

Nucleosidsynthesen, VII^{1,2)}

Eine einfache Synthese von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden

Helmut Vorbrüggen* und Peter Strehlke

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin, D-1000 Berlin 65, Postfach 650311

Eingegangen am 22. Juni 1973

Silylierte 2-Thiouracile reagieren mit acylierten Halogenzuckern in Gegenwart von Silberperchlorat in Benzol in hohen Ausbeuten zu den acylierten 2-Thiopyrimidin-nucleosiden. Analog werden 2-Thiocytidin und 2-Thiouridin-5-essigsäure-methylester, zwei seltene Nucleoside aus t-RNA, dargestellt. Der Mechanismus der Reaktion wird diskutiert.

Syntheses of Nucleosides, VII^{1,2)}

A New Synthesis of 2-Thiopyrimidine Nucleosides

Silylated 2-thiouracils react with acylated 1-halosugars in the presence of silver perchlorate in benzene to give the acylated 2-thiopyrimidine nucleosides in high yields. 2-Thiocytidine and methyl 2-thiouridine-5-acetate, two rare nucleosides from t-RNA, are prepared analogously. The mechanism of the reaction is discussed.

Das Vorkommen von 2-Thiocytidin und 5-substituierten 2-Thiouridinen in t-RNA³⁾ weckte unser Interesse an der Synthese dieser Verbindungen.

Shaw und Mitarbeiter⁴⁾ synthetisierten als erste 2-Thiouridin ausgehend vom 2,3,5-Tribenzoyl-D-ribosylamin durch Umsetzung mit β -(Äthoxyacryloyl)isothiocyanat über eine Reihe von Stufen. Brown und Mitarbeiter⁵⁾ setzten 2',3'-Isopropyliden-*O*2,5-anhydrouridin mit H_2S /Triäthylamin in Dimethylformamid um und erhielten nach Abspaltung des Isopropyliden-Restes 2-Thiouridin, wobei sich eine ganze Reihe von Nebenprodukten bildete⁶⁾. Lee und Wigler⁷⁾, Rogers und Ulbricht⁸⁾ sowie Pal⁹⁾ untersuchten die Umsetzung von acy-

1) VI. Mitteil.: H. Vorbrüggen, Angew. Chem. **84**, 347 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 304 (1972).

2) Vorläufige Mitteil.: H. Vorbrüggen, P. Strehlke und G. Schulz, Angew. Chem. **81**, 997 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 976 (1969).

3) R. H. Hall, The Modified Nucleosides in Nucleic Acids, Columbia University Press, New York 1971; S. Nishimura, Minor Components in t-RNA: Their Characterisation, Location and Function, Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology **12**, 49 (1972).

4) G. Shaw und R. N. Warrener, Proc. Chem. Soc. (London) **1957**, 351; G. Shaw, R. N. Warrener, M. H. Maguire und R. K. Ralph, J. Chem. Soc. **1958**, 2294; T. Naito und M. Sano, Chem. Pharm. Bull. **9**, 709 (1961).

5) D. M. Brown, D. B. Parihar, A. Todd und S. Varadarajan, J. Chem. Soc. **1958**, 3028.

6) R. W. Chambers und V. Kurkov, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2160 (1963).

7) H. J. Lee und P. W. Wigler, Biochemistry **7**, 1427 (1968).

8) G. T. Rogers und T. L. V. Ulbricht, J. Chem. Soc. C **1970**, 1109; **1971**, 2995.

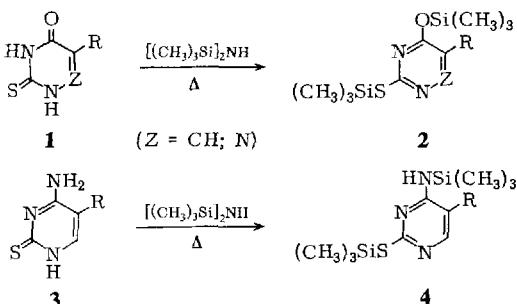
9) B. C. Pal, J. Org. Chem. **36**, 3026 (1971).

lierten Halogenzuckern mit den Quecksilbersalzen von 2-Thiouracilen und 2-Thiocytosinen, wobei sich in wechselnden Ausbeuten oft komplizierte Gemische von N- und S-Nucleosiden bildeten.

Da alle diese Synthesen, wie auch die direkte Einführung von Schwefel in benzoilierte 4-Thiouridine durch *Ueda* und Mitarbeiter¹⁰⁾, entweder über viele Stufen verliefen oder nur geringe Ausbeuten lieferten, wandten wir uns²⁾ der Silyl-*Hilbert-Johnson*-Methode zu¹¹⁾ obwohl *Newmark* und *Goodman*¹²⁾ bei der Umsetzung von 4-Äthoxy-2-äthylthiopyrimidin mit acylierten Halogenzuckern nach der klassischen „*Hilbert-Johnson*-Methode“ keine Nucleoside erhalten hatten.

1) Allgemeine Synthese von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden

Wir fanden, daß sich 2-Thiouracile **1** und 2-Thiocytosine **3** mit Hexamethyldisilazan (HMDS)¹³⁾ glatt in die noch nicht beschriebenen Pyrimidine **2** und **4** umwandeln, die meist sehr leicht kristallisieren, und sich bei der Destillation oberhalb von 150 °C zersetzen. Die Struktur der Bis-silylverbindungen des Typs **2** oder **4** wird durch die NMR-Spektren in CCl₄ (vgl. 30) bewiesen.



Da die Silylthiopyrimidine **2** und **4** anscheinend thermisch labiler sind als die analogen Sauerstoffverbindungen, wandten wir von den bekannten Varianten¹⁴⁾ der Silyl-*Hilbert-Johnson*-Methode die mildeste an, und zwar die Reaktion der Silylpyrimidine mit acyliertem Halogenzucker und Silberperchlorat^{14,15)} in absol. Benzol, die bereits bei Raumtemperatur verläuft.

Schon bei ersten Umsetzungen von **2** mit Halogenzuckern in Gegenwart von Silberperchlorat in Benzol bildeten sich mit durchschnittlich 70–80% Ausbeute die meist kristallinen acylierten 2-Thiopyrimidin-nucleoside. So setzte sich das silylierte 2-Thiouracil **5** mit 2,3,5-Tribenzoyl-*D*-ribofuranosylchlorid (**6**) in 70proz. Ausbeute zum 2-Thiouridin-2',3',5'-tribenzoat (**7**) um, dessen Verseifung mit fast 100% Ausbeute das freie 2-Thiouridin (**8**) lieferte.

¹⁰⁾ T. Ueda, Y. Iida, K. Ikeda und Y. Mizuno, Chem. Pharm. Bull. **16**, 1788 (1968).

