstandenen Alkohol ab und säuert mit Eisessig unter Kühlen und Rühren an. Die entstandenen Kristalle werden nach kurzem Stehenlassen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 33—37 g (19—22% bezogen auf Propionsäure-äthylester), Nadeln, Schmp. 159—161° [Lit.³⁾: 158—159°], R_F (A): 0,84, R_F (B): 0,56.

C₇H₁₀N₂OS (170,2) ber.: C 49,39; H 5,92; N 16,46;
gef.: C 49,20; H 6,02; N 16,27.

4-Chlor-2-äthylmercapto-5-methyl-pyrimidin³⁾: 34,0 g (200 mMol) I werden mit 50 cm³ Phosphoroxychlorid und 14 cm³ Dimethylanilin bis zur Auflösung unter

⁸⁾ H. L. WHEELER u. H. F. MERRIAM, Amer. chem. J. **29**, 478 (1903).

⁹⁾ J. M. SPRAGUE u. T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2252 (1935).

¹⁰⁾ J. M. SPRAGUE u. T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **58**, 423 (1936).

¹¹⁾ W. MATTHIAS, Naturwissenschaften **41**, 17 (1954); **43**, 351 (1956).

¹²⁾ Bei Verwendung eines größeren Überschusses an Natriumäthylat sinkt die Ausbeute wieder ab.

gelegentlichem Umschütteln und dann weitere 2 Stunden auf dem Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen POCl_3 und Abkühlen gießt man unter Rühren auf 300 g Eis, extrahiert mit Äther, wäscht die vereinigten Ätherauszüge mit Lösungen von Natriumhydrogencarbonat und Natriumsulfit (5proz.) sowie mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt im Vakuum zu einem Öl ein und destilliert. Ausbeute 33,3 g (88%), Sdp._{12} 136–137° [Lit.³⁾]; Sdp._{17} 146–147°, n_D^{20} 1,5765.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_2\text{S}$ (188,7) ber.: C 44,56; H 4,81;
gef.: C 44,59; H 5,15.

4-Äthoxy-2-äthylmercapto-5-methyl-pyrimidin⁹⁾: Aus 37,7 g (200 mMol) 4-Chlor-2-äthylmercapto-5-methyl-pyrimidin und Natriumäthylat werden 34,7 g (88%) farbloses Öl erhalten, Sdp._{16} 143–144° [Lit.⁹⁾]; Sdp._{12} 135–136°, n_D^{21} 1,5395, R_F (A): 0,85.

4-Äthoxy-2-äthylsulfonyl-5-methyl-pyrimidin¹³⁾: 5,94 g (30 mMol) 4-Äthoxy-2-äthylmercapto-5-methyl-pyrimidin werden bei –5° zu einer Lösung von 10 g Natriumhydroxyd und 9,0 g Chlor in 100 cm³ Wasser gegeben. Unter kräftigem Schütteln im Eisbad erfolgt Erwärmung der Reaktionsmischung auf 20° und Ausscheidung einer farblosen Kristallmasse. Man läßt noch 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mehrfach mit Wasser. Nach Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 6,70 g (97%) farblose Kristalle, Schmp. 65–66° [Lit.⁹⁾]; 67–68°, R_F (A): 0,81.

4-O-Äthyl-thymin (II)¹⁰⁾: 23,0 g (100 mMol) 4-Äthoxy-2-äthylsulfonyl-5-methyl-pyrimidin werden mit 115 cm³ 10proz. Natronlauge bis zur klaren Lösung erhitzt. Nach Abkühlen neutralisiert man mit Eisessig und kristallisiert das ausgefallene Rohprodukt aus Wasser um. Ausbeute 11,2 g (73%), Schmp. 217–218° [Lit.¹⁰⁾]; 212–213°; R_F (A): 0,75, R_F (B): 0,76.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (154,2) ber.: C 54,53; H 6,54;
gef.: C 54,62; H 6,39.

¹³⁾ CHH YUOH-FONG u. CHEN SHU-FUNG, *Scientia sinica* **6**, 477 (1957); *J. allg. Chem.* (russ.) **28**, 1483 (1958).

Rostock, Institut für Organische Chemie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 9. September 1965.