

**Literatur**

- 1 P. Messinger und R. Borchert-Bremer, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 657 (1983).
- 2 P. Messinger, unveröffentlichte Versuche.
- 3 R. Haecckel, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1976, 101.
- 4 A.O.M. Stoppani und C. Milstein, Biochem. J. 67, 406 (1957).
- 5 Biochemica-Information über Aldehyd-Dehydrogenase, Boehringer Mannheim, Tutzing 1976.

[Ph 613]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 667-669 (1983)

## Bequeme Synthese von Bis-3'-0-(5-ethyl-2'-desoxyuridin)-sulfoxid (KK-Ro 258)

Klaus Keppeler\* und Gebhard Kiefer

Aus dem Forschungslaboratorium der Robugen GmbH, Alleenstraße 22, 7300 Esslingen  
Eingegangen am 29. Juni 1982

---

Die Titelverbindung **4** wurde durch Umsetzung von 5'-0-Trityl-5-ethyl-2'-desoxyuridin mit Thionylchlorid in einer Mischung von Dichlormethan und Pyridin hergestellt. Die Tritylschutzgruppe wurde nach bekannten Verfahren abgespalten.

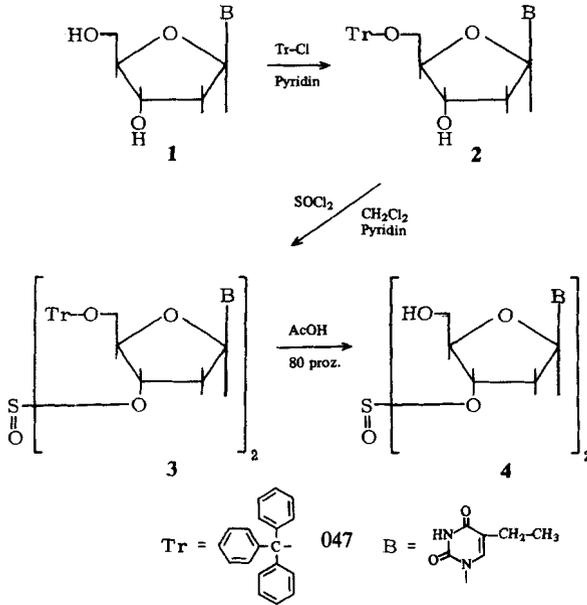
### Convenient Synthesis of Bis-3'-0-(5-ethyl-2'-deoxyuridine) Sulfoxide (KK-Ro 258)

The title compound **4** was prepared by treating 5'-0-trityl-5-ethyl-2'-deoxyuridine with thionyl chloride in a mixture of dichloromethane and pyridine. The trityl group was removed by standard procedures.

---

Über die Umsetzung von Nucleosiden mit Thionylchlorid wurde schon früher berichtet<sup>2,3,4</sup>. Ihr Ziel war die Darstellung der entsprechenden 5'-Chlor- bzw. 3'-Chlor-Nucleoside und der 3'5'-Dichlor-Nucleoside. *Beachem III* beschreibt als Zwischenstufe ein 5'-Chlor-bissulfit<sup>4</sup>. Als Lösungsmittel wurden bei den Synthesen überwiegend Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT)<sup>4,9</sup>, Triethylphosphat<sup>3</sup> und Acetonitril<sup>2</sup> verwendet. Unser Ziel war die einfache Herstellung der Titelverbindung **4**.

Um eine Umsetzung an der 5'-Hydroxygruppe zu vermeiden, wurde diese mittels einer Triphenylmethyl-(Trityl)-Gruppe geschützt. Die Tritylgruppe wird oft als Schutzgruppe der Hydroxyfunktion in der Nucleosid-Chemie eingesetzt<sup>5,6,7</sup>. Die Tritylierung der Polyole wird mittels Chlortriphenylmethan in Pyridin durchgeführt und ist in hohem Maße selektiv für primäre Hydroxygruppen. Erwartungsgemäß haben wir bei der Synthese von 5'-0-Trityl-5-ethyl-2'-desoxyuridin (**2**)<sup>1</sup> eine hohe Ausbeute (74,9 %) erhalten.



Die Umsetzung von **2** mit Thionylchlorid in einer Mischung aus Dichlormethan und Pyridin ergab in guter Ausbeute das gewünschte Bis-3'-0-(5'-0-trityl-5-ethyl-2'-desoxyuridin)-sulfoxid (**3**). Die Abspaltung der Tritylgruppe kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden<sup>5,7,8</sup>. Wir haben uns dabei einer Variante der von *Smrt* et al. beschriebenen Methode bedient<sup>5</sup>. Die gewünschte Titelverbindung, Bis-3'-0-(5-ethyl-2'-desoxyuridin)-sulfoxid (**4**), erhielten wir in 65-proz. Ausbeute. Die Struktur von **4** wurde durch Elementaranalyse und <sup>1</sup>H-NMR Spektrum bestätigt. Über die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von **4** wird an anderer Stelle berichtet werden.