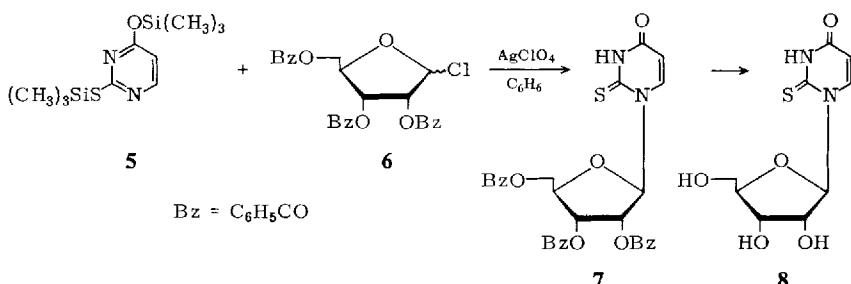
¹¹⁾ T. Nishimura und I. Iwai, Chem. Pharm. Bull. **12**, 357 (1964); E. Wittenburg, Z. Chem. **4**, 303 (1964).

¹²⁾ P. Newmark und I. Goodman, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 6446 (1957).

¹³⁾ L. Birkofeर und A. Ritter, Angew. Chem. **77**, 414 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 417 (1965). A. E. Pierce, Silylation of Organic Compounds, Pierce Chem. Co. Rockford, Ill 1968.

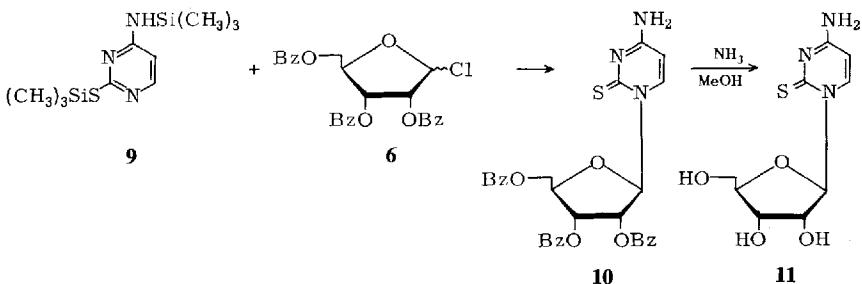
¹⁴⁾ E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095 (1968).

¹⁵⁾ L. Birkofeर, A. Ritter und H.-P. Kühlthau, Chem. Ber. **97**, 934 (1964).



Die Konstitution des 2-Thiouridins (**8**) wurde nachgewiesen durch Oxidation mit alkalischem H_2O_2 nach *Johnson* und *Schroeder*¹⁶⁾, die in 70proz. Ausbeute Uridin lieferte. Wie wir fanden²⁾, ist auch die charakteristische Entschirmung von $1'$ -H im NMR-Spektrum um eine δ -Einheit ein typischer Beweis für die β -glycosidische Struktur der 2-Thiopyrimidin-nucleoside. Über die NMR- und CD-Spektren wird in der nachfolgenden Veröffentlichung¹⁷⁾ berichtet.

Analog ließ sich die Bis-silylverbindung **9** des 2-Thiocytosins¹⁸⁾ mit 2,3,5-Tribenzoyl-D-ribofuranosylchlorid (**6**) in 76 proz. Ausbeute zum 2-Thiocytidin-2',3',5'-tribenzoat (**10**)¹⁹⁾ umsetzen, dessen Verseifung in 78 proz. Ausbeute freies 2-Thiocytidin (**11**)²⁰⁾, ein seltenes Nucleosid aus t-RNA³⁾, lieferte.



Die Bis-silylverbindung des 2-Thio-6-azauracils (12)²¹⁾ ergab bei der Umsetzung mit 6 analog das 2-Thio-6-azauridin-tribenzoat 13 in 84 proz. Ausbeute, dessen Verseifung in 90 proz. Ausbeute das 2-Thio-6-azauridin (14), eine biologisch interessante Modifikation des 6-Azauridins²²⁾, lieferte. Alkalische Oxidation¹⁶⁾ von 14 mit H₂O₂ ergab 6-Azauridin.

16) *T. B. Johnson und E. F. Schroeder, J. Amer. Chem. Soc. 53, 1989 (1931).*

17) *G. Cleve, G.-A. Hoyer, G. Schulz und H. Vorbrüggen, Chem. Ber. 106, 3062 (1973), nachstehend.*

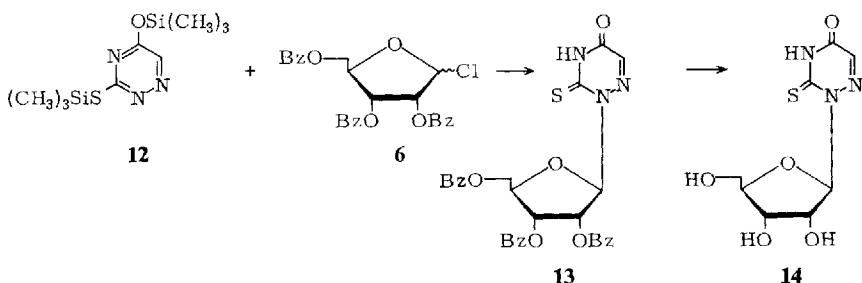
18) *P. B. Russell, G. B. Elion, E. A. Falco und G. H. Hitchings*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2279 (1949).

¹⁹) T. Ueda und H. Nishina, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 1678 (1968).

20) T. Ueda, Y. Jida, K. Ikeda und Y. Mizuno, Chem. Pharm. Bull. 14, 666 (1966).

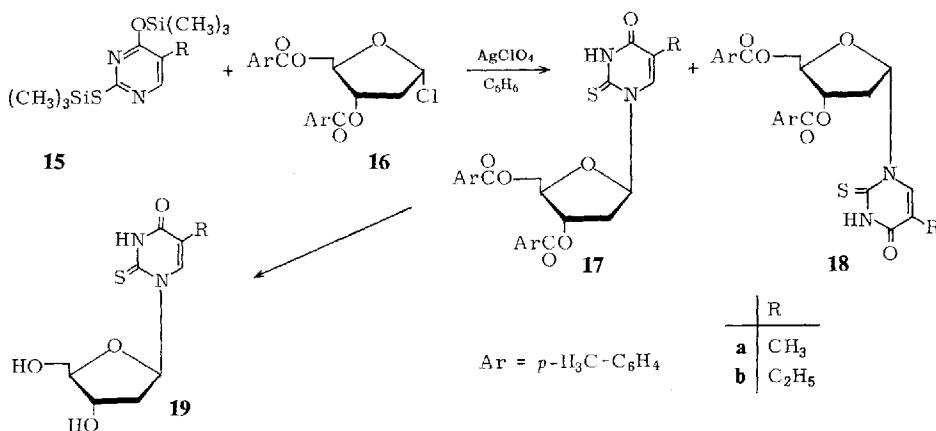
21) J. Gut, Collect. Czech. Chem. Commun. 23, 1588 (1958).

22) R. E. Handschuhmacher, P. Calabresi, A. D. Welch, V. Bono, H. Faloon und E. Frei, Cancer Chemotherapy Reports 21, 1 (1962); I. Skoda, Pharm. Ind. 32, 945 (1970).



