

- 11 C. J. Pouchert in *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, II. Ed., page 443, Aldrich Chemical Company, U. S. A. 1975.  
 12 L. Marchetti, L. Pentimalli, P. Lazeretti, L. Schenetti and F. Taddei, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1973, 1926.

[Ph 557]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 146–153 (1983)

## Cyclische Aldehydderivate als Alkylierungsreagenzien, 1. Mitt.

## Acyclo- und Azaacycloanaloga von Nucleosiden

Herfried Griengl\*, Walter Hayden, Elke Schindler und Erich Wanek

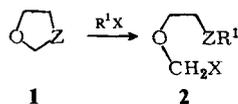
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Graz, Stremayrgasse 16,  
 A-8010 Graz, Österreich  
 Eingegangen am 29. Januar 1982

Ringöffnung von 1,3-Dioxolan und von 3-Alkyl-1,3-oxazolidinen mit Acetylchlorid oder Trimethyliodsilan führt zu den  $\alpha$ -Halogenethern **2a–2e**. Diese stellen Alkylierungsreagenzien dar. Ihre Umsetzung mit Adenin, 6-Chlorpurin oder silyliertem Cytosin bzw. silylierten Uracilderivaten gibt die 2-Hydroxyethoxymethyl- bzw. 2-Acetamidoethoxymethylverbindungen **4**, **5** und **7**.

## Cyclic Aldehyde Derivatives as Alkylating Reagents, I: Acyclo and Azaacyclo Analogs of Nucleosides

Ring opening of 1,3-dioxolane and of 3-alkyl-1,3-oxazolidines with acetyl chloride or trimethyliodosilane leads to the  $\alpha$ -halogeno ethers **2a–2e**. These are alkylating reagents. Their reactions with adenine, 6-chloropurine, silylated cytosine or silylated uracil derivatives gives the 2-(hydroxy)ethoxymethyl- or 2-(acetamido)ethoxymethyl compounds **4**, **5** and **7**.

Cyclische Aldehydderivate wie 1,3-Dioxolane<sup>1)</sup> oder 3-Alkyl-1,3-oxazolidine<sup>2)</sup> geben unter Säurekatalyse mit reaktiven Olefinen wie Enolethern<sup>1,2)</sup> oder Enaminen<sup>3)</sup> in einer polaren Cycloaddition Perhydro-1,4-dioxepine und -1,4-diazepine. In einigen Fällen wurde daneben auch die Bildung acyclischer Reaktionsprodukte beobachtet<sup>4)</sup>. Mechanistisch betrachtet verlaufen diese Umsetzungen über das ringgeöffnete Produkt **2**, das elektrophil mit dem Olefin reagiert<sup>5)</sup>.



1, 2	Z	R <sup>1</sup>	X
a	O	Ac	Cl
b	O	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	I
c	NCH <sub>3</sub>	Ac	Cl
d	NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ac	Cl
e	NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl

Kürzlich wurde gezeigt, daß 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanin (Acycloguanosin) ausgezeichnete antivirale Wirkung, vor allem gegenüber Herpesviren, besitzt<sup>6)</sup>. Einen einfachen Syntheseweg zu anderen Acyclo- und Azaacyclonucleosidanalogen könnte die Umsetzung von **2** mit den entsprechenden Purinen und Pyrimidinen eröffnen, worüber nachstehend berichtet wird<sup>7)</sup>.

## Chemische Synthese

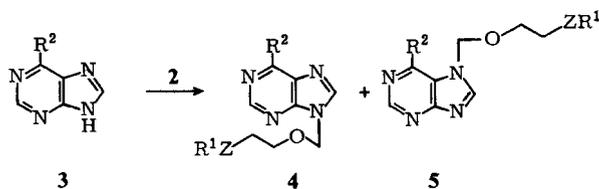
### Bildung des Synthons **2**

Verfahren der Ringöffnung von 1,3-Dioxolan zu **2a** mit Acetylchlorid<sup>8)</sup> und zu **2b** mittels Trimethyliodsilan<sup>9-11)</sup> wurden parallel zu den nachstehend beschriebenen Untersuchungen ebenfalls angewandt, um daraus Acyclonucleosidanaloga zu erhalten.

