

Das NMR-Spektrum (in CDCl₃, TMS als interner Standard) zeigt folgende Signale: $\tau = 3.03$ (Aryl-H); $\tau = 6.78$ (—CH₂—N-Protonen); $\tau = 7.68, 7.71, 7.76$ (O-Acetyl-Protonen); Schulter bei $\tau = 7.64$ (benzyliche und —CH₂C-Protonen).



Eingegangen am 6. Oktober 1969 [Z 107]

[*] Doz. Dr. G. Schill und Dipl.-Chem. C. Zürcher
Chemisches Laboratorium der Universität
78 Freiburg, Albertstraße 21

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Stiftung Volkswagenwerk unterstützt.

[1] Gezielte Synthese von Catena-Verbindungen, 10. Mitteilung. — 9. Mitteilung: W. Vetter u. G. Schill, *Tetrahedron* 23, 3079 (1967).

[2] G. Schill, Habilitationsschrift, Universität Freiburg 1964; *Chem. Ber.* 100, 2021 (1967).

[3] G. Schill u. H. Zollenkopf, *Liebigs Ann. Chem.* 721, 53 (1969).

[4] W. S. Fones, *J. org. Chemistry* 14, 1099 (1949).

[5] R. C. Fuson u. H. O. House, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1327 (1953).

[6] A. Lüttringhaus u. K. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.* 528, 155 (1937).

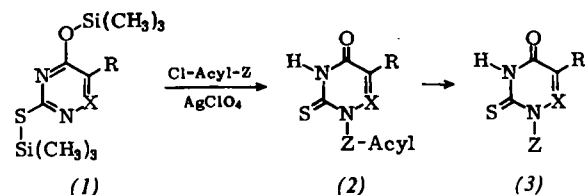
[7] H. Stetter, *Chem. Ber.* 86, 197 (1953).

[8] Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden von Dr. W. Vetter, Physikalische Abteilung der Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel, durchgeführt.

Neue einfache Synthese von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden[**]

Von H. Vorbrüggen, P. Strehlke und G. Schulz[*]

2-Thiopyrimidin-nucleoside waren bisher nur durch vielstufige Synthesen zugänglich^[1]. Zwei kürzlich erschienene direkte Synthesen ausgehend von 2-Thiopyrimidinderivaten und acylierten Halogenzuckern über Quecksilbersalze^[2] sowie nach Hilbert-Johnson^[3] veranlassen uns, über eine sehr einfache allgemeine Synthese von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden wie (3a) und (3b) sowie dem 6-Aza-analogen (3c) nach der Silyl-Hilbert-Johnson-Methode^[4,5] zu berichten.



	R	X	Acylierter Halogenzucker Cl-Acyl-Z	(2)			(3)						
				Ausb. (%)	Fp (°C)	$[\alpha]_D$ (°) [a]	Ausb. (%)	Fp (°C)	$[\alpha]_D$ (°) [b]	H-1' δ (ppm) J (Hz)	UV		
											pH = 7 λ_{\max} (nm) (log ϵ)	pH = 12 λ_{\max} (nm) (log ϵ)	
(a)	H	CH	1-Chlor- 2,3,5-tri- benzoylribo- furanose	71	—	—28	100	214—215	+39 [b]	6.70 [d] 2.5	218 (4.21) 275 (4.13)	239 (4.32) 271 (4.13)	
(b)	C ₂ H ₅	CH	1-Chlor-3,5-di- p-toluy1-2-des- oxy-ribo- furanose	81 [c] α	164—166	+6	53	81—83	+43	6.75 [e] J _{AX} + J _{BX} = 9 Hz	221 (4.09) 274 (4.03)	240 (4.28) 264 (4.07) Schulter	
				β	199—202	—82.5	75	187—188	+6.5	7.7 [f] J _{AX} + J _{BX} = 12 Hz	220 (4.18) 278 (4.23)	242 (4.40) 265 (4.20) Schulter	
(c)	H	N	1-Chlor- 2,3,5-tri- benzoyl-ribo- furanose	78	173	—35.5	87	197—198	—96.6	6.95 [d] 2.5	218 (4.13) 269 (4.26)	236 (4.14) 267 (4.30)	

[a] c = 0.5 in CHCl₃. [b] c = 0.5 in H₂O. [c] Rohausbeute, isoliertes kristallines α -Anomeres = 35%; β -Anomeres = 11.5%.
[d] D₂O bei 90 °C. [e] D₂O bei 30 °C. [f] D₂-Pyridin bei 30 °C.