Allgemein ließen sich diese acylierten 2-Thiopyrimidin-nucleoside mit methanolischem Ammoniak oder mit ca. 0.02 N Natriummethylatlösung in absol. Methanol verseifen bzw. umestern. Eine höhere Methylatkonzentration ergab niedrigere Ausbeuten und führte anscheinend zur Zersetzung der Verbindungen.

Während bei den bisher beschriebenen Umsetzungen der Bis-silyl-pyrimidine mit 2,3,5-Tribenzoyl-D-ribosylchlorid (**6**) sowie bei den unten in der Tab. beschriebenen Reaktionen mit Acetobromoglucose *nur* die β-Glycoside isoliert werden konnten, erhält man bei der Umsetzung mit Derivaten der 2-Desoxyribose, wie zu erwarten, auch die α-Anomeren. So reagierte die Bis-silylverbindung **15a** des 2-Thiothymins mit 3,5-Di-p-toluoyl-2-desoxy-D-ribosylchlorid (**16**) zu einem kristallinen Gemisch der β- und α-Anomeren **17a** und **18a**, das durch Kristallisation getrennt ca. 25% **17a** und 52% **18a**, also überwiegend das α-Anomere lieferte, während bei den Sauerstoffanaloga normalerweise die β-Glycoside überwiegen.

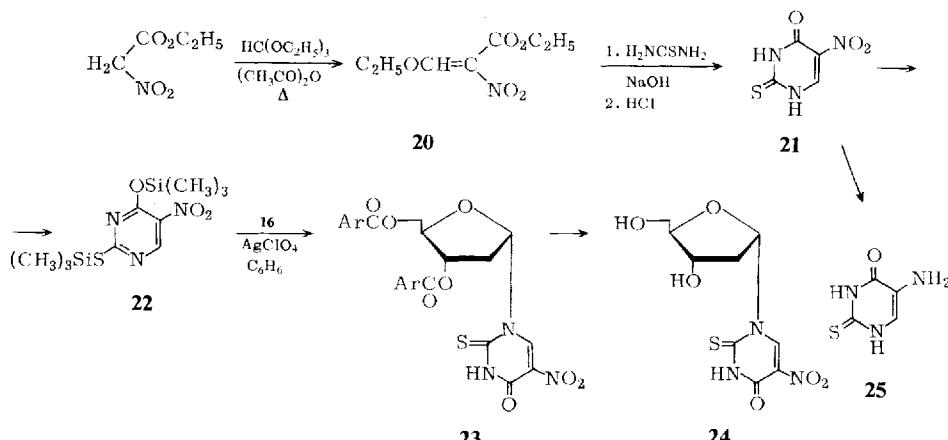


Verseifung von **17a** mit methanolischem Ammoniak ergab kristallines 2-Thiothymidin (**19a**), das mit alkalischem H₂O₂ zu Thymidin oxidiert wurde. **19a** wurde später auch von *Faerber* und *Scheit*²³⁾ über das Anhydronucleosid dargestellt. Die Biochemie von **19a** wurde insbesondere von *Lezius*²⁴⁾ untersucht.

²³⁾ P. Faerber und K. H. Scheit, Chem. Ber. **103**, 1307 (1970).

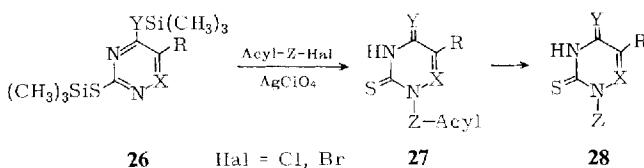
²⁴⁾ A. G. Lezius, Europ. J. Biochem. **14**, 154 (1970).

Die Umsetzung der Bis-silylverbindung **15b** von 5-Äthyl-2-thiouracil lieferte analog das Anomerengemisch **17b** und **18b**, wobei wiederum das α -Anomere überwog. Dagegen entstand bei der Umsetzung des in mehreren Stufen aus Nitroessigsäure-äthylester über die Äthoxymethylenverbindung **20** erhaltenen 5-Nitro-2-thiouracils (**21**), Schmp. 243–245°C, über die Bis-silylverbindung **22** mit dem 2-Desoxyribosederivat **16** nur das sehr empfindliche α -Anomere **23** in geringer Ausbeute, das bei der Verseifung das α -Nucleosid **24** gab. **23** zersetzt sich schon beim Umkristallisieren, da anscheinend die Nitrogruppe die 2-Thiogruppe oxidiert.



Die α -Konfiguration von **24** geht eindeutig aus seinem NMR-Spektrum hervor, denn das $1'$ -H erscheint als Doppeldublett¹⁷⁾. Das 5-Nitro-2-thiouracil (**21**) lässt sich mit Natriumdithionit leicht zum neuen 5-Amino-2-thiouracil (**25**) reduzieren.

In der folgenden Tabelle sind einige weitere Synthesen von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden zusammengefaßt, die aber meist nur einmal durchgeführt und nicht optimiert wurden, so daß die Ausbeuten sicher verbessert werden können.

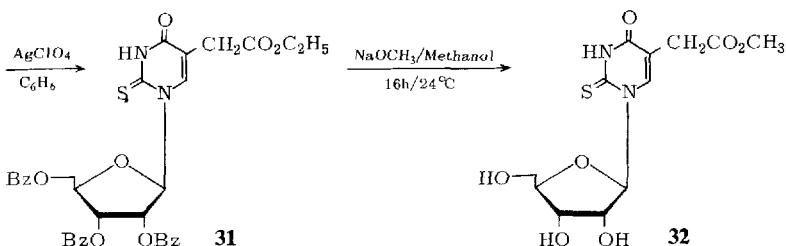
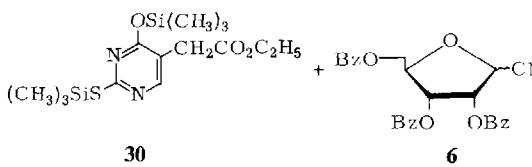
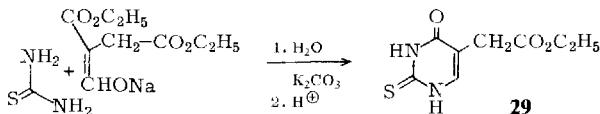


	R	X	Y	acylierter Halogenzucker Acyl-Z-Hal	27 Aush. %	28 Aush. %
a	OC ₂ H ₅	CH	O	2,3,5-Tribenzoyl- <i>b</i> -ribofuranosylchlorid 6	73	92
b	CH ₃	N	O	6	15	16
c	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	N	O	6	100	R = CH ₂ CO ₂ CH ₃ 38
d	CN	CH	NH	6	65	78
e	CO ₂ C ₂ H ₅	CH	NH	Acetobromoglucose	22	49

2) Synthese des *Hallschen* 2-Thiouridin-5-essigsäure-äthylesters

Unsere einfache neue Synthese von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden wandten wir²⁵⁾ auf die Synthese des 2-Thiouridin-5-essigsäure-äthylesters an, den *Hall* und Mitarb.²⁶⁾ 1968 aus Hefe-t-RNA isoliert hatten und der kürzlich von *Ukita* und Mitarb.²⁷⁾ im Anticodon der t-RNA aus Hefe identifiziert wurde.