3-Alkyl-1,3-oxazolidine geben mit Carbonsäurechloriden Spaltung der C-N-Bindung, so daß beispielsweise **1c** mit Acetylchlorid in **2c** übergeht<sup>12,13)</sup>. Protonensäuren und Trimethyliodsilan führen hingegen zu einer Spaltung der C-O-Bindung<sup>5,14)</sup>.

### Umsetzungen von **2** mit Purinen

Fügt man zu einer Suspension des Natriumsalzes von 6-Chlorpurin (**3a**) in *N,N*-Dimethylformamid bei  $-30^\circ$  die Reaktionslösung der Ringöffnung von 3-Methyl-1,3-oxazolidin (**1c**) mittels Acetylchlorid und läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen, so werden die an N-9 bzw. N-7 alkylierten Produkte **4a** und **5a** im Verhältnis 2:1 erhalten.



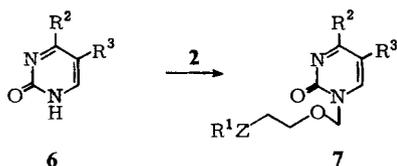
3, 4, 5	NCH <sub>3</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	NCH <sub>3</sub>	Ac	Cl
b	NCH <sub>3</sub>	Ac	NH <sub>2</sub>
c	NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ac	NH <sub>2</sub>
d	NCH <sub>3</sub>	Ac	H <sub>3</sub> CNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
e	O	H	Cl
f	O	H	H <sub>3</sub> CNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

Adenin (**3b**) gibt in gleicher Weise das Alkylierungsprodukt **4b** bzw. mit dem ringgeöffneten Synthon **2d** die entsprechende Benzylverbindung **4c**. **4b** und **4c** stellen Aza-Acyclonanaloga des Adenosins dar.

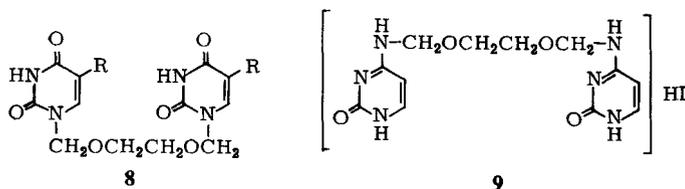
Setzt man zur Alkylierung das aus der Ringöffnung von 1,3-Dioxolan mit Acetylchlorid erhaltene Synthon **2a** ein, so werden 2-Hydroxyethoxymethylderivate erhalten. Beispielsweise wird so **3a** in **4e**<sup>9,10)</sup> übergeführt. Ein Chloratom an C-6 des Purinrings kann gegen die Aminfunktion ausgetauscht werden<sup>15)</sup>. 2-(*N*-Methylamino)ethanol führt daher von **4a** zu **4d** bzw. von **4e** zu **4f**.

## Acycloanaloga von Uridin und Cytidin

Uracil gibt nach Silylierung und Umsetzung mit **2a** das Acycloderivat **7f**, erstmals kürzlich auf anderem Weg<sup>16,17)</sup> synthetisiert, und **8a**, letzteres vermutlich aus bei der Ringöffnung von 1,3-Dioxolan mitentstandenen 1,2-Bis(chlormethoxy)ethan gebildet.



6, 7	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	6, 7	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>a</b>	NCH <sub>3</sub>	Ac	OH	H	<b>g</b>	O	H	OH	F
<b>b</b>	NCH <sub>3</sub>	Ac	OH	F	<b>h</b>	O	H	OH	I
<b>c</b>	NCH <sub>3</sub>	Ac	OH	I	<b>i</b>	O	Ac	OH	CH <sub>2</sub> OH
<b>d</b>	NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cbo	NH <sub>2</sub>	H	<b>j</b>	O	H	OH	CH <sub>2</sub> OH
<b>e</b>	NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	<b>k</b>	O	Ac	OH	Ac
<b>f</b>	O	H	OH	H	<b>l</b>	O	H	NH <sub>2</sub>	H



**8** R

**a** H

**b** I

Da 5-Fluoruracil antineoplastische und 5-Iod-2<sup>1</sup>-desoxyuridin antivirale Wirkung besitzt, wurden die entsprechenden Acycloanaloga **7g** und **7h**<sup>16-18)</sup> synthetisiert. In letzterem Fall erfolgte die Ringöffnung von 1,3-Dioxolan mit Trimethyliodsilan<sup>9)</sup> unter Bildung des Synthons **2b**. Wieder wird bei der Alkylierung die Entstehung eines **8a** analogen Nebenprodukts **8b** beobachtet.