### Experimenteller Teil

*Schmp.*: Apparatur nach Dr. Tottoli (unkorr.). <sup>1</sup>H-NMR: Bruker XL 80, in DMSO-d<sub>6</sub> und CDCl<sub>3</sub> nach D<sub>2</sub>O-Austausch, TMS int. Stand. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor Pascher, Bonn. *DC*: Kieselgel 60 F<sub>254</sub> – Alufolien der Fa. Merck, Darmstadt, Schichtdicke 0,25 mm. Fließmittel: Angaben in V:V, Kammersättigung, Detektion UV-Licht 254 nm. *Chemikalien*: p.a. Qualität.

#### Synthese von Bis-3'-0-(5-ethyl-2'-desoxyuridin)-sulfoxid (**4**)

##### 1. 5'-O-Trityl-5-ethyl-2'-desoxyuridin (**2**)

7,68 g (30 mmol) 5-Ethyl-2'-desoxyuridin (**1**) werden in 100 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 9,20 g (33 mmol) Chlortriphenylmethan versetzt und im Ölbad von 100° 3 h unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird in ein Gemisch aus 500 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gegossen und 5 min bei Raumtemp. gerührt. die wäßrige Phase wird mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit folgenden Lösungen

gewaschen: 2 × 100 ml 3 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 ml Wasser, 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut 100 ml Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Filtrat i. Vak. eingeengt. Rohausbeute: 16,2 g.

Nach Umkristallisation aus Benzol/Ethylacetat/96-proz. Ethanol (75:96:7) erhält man ein schwachbeiges dc reines Pulver. Ausb. 11,2 g (74,9 % d.Th.). Schmp.: 182–185°, DC: Chloroform/Isopropanol 9:1, Rf: 0,75.

### 2. Bis-3'-0-(5'-0-trityl-5-ethyl-2'-desoxyuridin)-sulfoxid (3)

49,8 g (0,1 mol) **2** werden in einer Mischung aus 400 ml absol. Dichlormethan und 80 ml trockenem Pyridin gelöst. 18,1 ml (0,25 mol) Thionylchlorid mischt man mit 200 ml absol. Dichlormethan und läßt diese Mischung zur Lösung von **2** zutropfen. Nach 20 min Reaktionszeit bei Raumtemp. gießt man den Ansatz auf 1200 ml Eiswasser und rührt, bis das Eis geschmolzen ist. Man extrahiert die wäßrige Phase mit 400 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wird unter Zusatz von Aktivkohle (Darco G 60) aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 42,3 g (81 % d.Th.) farbloses Pulver, sintert bei 128° und schmilzt bei 140–144°, DC: Chloroform/Isopropanol 9:1, Rf: 0,85.

### 3. Bis-3'-0-(5-ethyl-2'-desoxyuridin)-sulfoxid (4)

42,3 g (0,041 mol) **3** und 300 ml 80proz. Essigsäure werden 10 min unter Rückfluß gehalten und anschließend i. Vak. eingeengt. Den blaßgelben, pulverigen Rückstand kristallisiert man mit Hilfe von Aktivkohle (Darco G 60) aus 1000 ml 96proz. Ethanol um. Ausb.: 15,0 g (65 % d.Th.) Schmp.: 211–212°, DC: Chloroform/Isopropanol 9:1, Rf: 0,35. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>S (558,56) Ber. C 47,3 H 5,41 N 10,0 S 5,7 Gef. C 47,1 H 5, 54 N 9,5 S 5,6. <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,08 (m, 3H), 2,31 (m, 5H) 3,65 (m, 2H) 4,13 (m, 1H) 5,25 (m, 1H) 6,25 (t, 1H) 7,73 (s, 1H) 11,28 (s, NH). UV (H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub>: 267 nm, ε = 19298. Max. Wasserlöslichkeit bei 20° ± 1° entspricht 435,0 mg/Liter.

### Literatur

- 1 R.D. Walter und K.K. Gauri, *Biochem. Pharmacol.* **24**, 1025 (1975).
- 2 H. Hřebabecky, J. Brokeš und J. Beránek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **45**, 599 (1980).
- 3 R. Vince, H. Lee und A.S. Narang, *J. Med. Chem.* **24**, 1511 (1981).
- 4 L.M. Beacham III, *J. Org. Chem.* **44**, 3100 (1979).
- 5 J. Smrt und F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **25**, 553 (1960).
- 6 P.T. Gilham und H.G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5986 (1957).
- 7 V. Kohli, H. Blöcker und H. Köster, *Tetrahedron Lett.* **21**, 2683 (1980).
- 8 T.A. Khwaja und C. Heidelberger, *J. Med. Chem.* **10**, 1066 (1967).
- 9 G.A. Freeman, L.M. Beacham III und A. Ragonzeos, *Synth. Commun.* **10**, 685 (1980).