Die Kondensation von α -Formylbernsteinsäure-diäthylester mit Thioharnstoff und Kaliumcarbonat in wässriger Lösung²⁸⁾ ergab in 40proz. Ausbeute 2-Thiouracil-5-essigsäure-äthylester (29), dessen Bis-silylverbindung **30** mit 2,3,5-Tribenzoyl- β -ribofuranosylchlorid (**6**) in Gegenwart von Silberperchlorat in Benzol in 86proz. Ausbeute kristallinen 2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin-5-essigsäure-äthylester (**31**) lieferte. Verseifung und gleichzeitige Umesterung mit 0.02 N Natriummethylat in Methanol ergab in 74proz. Ausbeute den kristallinen *Hallschen* 2-Thiouridin-5-essigsäure-methylester (**32**) vom Schmp. 195–196°C, der in allen Eigenschaften identisch war mit der von *Hall* aus t-RNA isolierten Verbindung²⁹⁾. Bei der Behandlung mit methanolischem Ammoniak bildete sich aus **31** erwartungsgemäß 2-Thiouridin-5-essigsäure-amid.



Um unsere neue Synthese mit der von *Ueda* und Mitarbeitern¹⁹⁾ im Verlaufe unserer Arbeiten publizierten Methode zu vergleichen, setzten wir 2-Thiouracil-5-essigsäure-äthylester (**29**) mit Methyljodid in DMF zum *S*-Methylthiouracil-derivat **33** um,

²⁵⁾ H. Vorbrüggen und P. Strehlke, Angew. Chem. **81**, 998 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 977 (1969).

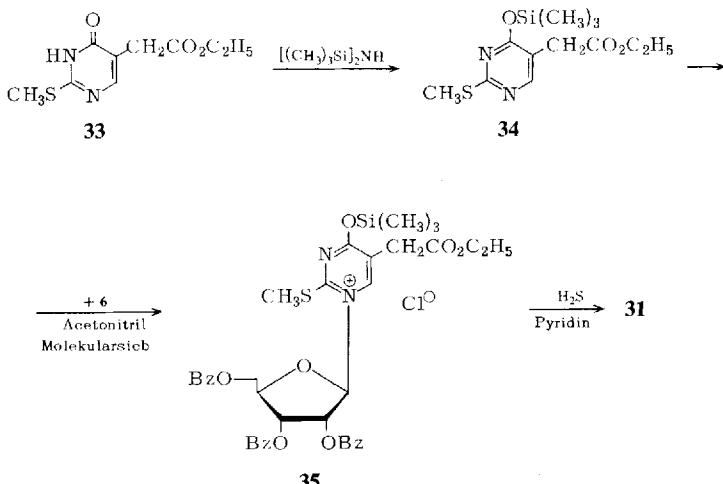
²⁶⁾ L. Baczyński, K. Biemann und R. H. Hall, Science **159**, 1481 (1968).

²⁷⁾ M. Yoshida, K. Takeishi und T. Ukita, Biochim. Biophys. Acta **228**, 153 (1971); M. Yoshida, K. Takeishi und T. Ukita, Biochem. Biophys. Res. Commun. **39**, 852 (1970).

²⁸⁾ F. G. Fischer und J. Roch, Liebigs Ann. Chem. **572**, 217 (1951).

²⁹⁾ Wir danken Herrn Prof. R. H. Hall für den dünnenschichtchromatographischen Vergleich.

das wir mit Hexamethydisilazan in die Silylverbindung **34** umwandelten. In Analogie zu *Ueda*¹⁹⁾ bildete **34** mit 2,3,5-Tribenzoyl-D-ribofuranosylchlorid (**6**) in Gegenwart von Molekularsieben in Acetonitril das quartäre Salz **35**, das bei der anschließenden Umsetzung mit H₂S/Pyridin in 24 proz. Gesamtausbeute (bezogen auf **33**) den bereits oben beschriebenen Äthylester **31** lieferte.

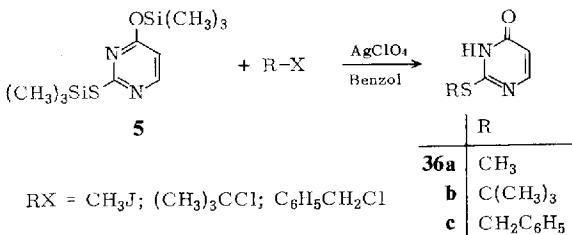


Obwohl sich die Ausbeute bei der *Ueda*-Methode sicher noch verbessern lässt, erfordert dieser Weg doch mehr Stufen als unsere Methode.

Unabhängig von uns synthetisierten Hall und Mitarbeiter³⁰⁾ das Nucleosid 32 über das Quecksilbersalz von 29.

3) Mechanismus der Reaktion

Bei Modellreaktionen der Bis-silylverbindung **5** des 2-Thiouracils mit Methyljodid, *tert*-Butylchlorid sowie Benzylchlorid in Gegenwart von AgClO_4 in Benzol waren nur die entsprechenden *S*-Alkylverbindungen **36a–c** isolierbar, identisch mit den aus 2-Thiouracil und Alkylhalogenid in Dimethylformamid direkt dargestellten *S*-Alkylproduktten **36**.

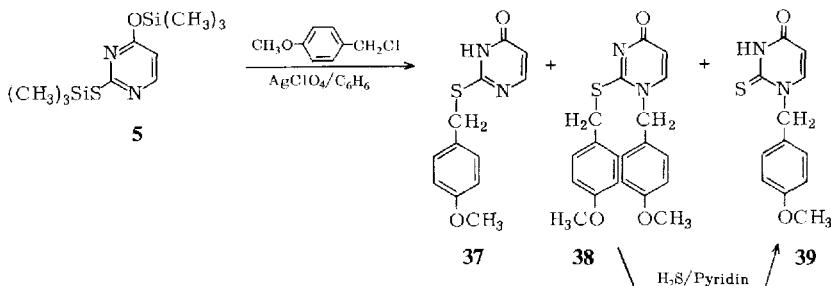


Falls beim elektrophilen Angriff des mit Silberperchlorat entstehenden Alkyl-Kations dessen Stabilität den Reaktionsweg, d. h. entweder *S*- oder *N*-Substitution, bestimmen

³⁰) *L. Baczynskij, K. Biemann, M. H. Fleysher und R. H. Hall, Can. J. Biochem.* **47**, 1202 (1969).