In ähnlicher Weise werden **6i** und **6k** die Acyclonanaloge **7i** bzw. **7j** und **7k** erhalten, während das ringgeöffnete Syntheton **2c** zu den Azaanalogen **7a-7c** führt.

Auch Cytosin (**6d**) kann der Alkylierung zu Azaacycloanalogen des Cytidins unterworfen werden. Umsetzung mit **2e** führt über **7d** zu **7e**. Bei der Reaktion von **6d** mit **1b** wurde hingegen nur **9** isoliert.

## Biologische Aktivität

Alle neu dargestellten Verbindungen wurden auf antivirale Aktivität (Influenza A/Texas, Influenza B/Hongkong, Herpes Simplex I, Herpes Simplex II) untersucht. Eine Hemmwirkung konnte nicht beobachtet werden, bzw. erst im zelltoxischen Konzentrationsbereich.

**4a**, **4b**, **4f**, **5a**, **7a–7c**, **7g**, **7h**, **8b** und **9** wurden auch auf potentielle Antitumor-Aktivität (L 1210 Zellen) geprüft. Nur **4a** zeigte eine geringfügige Hemmung.

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich danken wir für finanzielle Unterstützung, der SANDOZ Forschungsinstitut Gesellschaft m.b.H., Wien, für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Apparatur nach Tottoli, unkorrt.; *UV*: Beckman DB (H<sub>2</sub>O); *NMR*: Bruker WH (90 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> mit TMS als int. Stand.); *Elementaranalysen*: Analytische Abteilung des Inst. für Organ. Chemie der Universität Graz.

### Synthese der Reaktionslösung von **2c**

0,94 g (12 mmol) Acetylchlorid werden unter Stickstoff zu einer Lösung von 1,04 g (12 mmol) 1-Methyl-1,3-oxazolidin (**1e**)<sup>9</sup> in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -40° zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemp. erwärmt.

### Umsetzung von **2c** mit Purinen

10 mmol des entsprechenden Purins werden mit NaH in trockenem DMF in das Natriumsalz übergeführt. Die entstandene Suspension wird auf -30° gekühlt und die gekühlte Lösung von **2c** langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht gerührt und auf Raumtemp. erwärmt. Ein eventuell auftretender Niederschlag wird abgesaugt (Ausgangsmaterial), die Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mittels SC (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 20/1 als Laufmittel) getrennt.

### 9-[2-(*N*-Acetyl-*N*-methyl)aminoethoxymethyl]-6-chlorpurin (**4a**)

Ausb. 0,79 g (28 %), Schmp. 120–122° (Ethanol). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (283,6) Ber.: C 46,6 H 4,98 N 24,7 Gef.: C 46,7 H 5,12 N 23,8. NMR: δ (ppm) = 1,87, 1,94 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,67, 2,88 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,3–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,70, 5,73 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 8,86 (2s, 2H, Purin, H-2, H-8). UV: λ<sub>max</sub> (log ε) = 264 nm (3,94).

### 7-[2-(*N*-Acetyl-*N*-methyl)aminoethoxymethyl]-6-chlorpurin (**5a**)

Ausb. 0,4 g (14 %), Schmp. 139° (Ethanol). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (283,6) Ber.: C 46,6 H 4,98 N 24,7 Gef.: C 47,0 H 5,08 N 24,8. NMR: δ (ppm) = 1,83, 1,94 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,63, 2,85 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,4–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,81, 5,82 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 8,87, 9,00 (2s, 2H, Purin, H-2, H-8). UV: λ<sub>max</sub> (log ε) = 272 nm (4,05).

**9-[2-(*N*-Acetyl-*N*-methyl)aminoethoxymethyl]-6-aminopurin (4b)**

Ausb. 0,96 g (36 %), Schmp. 182–183° (Ethanol).  $C_{11}H_{16}N_6O_2$  (264,2) Ber.: C 50,0 H 6,1 N 31,8 Gef.: C 50,1 H 6,3 N 31,5. NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,88, 1,94 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,69, 2,87 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,3–3,8 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7,28 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,17, 8,26 (2s, 2H, Purin, H-2, H-8). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 261 nm (4,25).