Die Umsetzung von 2-Thiouracilen mit Hexamethyldisilazan in wasserfreiem Dioxan ergab praktisch quantitativ die O,S-Bis(trimethylsilyl)derivate (1). Diese Verbindungen reagierten mit acylierten Halogenzuckern in wasserfreiem Benzol in Gegenwart von einem Äquivalent Silberperchlorat^[6] bei 25 °C [(1a) und (1c): 60 min; (1b): 30 min] in meist guten Ausbeuten zu den acylierten 2-Thionucleosiden (2). Verseifung mit 0.01—0.02 N NaOCH₃ in wasserfreiem Methanol oder mit methanolischem Ammoniak führte schließlich in meist ausgezeichneten Ausbeuten zu den freien 2-Thiopyrimidin-nucleosiden (3a) und (3b) sowie dem 6-Aza-analogen (3c)^[7]. Elementaranalysen und physikalische Daten stehen im Einklang mit (2) und (3). Bei der Reaktion mit 1-Chlortribenzoyl-ribofuranose wurden bei dieser Reaktionsfolge nur die β -D-Ribofuranoside erhalten, deren Konfiguration außer durch die NMR-Daten bei (3a) durch Oxidation mit NaOH/H₂O₂^[8] bewiesen wurde. In 70-proz. Ausbeute isolierten wir dabei kristallines Uridin, das durch IR- (KBr) und dünnschichtchromatographischen Vergleich mit authentischem Material identifiziert wurde.

Alle 2-Thiouridine zeigen im Vergleich zu den Uridinen eine charakteristische Entschirmung des H-1'-Protons im NMR-Spektrum bis zu einer δ -Einheit^[9].

Weitere Anwendungen dieser Synthesemethode, z. B. die Synthese von 2-Thiocytidinen^[10], werden zur Zeit untersucht.

Eingegangen am 18. September 1968,
ergänzt am 27. August 1969 [Z 89a]

[*] Dr. H. Vorbrüggen, Dr. P. Strehlke und Dr. G. Schulz
Hauptlaboratorium der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170—172

[**] Nucleosidsynthesen, 1. Mitteilung.

[1] G. Shaw, R. N. Warrener, M. H. Maguire u. R. K. Ralph, *J. chem. Soc. (London)* 1958, 2294; M. Sano, *Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)* 10, 308 (1962); D. M. Brown, D. B. Parihar, A. Todd u. S. Varadarajan, *J. chem. Soc. (London)* 1958, 3028.

[2] H.-J. Lee u. P. W. Wigler, *Biochemistry* 7, 1427 (1968).

[3] T. Ueda u. H. Nishino, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 1678 (1968).

[4] E. Wittenburg, *Z. Chem.* 4, 303 (1964).

[5] T. Nishimura u. I. Iwai, *Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)* 12, 357 (1964).

[6] L. Birkofer, A. Ritter u. H.-P. Kühnau, *Chem. Ber.* 97, 934 (1964); E. Wittenburg, *ibid.* 101, 1095 (1968).

[7] β -2-Thio-thymidin [3',5'-Ditoluylat, Fp = 205—207 °C; freies Nucleosid Fp = 182—183 °C; [α]_D = +16° (c = 0.5 in Methanol)] wurde auf analogem Weg dargestellt.

[8] T. B. Johnson u. E. F. Schröder, *J. Amer. chem. Soc.* 53, 1989 (1931).

[9] W. Walter u. G. Maerten, *Liebigs Ann. Chem.* 712, 58 (1968).

[10] So wurde ausgehend vom N,S-Bis(trimethylsilyl)-Derivat des 2-Thiocytosins das 2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiocytidin, Fp = 193—195 °C [3], in 75-proz. Ausbeute erhalten.