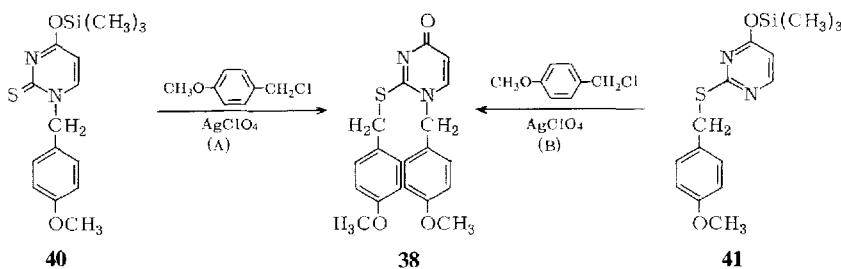
sollte, müßte die Stabilität der Kationen noch weiter erhöht werden, um ungefähr in die Größenordnung der bei der Nucleosidsynthese verwendeten acylierten Zuckerkationen zu kommen.

Umsetzung von **5** mit 4-Methoxybenzylchlorid, das im Vergleich zum Benzylchlorid ein bereits viel stabileres Kation bildet, und Silberperchlorat lieferte neben dem kristallinen *S*-Alkylprodukt **37**, das identisch war mit der aus 2-Thiouracil und 4-Methoxybenzylchlorid in Dimethylformamid dargestellten *S*-Alkylverbindung, das Bis-alkylprodukt **38**, das mit $\text{H}_2\text{S}/\text{Pyridin}$ in das kristalline *N*¹-substituierte Produkt **39** übergeführt wurde.



Bei Wiederholung der Reaktion von **5** mit 4-Methoxybenzylchlorid in Benzol in Gegenwart von Silberperchlorat bei 0°C und Zutropfen des 4-Methoxybenzylchlorids in Benzol konnte nach Abtrennen von 21% des kristallinen *S*-Alkylderivates **37** und Chromatographie der Mutterlauge an Silicagel das erwünschte *N*-Alkylprodukt **39** in 6proz. Ausbeute neben 17% Bis-alkylprodukt **38** isoliert werden.

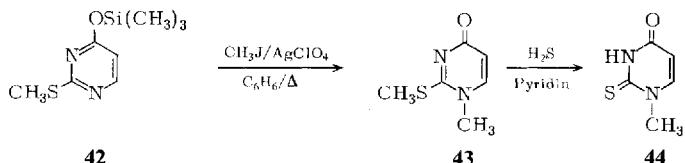
Da sich das silylierte *N*-Alkylprodukt **40** wie auch das silylierte *S*-Alkylprodukt **41** in 71 bzw. 60proz. Ausbeute in das Bis-alkylprodukt **38** umwandeln ließen, kann nicht entschieden werden, ob sich das Bis-alkylprodukt **38** auf dem Weg (A) oder (B) aus persilyliertem Thiouracil **5** bildet.



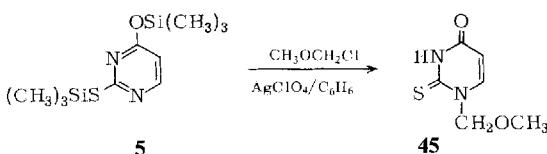
Wahrscheinlich entsteht **38** über beide Wege, wobei noch mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß sich **41** unter dem katalytischen Einfluß von Spuren von Perchlorsäure in **40** umlagert.

Zur Darstellung der *N*-Alkylverbindung **39** empfiehlt es sich daher, bis-silyliertes 2-Thiouracil **5** mit mehr als zwei Äquivalenten 4-Methoxybenzylchlorid/Silberperchlorat zu **38** umzusetzen und anschließend mit $\text{H}_2\text{S}/\text{Pyridin}$ zum *N*-Alkylprodukt **39** zu spalten.

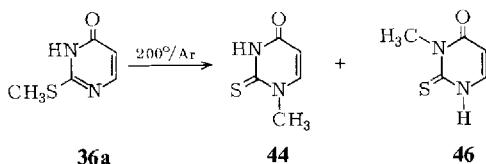
Während sich mit 4-Methoxybenzylchlorid das Bis-alkylprodukt **38** schon bei Raumtemperatur bildet, reagiert das silylierte *S*-Methyl-2-thiouracil **42** erst beim Kochen mit der doppelt molaren Menge Methyljodid/Silberperchlorat in Benzol zum kristallinen *N*¹,*S*-Dimethyl-2-thiouracil (**43**), das nach Abdampfen ohne Aufarbeitung und Behandlung mit Pyridin/H₂S in 83 proz. Ausbeute das *N*¹-Methyl-2-thiouracil (**44**)^{10,31} ergibt.



Als den Zucker-Kationen äquivalentes Modell setzten wir schließlich die Bis-silyl-verbindung **5** des 2-Thiouracils mit Chlormethyläther/Silberperchlorat in Benzol in ca. 40 proz. Ausbeute zum *N*¹-Produkt **45** um. Neben **45** war im Dünnschichtchromatogramm nur noch ca. 50 % nicht umgesetztes 2-Thiouracil nachzuweisen, d. h. bei dieser Reaktion bildet sich wie bei den Zuckern *nur* das *N*¹-Substitutionsprodukt.



Diese unterschiedliche Reaktionsweise der verschiedenen Kationen läßt sich erklären, wenn man annimmt, daß sich mit den weniger stabilen, sehr reaktiven Kationen in einer kinetisch gesteuerten Reaktion die *S*-Alkylverbindungen bilden, während mit den stabilen Kationen thermodynamisch gelenkt die *N*¹-Alkylverbindungen entstehen. Denn *S*-Methyl-2-thiouracil (**36a**) lagert sich bei 2ständigem Erhitzen auf 200°C unter Argon zu etwa 20 % in das thermodynamisch stabilere *N*¹-Methyl-2-thiouracil (**44**)^{10,31} um. Als weiteres Pyrolyseprodukt entsteht noch in geringer Menge das *N*³-Methyl-2-thiouracil (**46**), das auf Grund seiner typischen UV-Spektren³¹ nachgewiesen wurde.



Ein weiterer Beweis für die thermodynamisch begünstigte Substitution an N-1 ist die insbesondere von *Wagner*³² und *Ulbricht*³³ untersuchte Umlagerung von *S*-Glycosiden mit Quecksilbersalzen in die *N*¹-Glycoside.

³¹⁾ *M. Sano*, Chem. Pharm. Bull. **10**, 308, 320 (1962).

³²⁾ *G. Wagner* und *D. Heller*, Z. Chem. **4**, 71 (1964); *D. Heller* und *G. Wagner*, ebenda **10**, 114 (1970).

³³⁾ *G. T. Rogers* und *T. L. V. Ulbricht*, J. Chem. Soc. C **1971**, 2995.