**9-[2-(*N*-Acetyl-*N*-benzyl)aminoethoxymethyl]-6-aminopurin (4c)**

8,5 g (52 mmol) **1c**<sup>4)</sup> werden in 20 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst und bei Raumtemp. mit 4,1 g (52 mmol) Acetylchlorid versetzt. Die Lösung wird 10 min unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen zu einer Lösung von 40 mmol Adenin-Natriumsalz (aus 4,5 g Adenin und 0,96 g NaH) in 300 ml DMF zugesetzt. Nach Rührenlassen über Nacht wird das unumgesetzte Adenin abfiltriert, die Lösung zur Trockene gebracht und das Produkt durch SC (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 9/1) isoliert. Ausb. 4,8 g (37 %), Schmp. 164–165° (Isopropanol).  $C_{16}H_{20}N_6O_2$  (328,2) Ber.: C 60,0 H 5,88 N 24,7 Gef.: C 60,0 H 5,92 N 24,6. NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,92, 2,07 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3,3–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,43, 4,50 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 5,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7,16–7,32 (m, 7H, NH<sub>2</sub>, Ph), 8,17, 8,25 (2s, 2H, Purin, H-2, H-8).

**9-[2-(*N*-Acetyl-*N*-methyl)aminoethoxymethyl]-6-[2-hydroxyethyl]-*N*-methylaminopurin (4d)**

Eine Mischung von 0,5 g (1,8 mmol) **4a** und 0,4 ml (5,3 mmol) 2-Methylaminoethanol wird in 10 ml *n*-Butanol 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. werden 5 ml methanol. KOH zugegeben und 24 h gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 0,3 g (52 %), Schmp. 92–93° (Toluol).  $C_{14}H_{22}N_6O_3$  (322,4) Ber.: C 52,2 H 6,89 N 26,1 Gef.: C 51,5 H 6,9 N 25,8. NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,89, 1,94 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,70, 2,88 (2s, 3H, AcNCH<sub>3</sub>), 3,2 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,3–3,8 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,8 (br s, 1H, OH), 5,56, 5,58 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 8,25, 8,29 (2s, 2H, Purin, H-2, H-8).

**9-(2-Hydroxyethoxymethyl)-6-[*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methyl]aminopurin (4f)**

Zu einer Lösung von **3g** (20 mmol) 6-Chlorpurin in 100 ml trockenem DMF werden 4 ml (30 mmol) Triethylamin gegeben und die Mischung 10 min gerührt. 3,13 ml (25 mmol) 2-Acetoxyethyl-chlor-methylether<sup>8)</sup> werden zugegeben und die Mischung 2 h gerührt. Danach werden 10 ml 2-Methylaminoethanol zugegeben und nach Rührenlassen über Nacht die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach SC (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 9/1) erhält man 1,2 g (23 %) **4f**. Schmp. 99–100° (2-Propanol).  $C_{11}H_{17}N_5O_3$  (267,2) Ber.: C 49,4 H 6,36 N 26,2 Gef.: C 49,3 H 6,53 N 26,1. NMR:  $\delta$  (ppm) = 3,48 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,3–3,9 (m, 9H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, OH), 4,7 (br s, 1H, OH), 5,58 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 8,25, 8,29 (2s, 2H, Purin, H-2, H-8).

**Silylierung der Pyrimidine 6a–d, i, k**

Das entsprechende Pyrimidin (10 mmol) wird mit 1 ml Chlortrimethylsilan und 5 ml Hexamethyldisilazan 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Hexamethyldisilazan i. Vak. entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Darstellung von 7a–c**

30 mmol rohes, silyliertes Pyrimidin werden in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Eine Lösung von **2c** (hergest. aus 36 mmol **1c**) wird in kleinen Portionen zugegeben und die Mischung anschließend noch 3 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird zur Trockene gebracht, der Rückstand in 50 ml 50proz. Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt und erneut zur Trockene gebracht. Die Produkte werden durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutral, Benzol/Ethanol 4/1) isoliert.

**1-[2-(*N*-Acetyl-*N*-methyl)aminoethoxymethyl]-2,4-(1*H*,3*H*)pyrimidindion (7a)**

Ausb. 2,3 g (32 %), Schmp. 142–143° (Ethanol). C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (241,1) Ber.: C 49,8 H 6,27 N 17,4 Gef.: C 49,6 H 6,39 N 17,3. NMR: δ (ppm) = 1,95 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,77, 2,96 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,3–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,07, 5,09 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 5,60 (d, J = 7,8Hz, 1H, H-5), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-6), 11,3 (br s, 1H, NH).

