

Eine neue Methode zur Darstellung von Cytosin
und Cytosinderivaten

H. Ballweg

Institut für experimentelle Geschwulsterzeugung
und Geschwulstbehandlung am Deutschen Krebsfor-
schungszentrum, Heidelberg

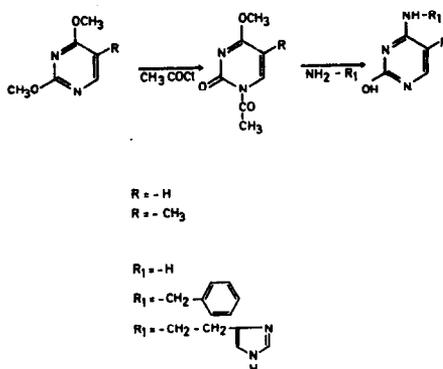
(Received in Germany 17 November 1967)

HILBERT und JOHNSON beschrieben 1930 Reaktionen von Alkyljodiden und von acetylierten Halogenzuckern mit 2,4 (6)-Diäthoxypyrimidin¹⁾. Während bei den Umsetzungen mit Alkyljodiden 3-Alkyl-6-äthoxy-pyrimidinon-2-derivate entstehen, bilden sich mit Halogenzuckern 3-Glykosidverbindungen. Die letztere Möglichkeit fand zahlreiche Anwendungen bei der Synthese von Nukleosiden (Cytidin²⁾, Cytosinarabosid³⁾, 5-Jod-2'-desoxyuridin⁴⁾. Zur präparativen Darstellung von Cytosin gibt es bisher hauptsächlich zwei Wege: Einmal die Darstellung aus 2,4 (6)-Dimerkaptopyrimidin über die Stufe des 2-Thiocytosins⁵⁾ (auf analoge Weise ist auch 5-Methylcytosin darzustellen⁶⁾), zum anderen durch Umsetzung von Cyanacetaldehyd mit Harnstoff⁷⁾.

Wir setzten 2,4 (6)-Dialkoxy-pyrimidinderivate mit Carbonsäurechloriden um und erhielten die entsprechenden 3-Acyl-6-alkoxy-pyrimidinon-2-derivate. 2,4 (6)-Dimethoxypyrimidin und z.B. Acetylchlorid (siehe Abbildung) ergibt durch direkte Reaktion oder durch Umsetzung in inerten Lösungsmitteln 3-Acetyl-6-methoxy-pyrimidinon-2. (Ausbeute: 90-95% d. Th., aus Toluol Fp.: 93-94°.) Mit Methanolsulfonsäurechlorid entsteht 3-Methansulfo-6-methoxy-pyrimidinon-2 (Ausbeute: 80-85% d.Th., aus Dioxan Fp.: 172-175°.) Entsprechend wird aus 2,4(6)-Dimethoxy-5-methyl-pyrimidin und Acetylchlorid 3-Acetyl-5-methyl-6-methoxy-pyrimidinon-2 erhalten (Ausbeute: 87% d.Th., aus Toluol Fp.: 107°.)

Die CO-N-Bindung in 3-Stellung des Pyrimidinringes ist äußerst labil, in wässriger Lösung erfolgt sofort Hydrolyse. Umsetzungen mit Ammoniak oder Aminen in wässriger oder alkoholischer Lösung führen unter Hydrolyse und Ersatz der Methoxygruppe gegen Aminogruppe oder substituierte Aminogruppe zu Cytosin, 5-Methyl-

cytosin bzw. zu 2-Hydroxy-N^{NH}₂-pyrimidyl-4-bzw. 2-Hydroxy-5-methyl-N^{NH}₂-pyrimidyl-4-derivaten⁸⁾. (siehe Abbildung)



(Cytosin und 5-Methylcytosin: 8-stündiges Erhitzen von 3-Acetyl-6-methoxy-pyrimidinon-2 bzw. 3-Acetyl-5-methyl-6-methoxy-pyrimidinon-2 mit der 10-fachen Menge an wässrigem oder alkoholischem Ammoniak bei 100-120° im Einschlußrohr, Ausbeute 71% d. Th. bzw. 65% d. Th., 2-Hydroxy-N^{NH}₂-pyrimidyl-4- bzw. 2-Hydroxy-5-methyl-N^{NH}₂-pyrimidyl-4-derivate durch Kochen von 3-Acetyl-6-methoxy-pyrimidinon-2 bzw. 3-Acetyl-5-methyl-6-methoxy-pyrimidinon-2 mit Aminen (Benzylamin, Histamin) in alkoholischer Lösung). Damit sind neben Cytosin und 5-Methyl-cytosin die früher schon auf weit schwierigerem Wege dargestellten, an der Aminogruppe substituierte Cytosin- und 5-Methyl-cytosin-derivate⁸⁾ auf einfachem und übersichtlichem Wege zugänglich geworden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie der Zellstofffabrik Waldhof, Mannheim, danken wir für ihre Unterstützung.

Anschrift des Verfassers: Priv.-Doz. Dr. H. BALLWEG
Institut für experimentelle Geschwulsterzeugung und Geschwulst-
behandlung, Deutsches Krebsforschun szentrum, 69 Heidelberg,
Berliner-Straße 27

LITERATUR

1. G. E. HILBERT und T.B. JOHNSON: J. Amer. chem. Soc.
52, 2001, 1930
2. G. A. HOWARD, B.LYTHGOE und A.R. TODD: J. chem. Soc.
(London), 1947, 1052
3. T. Y. SHEN, H.M. LEWIS und W.V. RUYLE: J. org. Chemistry
30, 835, 1965
4. H. BALLWEG: unveröffentlicht
5. G. B. ELLION und G.H. HITCHINGS: J. Amer. chem. Soc.
69, 2138, 1947
6. G. H. HITCHINGS, G.B. ELLION, E.A. FALCO und P.J. RUSSELL:
J. biol. Chemistry 177, 357 1949
7. P. J. TARASIO und L. NICHOLL: J. org. Chemistry 22, 192, 1957
8. H. BALLWEG: Liebigs Ann. Chem. 673, 153, 1964