Nach Beendigung unserer Arbeiten beschrieben *Igarashi, Honma* und *Irisawa*³⁴⁾ das aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid (Acetochlorglucose) und AgClO_4 erhaltene kristalline Perchlorat. Die Bildungsgeschwindigkeit sowie die Stabilität des Salzes sind stark von den verwandten Lösungsmitteln abhängig und nehmen in der Reihenfolge Nitromethan $\approx \text{SO}_2 >$ Äther $>$ Toluol ab. In Toluol ist das Salz bei 0°C so instabil, daß es sich bereits zersetzt, bevor sich der 1-Halogenzucker vollständig umgesetzt hat.

Daher sollte bei Synthesen von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden mit acylierten 1-Halogenzuckern und Silberperchlorat auch an Nitromethan als Lösungsmittel gedacht werden. Unsere neue AgClO_4 -Methode zur Synthese von 2-Thiopyrimidin-nucleosiden wurde in den letzten Jahren erfolgreich von *Scheit* und Mitarbeitern³⁵⁾ angewandt.

Abschließend ist festzustellen, daß die später von uns gefundene *Friedel-Crafts*-katalysierte *Silyl-Hilbert-Johnson*-Reaktion³⁶⁾ bei *stabilen* 2-Thiouracilen und *stabilen* acylierten Zuckern meist einfacher als das hier beschriebene Verfahren ist, da die empfindlichen acylierten 1-Halogenzucker nicht dargestellt werden müssen und das relativ teure Silberperchlorat durch das billige Zinntetrachlorid ersetzt wird.

Wir danken insbesondere Herrn *K. Krolkiewicz* sowie Herrn *P. Dultz* und Fräulein *G. Wuttke* für ihre fleißige experimentelle Mitarbeit. Ferner danken wir Herrn Dr. *G. Schulz* sowie Herrn Dr. *G.-A. Hoyer* für die Messung und Interpretation der NMR-Spektren. Schließlich sind wir Herrn Dipl.-Ing. *J. Huber* für die Ausführung der Elementaranalysen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in Chloroform und KBr, die UV-Spektren in Methanol oder H_2O auf einem Cary 14, die NMR-Spektren mit einem Varian A 60 bzw. HA-100-Gerät und die Massenspektren mit einem Atlas-Gerät CH 4 gemessen. Die Dünnschichtchromatogramme wurden an Silikagelplatten (Merck, Darmstadt) angefertigt. Um zu erreichen, daß bei Zweiphasensystemen die obere, mobile Phase mit der unteren, stationären gesättigt bleibt, ist es zweckmäßig, beide Phasen im Entwicklungsgefäß zu belassen. Damit aber nur die obere Phase mit der Silikagelschicht in Berührung kommt, entfernt man je nach Höhe der stationären Phase unten einen Streifen der Silikagelschicht von der Glasplatte. System A: Toluol/Essigsäure/ H_2O (5:5:1)³⁷⁾, System B: Butanol/Essigsäure/ H_2O (4:1:5), System C: Butanol gesätt. mit H_2O .

Für Hexamethyldisilazan wird die Abkürzung HMDS, für Trimethylchlorsilan die Abkürzung TCS gebraucht.

4-(Trimethylsilyloxy)-2-(trimethylsilylthio)pyrimidin (5): 6.408 g (0.05 mol) 2-Thiouracil wurden in 130 ml Hexamethyldisilazan (HMDS), 1.5 ml Trimethylchlorsilan (TCS) und 50 ml Dioxan 16 h unter Rückfluß gekocht, wobei sich eine klare hellgrüne Lösung bildete. Der Überschuß an HMDS und Dioxan wurde abdestilliert und der Rückstand bei 140°C (Luftbad)/0.1 Torr im Kugelrohr destilliert, wobei 12.2 g (89 %) silyliertes 2-Thiouracil **5** erhalten wurde.

³⁴⁾ *K. Igarashi, T. Honma und J. Irisawa*, Carbohydr. Res. **15**, 329 (1970).

³⁵⁾ *K.-H. Scheit und P. Faerber*, Eur. J. Biochem. **24**, 385 (1971).

³⁶⁾ *U. Niedballa und H. Vorbrüggen*, Angew. Chem. **82**, 449 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 461 (1970).

³⁷⁾ *G. Quinkert, B. Wegemund, F. Homburg und G. Cimollek*, Chem. Ber. **97**, 958 (1964).

2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin (7): Zu 12.2 g (45 mmol) **5** und 21.69 g (45 mmol) 2,3,5-Tribenzoyl-D-ribofuranosylchlorid (**6**)³⁸ in 75 ml absol. Benzol gab man 9.41 g (45 mmol) AgClO_4 in 100 ml absol. Benzol auf einmal unter Rühren zu, wobei sich nach 10 min die Lösung gelb färbte sowie leicht erwärmte und ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach 1 h Rühren im Dunkeln bei 24°C war im Dünnschichtchromatogramm (System A) kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Nach Zugabe von 2 ml Äthanol und überschüss. Chloroform wurde das AgCl abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Der AgCl -Niederschlag wurde mit heißem Methanol extrahiert und der Extrakt abgedampft. Der Rückstand (ca. 3 g) wurde in Chloroform gelöst und mit der Hauptlösung vereinigt. Nach Waschen mit gesätt. NaHCO_3 , dann NaCl -Lösung und schließlich mit Wasser wurde getrocknet (MgSO_4) und abgedampft, wobei 23.3 g gelbes zähes Öl erhalten wurde, das mit 3 mal 300 ml kochendem Cyclohexan extrahiert wurde. Nach Abdampfen des Extraktes lieferte der Rückstand aus Äthanol/Aceton in zwei Portionen 18.09 g (70%) kristallines **7** mit Schmp. 105–106°C. $[\alpha]_D = -28^\circ$ ($c = 0.5$; CHCl_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ (572.6) Ber. C 62.93 H 4.23 N 4.89 S 5.60
Gef. C 62.51 H 4.82 N 5.30 S 5.60

2-Thiouridin (8): 3.5 g (6.1 mmol) **7** wurden in 250 ml gesätt. methanolischem Ammoniak 16 h bei 24°C stehengelassen, wonach das Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr zeigte. Nach Abdampfen wurde der teils kristalline Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit 6 mal 25 ml Äther extrahiert. Nach Abdampfen der wäßr. Phase wurde der Rückstand (1.653 g) aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, wobei in zwei Portionen insgesamt 1.11 g reines 2-Thiouridin vom Schmp. 214–215°C erhalten wurde. $[\alpha]_D = +39.3^\circ$ ($c = 0.5$; H_2O). Die Mutterlauge lieferte bei langsamem Einengen noch weitere 0.4 g 2-Thiouridin, so daß die Ausbeute praktisch quantitativ war.