**1-[2-(*N*-Acetyl-*N*-methyl)aminoethoxymethyl]-5-fluor-2,4-(1*H*,3*H*)pyrimidindion (7b)**

Ausb. 1,7 g (22 %), Schmp. 124–125° (Ethanol). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (259,1) Ber.: C 46,3 H 5,45 N 16,2 Gef.: C 46,0 H 5,49 N 16,1. NMR: δ (ppm) = 1,95 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,75, 2,95 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,3–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,20, 5,22 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 7,89 (d, J = 7,5Hz, 1H, H-6), 11,2 (br s, 1H, NH).

**1-[2-(*N*-Acetyl-*N*-methyl)aminoethoxymethyl]-5-iod-2,4-(1*H*,3*H*)pyrimidindion (7c)**

Ausb. 3,2 g (29 %), Schmp. 144–145° (Ethanol). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (367,0) Ber.: C 37,2 H 3,84 N 11,5 Gef.: C 32,6 H 3,7 N 11,3. NMR: δ (ppm) = 1,94 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,75, 2,94 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,3–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,23, 5,26 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 7,97 (s, 1H, H-6), 11,5 (br s, 1H, NH).

**1-[2-(*N*-Benzoxycarbonyl-*N*-benzyl)aminoethoxymethyl]-4-amino-2-(1*H*)pyrimidinon (7d)**

8,5 g (52 mmol) **1c**<sup>4)</sup> werden in 20 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst und 9,4 g (52 mmol) Benzoxycarbonylchlorid zugegeben. Die Lösung wird 45 min unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemp. zu einer Lösung von 23 mmol rohem Bis(trimethylsilyl)cytosin in 20 ml CHCl<sub>3</sub> zugegeben. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, i. Vak. zur Trockene gebracht und mit 50proz. Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. wird **7d** mittels SC isoliert (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 9/1). Ausb. 3,8 g (40 %), Schmp. 104–105° (Isopropanol) C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (408,4) Ber.: C 64,9 H 5,9 N 13,7 Gef.: C 65,1 H 6,0 N 13,3. NMR: δ (ppm) = 3,3–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,5 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,0 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 5,1 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,65 (br d, 1H, H-5), 7,1–7,3 (m, 12H, Ph, Ph, NH<sub>2</sub>), 7,6 (d, J = 7Hz, H-6), 8 (br s, 1H, NH).

**4-Amino-1-[2-(*N*-benzyl)aminoethoxymethyl]-2-(1*H*)pyrimidinon (7e)**

1,55 g (3,9 mmol) **7d** werden in 100 ml Ethanol gelöst und bei 4 bar mit H<sub>2</sub> und Pd/Aktivkohle reduziert. Nach beendeter Umsetzung (ca. 10 h) wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung zur Trockene gebracht. Ausb. 1 g (93 %), Schmp. 182–184° (Ethanol). C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (275,4) Ber.: C 61,3 H 6,61 N 20,4 Gef.: C 60,4 H 6,66 N 20,2. NMR: δ (ppm) = 3,3–3,7 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,0 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 5,7 (d, J = 7Hz, 1H, H-5), 7,2 (m, 7H, Ph, NH<sub>2</sub>), 7,6 (d, J = 7Hz, 1H, H-6).

**Darstellung von 7f, g, i, k**

25 mmol des entsprechenden Pyrimidins werden silyliert und in 50 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen. 4,75 ml (38 mmol) 2-Acetoxyethyl-chlormethylether<sup>6)</sup> werden zugesetzt und die Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird i. Vak. zur Trockene gebracht, 30 min mit 50 ml 50-proz. Ethanol unter Rückfluß erhitzt und erneut zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird wie im Folgenden beschrieben aufgearbeitet.