UV (Wasser): $\lambda_{\text{max}} = 218$ (4.2), 275 (4.1); (0.01 n NaOH): $\lambda_{\text{max}} = 239$ (4.3), 271 nm (4.1).
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (260.3) Ber. C 41.53 H 4.65 N 10.76 S 12.32
Gef. C 41.37 H 5.19 N 10.71 S 12.00

Oxidation von 2-Thiouridin (8) zu Uridin: Zu 130.1 mg (0.5 mol) **8** und 172 mg (4.3 mmol) NaOH in 1 ml Wasser wurden 3.5 ml 3 proz. H_2O_2 -Lösung (3.1 mmol) gegeben. Nach 1 h bei 24°C wurde eine Spatelspitze MnO_2 zugefügt, durch Zugabe von Dowex-50 (H^+) neutralisiert und filtriert. Nach Abdampfen des Wassers extrahierte man den schmierigen farblosen Rückstand mit kochendem Äthanol, dampfte ab und kristallisierte den Rückstand aus Methanol/Essigester um, wobei in zwei Portionen 96 mg (78.5 %) Uridin vom Schmp. 162–164°C erhalten wurden, das bei der DC (System B) einheitlich war und im CD wie im IR-Spektrum (KBr) mit einer authent. Probe übereinstimmte.

2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiocytidin (10): 6.36 g (50 mmol) 2-Thiocytosin wurden durch 4 tägiges Kochen in 100 ml HMDS, 1 ml TCS und 60 ml absol. Dioxan bei 150°C Badtemp. silyliert. Die klare gelbe Lösung wurde abdestilliert und der Rückstand bei 160°C/0.01 Torr im Kugelrohr destilliert, wobei 12.4 g (45.5 mmol) (91 %) 4-(Trimethylsilylamo)-2-(trimethylsilylthio)pyrimidin (**9**) als zähes gelbes Öl erhalten wurde. Dieses Öl löste man zusammen mit 21.89 g (45.5 mmol) **6**³⁸ in 300 ml absol. Benzol und gab 9.44 g (45.5 mmol) AgClO_4 in 100 ml absol. Benzol dazu, wobei sich die Lösung sofort gelb färbte und ein flockiger Niederschlag ausfiel. Nach 16 stdg. Stehenlassen bei 24°C wurde mit 5 ml Äthanol und viel Chloroform versetzt und mit 50 ml gesätt. NaHCO_3 - wie $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung geschüttelt, wobei sich zwei klare Phasen bildeten. Nach Abtrennen und Nachextraktion der wäßr. Phase mit

³⁸ N. Yung und J. J. Fox, Methods in Carbohydrate Chemistry, Bd. 2, S. 109, Academic Press, New York 1963.

Chloroform wurde die vereinte Chloroformlösung mit gesätt. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und abgedampft. Der ölige Rückstand (30.58 g) wurde an 600 g Silicagel mit Essigester chromatographiert. Elution mit 2.5 Liter Essigester/Methanol (9:1) lieferte 19.8 g (76 %) kristallines **10**, das aus Äthanol bei $193-195^\circ\text{C}$ schmolz. $[\alpha]_D = -12.57^\circ$ ($c = 0.35$; CHCl_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ (571.6) Ber. C 63.03 H 4.41 N 7.35 Gef. C 62.83 H 4.40 N 7.49

2-Thiocytidin (11): 286 mg (0.5 mmol) **10** wurden in 30 ml gesätt. methanolischem Ammoniak 16 h bei 24°C belassen und nach Entfernen des Methanols der Rückstand dreimal mit 30 ml Toluol abgedampft. Nach Lösen des farblosen kristallinen Rückstandes in 20 ml Wasser wurde 3 mal mit je 15 ml Äther extrahiert und die wäsr. Phase abgedampft, wobei 130 mg (100 %) kristallines **11** erhalten wurden, das im DC (System B) einheitlich war. Umkristallisation aus 3 ml Wasser ergab 102 mg analysenreines Produkt, das bei $219-221^\circ\text{C}$ (Zers.) schmolz. $[\alpha]_D = +72.8^\circ$ ($c = 0.5$; H_2O).

UV (CH_3OH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 210 (3.8), 247 (4.3), 273 nm (4.2); ($\text{CH}_3\text{OH}/0.1\text{ N HCl}$): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 229 (4.2), 277 (4.3), 311 nm (sh) (3.7).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (259.3) Ber. C 41.69 H 5.05 N 16.21 Gef. C 41.00 H 5.28 N 16.30

2',3',5'-Tribenzoyl-2-thio-6-azauridin (13): 3.876 g (30 mmol) 2-Thio-6-azauracil²¹⁾ wurden in 40 ml HMDS und 1 ml TCS 2 h bei 140°C Badtemp. gekocht, der Überschuß der Reagenzien abgedampft und der Rückstand bei $140^\circ\text{C}/0.1$ Torr im Kugelrohr destilliert, wobei 8.24 g (100 %) spontan kristallisierendes 4-(Trimethylsilyloxy)-2-(trimethylsilylthio)-6-azapyrimidin (**12**) erhalten wurden.

Zu 8.22 g (30 mmol) **12** und 14.43 g (30 mmol) **6** in 120 ml absol. Benzol wurde eine Lösung von 6.21 g (30 mmol) AgClO_4 in 60 ml Benzol gegeben, wobei sich die Reaktionslösung gelb färbte und ein flockiger Niederschlag ausfiel. Nach 30 min bei 24°C wurden 5 ml Äthanol und 250 ml Chloroform zugesetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat extrahierte man nacheinander mit gesätt. NaHCO_3 -, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und NaCl-Lösung, trocknete (MgSO_4) und dampfte ab. Das hellbraune zähflüssige Öl wurde zweimal mit jeweils 150 ml kochendem n-Hexan extrahiert und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert, wobei in drei Portionen 14.514 g (84.3 %) reines Tribenzoat **13** vom Schmp. $173-174^\circ\text{C}$ erhalten wurde. $[\alpha]_D = -35.5^\circ$ ($c = 0.5$; CHCl_3).

UV (CH_3OH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 205 (4.4), 228 (4.7), 271 nm (4.3); (0.1 N NaOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 228 (4.7), 271 nm (4.4).

$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ (573.6) Ber. C 60.73 H 4.04 N 7.33 S 5.59

Gef. C 60.42 H 4.65 N 7.34 S 5.93

2-Thio-6-azauridin (14): 13.5 g (23.6 mmol) Tribenzoat **13** wurden 40 h in 300 ml methanol. Ammoniak bei 24°C belassen und nach Abdampfen der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst, dreimal mit je 25 ml Äther extrahiert und die wäsr. Lösung abgedampft. Das zurückbleibende hellgelbe, langsam kristallisierende Öl (5.869 g) wurde aus 100 ml Äthanol umkristallisiert, wobei in zwei Portionen 4.539 g, Schmp. $199-201^\circ\text{C}$, erhalten wurde. Nach Behandlung der Mutterlauge mit Aktivkohle wurden weitere 0.183 g, insgesamt 4.722 g (90 %), 2-Thio-6-azauridin (**14**) gewonnen. $[\alpha]_D = -96.6^\circ$ ($c = 0.5$; H_2O).