**1-(2-Hydroxyethoxymethyl)-2,4-(1*H*,3*H*)pyrimidindion (7f)<sup>10)</sup> und 1,2-Bis(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-ylmethoxy)ethan (8a)**

Der Rückstand wird mit 75 ml Ethanol zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten vom Unlöslichen (hauptsächlich **8a**) abfiltriert. Die ethanol. Lösung wird zur Trockene gebracht und 3 d mit

NH<sub>3</sub>-gesättigtem Methanol gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird **7f** aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 0,95 g (20,5 %), Schmp. 135–138°. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (186,17) Ber.: C 45,2 H 5,41 N 15,1 Gef.: C 44,5 H 5,3 N 15,1. NMR: δ (ppm) = 3,5 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,7 (s, 1H, OH), 5,1 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 5,6 (d, J = 7 Hz, 1H, H-5), 7,7 (d, J = 7 Hz, 1H, H-6), 11,3 (s, 1H, NH). **8a** wird mehrmals aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1 g (26 %), Schmp. 218°. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (310,3) Ber.: C 46,5 H 4,55 N 18,1 Gef.: C 46,4 H 4,4 N 17,4. NMR: δ (ppm) = 3,6 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,1 (s, 4H, 2NCH<sub>2</sub>O), 5,6 (d, J = 7 Hz, 2H, 2H-5), 7,7 (d, J = 7 Hz, 2H, 2H-6), 11,3 (s, 2H, 2NH).

#### 5-Fluor-1-(2-hydroxyethoxymethyl)-2,4-(1H,3H)pyrimidindion (**7g**)

Der Rückstand wird 3 d mit 20 ml NH<sub>3</sub>-gesättigtem Methanol gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird **7g** mittels SC (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 9/1) isoliert. Ausb. 1,5 g (29,4 %) Schmp. 155° (Ethanol). C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (204,2) Ber.: C 41,2 H 4,44 N 13,7 Gef.: C 40,9 H 4,39 N 13,5. NMR: δ (ppm) = 3,3 (s, 1H, OH), 3,5 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,0 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 7,4 (d, J = 7 Hz, H-6).

#### 1-(2-Acetoxyethoxymethyl)-5-hydroxymethyl-2,4-(1H,3H)pyrimidindion (**7i**)

Der Rückstand wird mit SC (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 3/1) getrennt. Ausb. 3,7 g (57,4 %), Schmp. 120° (Ethanol). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (258,2) Ber.: C 46,5 H 5,46 N 10,9 Gef.: C 46,4 H 5,53 N 10,8. NMR: δ (ppm) = 2,0 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3,7 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,1 (m, 4H, CH<sub>2</sub> der Seitenkette, CH<sub>2</sub>OH), 5,0 (t, J = 7 Hz, 1H, OH), 5,1 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 7,6 (s, 1H, H-6), 11,4 (s, 1H, NH).

#### 1-(2-Hydroxyethoxymethyl)-5-hydroxymethyl-2,4-(1H,3H)pyrimidindion (**7j**)

1 g (3,88 mmol) **7i** werden in 20 ml NH<sub>3</sub>-gesättigtem Methanol 3 d gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0,8 g (96 %), Schmp. 129°. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (216,2) Ber.: C 48,9 H 5,22 N 10,4 Gef.: C 48,6 H 5,21 N 10,5. NMR: δ (ppm) = 3,5 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,1 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH in 5), 4,5–5,0 (s, 2H, 2OH), 5,1 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 7,6 (s, 1H, H-6), 11,3 (s, 1H, NH).

#### 1-(2-Acetoxyethoxymethyl)-5-acetyl-2,4-(1H,3H)pyrimidindion (**7k**)

Der Rückstand wird analog **7i** aufgearbeitet. Ausb. 5,2 g (77 %), Schmp. 122° (Ethanol). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (270,24) Ber.: C 48,9 H 5,22 N 10,4 Gef.: C 48,6 H 5,21 N 10,5. NMR: δ (ppm) = 2,0 (s, 3H, COCH<sub>3</sub> der Seitenkette), 2,5 (s, 2H, COCH<sub>3</sub> in 5), 3,7 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,1 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,2 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 8,5 (s, 1H, H-6), 11,8 (s, 1H, NH).

#### Darstellung der 2-Hydroxyethoxymethyl-derivate **7h**, **7l**, **8b** und **9**

10 mmol **2c** (hergest.<sup>11)</sup> aus äquimolaren Mengen 1,3-Dioxolan und Trimethylsilylan in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 0,2 ml 2-Methyl-2-buten) werden bei –35° zu einer Lösung von 10 ml des entsprechenden silylierten Pyrimidins in 50 ml 1,2-Dichlorethan gegeben. Unter Rühren wird innerhalb 3 h auf Raumtemp. erwärmt. Die Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt, der Rückstand 30 min mit 50-proz. Ethanol unter Rückfluß erhitzt und wieder zur Trockene gebracht. Trennung der entstandenen Produkte mittels SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutral, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 3/1).

#### 1-(2-Hydroxyethoxymethyl)-5-iod-2,4-(1H,3H)pyrimidindion (**7h**)

Ausb. 1,2 g (38 %), Schmp. 170–172° (Methanol). C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (312,1) Ber.: C 26,9 H 2,91 N 9,0 Gef.: C 27,1 H 2,89 N 8,9. NMR: δ (ppm) = 3,51 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,68 (s, 1H, OH), 5,09 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 8,25 (s, 1H, H-6), 11,7 (s, 1H, NH).

**1,2-Bis(2,4-dioxo-5-iod-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl-methoxy)ethan (8b)**

Ausb. 0,96 g (17 %), Schmp. 237–239° (Methanol).  $C_{12}H_{12}I_2N_4O_6$  (562,1) Ber.: C 25,6 H 2,16 N 10,0 Gef.: C 24,6 H 2,07 N 8,7. NMR:  $\delta$  (ppm) = 3,61 (s, 4H,  $CH_2CH_2$ ), 5,06 (s, 4H,  $NCH_2O$ ), 8,24 (s, 2H, H-6), 11,7 (s, 2H, NH).

**1,2-Bis[N-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)aminomethoxy]ethan-hydroiodid (9)**

Ausb. 1,1 g (25 %), Schmp. 228–229° (Methanol).  $C_{12}H_{17}IN_6O_4$  (436,1) Ber.: C 33,0 H 3,93 N 19,3 Gef.: C 32,8 H 3,89 N 19,0. NMR:  $\delta$  (ppm) = 3,61 (s, 4H,  $CH_2CH_2$ ), 4,5 (br s, 2H, NH), 5,11 (s, 4H,  $NCH_2O$ ), 5,87 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-5), 7,80 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-6), 8,34 (br s, 2H, NH).

Die literaturbekannte<sup>8)</sup> Verbindung **7** wird bei dieser Synthese als zweites Produkt erhalten, wurde aber nicht weiter aufgearbeitet.

**Literatur**

- 1 B. M. Mikhailov und L. S. Povarov, Zh. Obshch. Khim. 32, 446 (1962); C. A. 58, 514 (1963).
- 2 H. Griengl und A. Bleikolm, Tetrahedron Lett. 1975, 2565.
- 3 H. Griengl, G. Prischl und A. Bleikolm, Justus Liebigs Ann. Chem. 1980, 1573.
- 4 H. Griengl und A. Bleikolm, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1791.
- 5 H. Griengl, A. Bleikolm, W. Grubbauer und H. Söllradl, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 392.
- 6 G. Elion, P.H. Furman, J.A. Fife, D. DeMiranda, L. Beauchamp und H.J. Schaeffer, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74, 5716 (1977); C. A. 88, 182 482 (1978).
- 7 Auszugsweise vorgetragen auf den „Österreichischen Chemietagen 1981“, Graz, Österreich, 7.–9.10.1981; Öster. Chem. Ztg. 1981, 240.
- 8 L. Yu. Tychinskaya und V. L. Florent'ev, Bioorg. Khim. 4, 1461 (1978); C. A. 90, 87404 (1979).
- 9 G.E. Keyser, J.D. Bryant und J.R. Barrio, Tetrahedron Lett. 1979, 3263.
- 10 J.D. Bryant, G.E. Keyser und J.R. Barrio, J. Org. Chem. 21, 3733 (1979).
- 11 J.R. Barrio, J.D. Bryant und G.E. Keyser, J. Med. Chem. 23, 572 (1980).
- 12 H. Böhme und K. Osmers, Chem. Ber. 105, 2237 (1972).
- 12 Badische Anilin- & Soda AG (Erf. E. Plötz) D.B.P. 961804 (8. Febr. 1953); C. 1957, 12307.
- 14 H. Griengl und E. Wanek, unveröffentlicht.
- 15 R.R. Adams und F.C. Whitmore, J. Am. Chem. Soc. 67, 1271 (1945).
- 16 J.L. Kelley, J.E. Kelsey, W.R. Hall, M.P. Krochmal und H.J. Schaeffer, J. Med. Chem. 24, 753 (1981).
- 17 H.M. Abrams, L. Ho und S.H. Chu, J. Heterocycl. Chem. 18, 947 (1981).
- 18 A. Rosowsky, S. Kim und M. Wick, J. Med. Chem. 24, 1177 (1981).