UV (Wasser): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 218 (4.1), 269 nm (3.9); (0.01 N NaOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 236 (4.1), 267 nm (4.3).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (261.3) Ber. C 36.78 H 4.24 N 16.09 S 12.27

Gef. C 36.74 H 4.31 N 15.82 S 12.27

Oxidation von 2-Thio-6-azauridin (14) zu 6-Azauridin: Zu 522 mg (2 mmol) **14** und 240 mg (6 mmol) NaOH in 4 ml Wasser gab man bei $+2^{\circ}\text{C}$ 15 ml 3proz. Wasserstoffperoxid (12.4 mmol), rührte 15 min bei 2°C und nach Aufwärmen 1 h bei 24°C . Nach Zugabe von MnO_2 und Neutralisation mit Dowex 50 (H^{\oplus}) beließ man 1 h bei 24°C , filtrierte und wusch gründlich mit Wasser. Nach Abdampfen des Filtrates extrahierte man den teilweise kristallinen Rückstand 5 mal mit jeweils 100 ml siedendem Äthanol und engte die Extrakte auf 15 ml ein. Beim Stehenlassen fielen 184 mg reines 6-Azauridin vom Schmp. $157-159^{\circ}\text{C}$ aus, nach IR, DC (System B) und Misch.-Schmp. identisch mit einer authent. Probe. Durch Einengen der Mutterlaugen wurden weitere 194 mg, insgesamt 378 mg (77%), reines 6-Azauridin erhalten.

2-Thiothymin³⁹⁾: Zu einer Suspension von 86 g (1.8 mol) einer 50proz. Paraffinölimmersion von NaH in 1300 ml absol. Glycoldimethyläther (Glyme) wurde unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von 8 h eine Mischung von 146 g (1.43 mmol) dest. Propionsäure-äthylester und 159 g (2.15 mol) dest. Ameisensäure-äthylester getropft. Anschließend wurde vorsichtig eine Lösung von 109 g (1.43 mol) Thioharnstoff in 1300 ml absol. Äthanol zugegeben und 16 h bei 120°C Ölbadtemp. unter Rückfluß gekocht. Die trübe braune Lösung wurde eingedampft und in ca. 2 Liter Wasser gelöst, von ungelösten braunen Flocken abfiltriert und das Filtrat 3 mal mit jeweils 200 ml Äther extrahiert. Die wäsr. Phase wurde mit Kohle behandelt, filtriert, auf ca. 800 ml eingeengt und mit 2 N HCl auf pH 3 angesäuert. Dabei kristallisierten 51 g (36%) farbloses 5-Methyl-2-thiouracil vom Schmp. $265-267^{\circ}\text{C}$ aus, das sich aus ca. 2.5 Liter Methanol umkristallisieren läßt.

3',5'-Di-p-toluoyl-2-thiothymidin (17a): 18 g (0.127 mol) 2-Thiothymin wurden in 200 ml HMDS und 10 ml TCS 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der Hauptmenge an HMDS bei Normaldruck und schließlich bei $100^{\circ}\text{C}/15$ Torr wurde der Rückstand bei $120^{\circ}\text{C}/0.02$ Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. 34.6 g (95.5%) 5-Methyl-4-(trimethylsilyloxy)-2-(trimethylsilylthio)pyrimidin (**15a**).

Zu einer Lösung von 34.6 g (0.121 mol) **15a** und 42.2 g (0.109 mol) 3,5-Di-p-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranosylchlorid (**16**)⁴⁰⁾ in 500 ml absol. Benzol gab man unter Eiskühlung auf einmal 22.6 g (0.109 mol) AgClO_4 in 350 ml Benzol. Die zunächst trübe Lösung wurde klar und nach ca. 10 min begann die Abscheidung von AgCl . Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. im Dunklen wurde mit 1 Liter gesätt. NaHCO_3 -Lösung geschüttelt, 200 ml gesätt. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugesetzt und wieder geschüttelt. Nach Trennen der Phasen (notfalls nach Filtration über Kieselgur) wurde die Benzolphase nochmals mit wenig gesätt. NaCl -Lösung ausgeschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Das bereits kristalline Rohprodukt wurde in einem Gemisch von 350 ml Methanol und 150 ml Aceton gelöst und über Nacht bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt, wobei sich 11.6 g (22%) reines β -Anomeres (**17a**), Schmp. $197-201^{\circ}\text{C}$, abschieden. Nach Abdampfen der Mutterlauge wurde der Rückstand in ca. 250 ml Methanol und 50 ml Essigester heiß gelöst. Beim langsamen Erkalten schieden sich 15.5 g (29%) α -Anomeres (**18a**) vom Schmp. $182-184^{\circ}\text{C}$ ab. Beim Einengen erhielt man weitere 11.5 g (21%) nicht ganz reines α -Anomeres (**18a**) vom Schmp. $176-183^{\circ}\text{C}$.

Aus den Mutterlaugen ließen sich nach Chromatographie an Silicagel (Methylenchlorid/Äther) und Kristallisation weitere 2.1 g β -Anomeres (**17a**) und 5.1 g α -Anomeres (**18a**) gewinnen. Gesamtausb. 13.7 g (25.4%) β -Anomeres (**17a**) und 31.1 g (52.5%) α -Anomeres (**18a**).

³⁹⁾ H. Bredereck, H. Herlinger und E. H. Schweizer, Chem. Ber. **93**, 1208 (1960).

⁴⁰⁾ M. Hoffer, Chem. Ber. **93**, 2777 (1960); P. Nuhn, A. Zschunke, D. Heller und G. Wagner, Pharmazie **24**, 237 (1969).

17a und **18a** wurden zur Analyse aus Methanol/Aceton bzw. Methanol/Essigester umkristallisiert. β -Anomeres (**17a**), Schmp. 205–207°C, $[\alpha]_D = -96.8^\circ$ ($c = 0.5$; CHCl_3). α -Anomeres (**18a**), Schmp. 183–184°C, $[\alpha]_D = +2.80^\circ$ ($c = 0.5$; CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (494.5)	Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67 S 6.47
	β (17a) Gef. C 62.69 H 5.42 N 5.80 S 6.71
	α (18a) Gef. C 63.04 H 5.41 N 5.67 S 6.73

2-Thiothymidin (19a): 6 g (12 mmol) 3',5'-Di-*p*-toluoyl-2-thiothymidin (**17a**) wurden in 250 ml gesätt. methanolischem Ammoniak 2 d bei Raumtemp. belassen und i. Vak. eingedampft. Nach zweimaliger Extraktion des Rückstandes mit Äther wurde der Rückstand aus Äthanol kristallisiert, wobei 2.6 g (83%) reines 2-Thiothymidin (**19a**), Schmp. 182–183°C, erhalten wurden. $[\alpha]_D = +16^\circ$ ($c = 0.5$; CH_3OH).

UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 221 (4.2), 276 nm (4.2); (MeOH + 0.1 N NaOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 242 (4.4), 264 nm (sh) (4.2). — NMR (D_2O): $\delta = 2.00$ (CH_3), 6.95 (t, $J = 6$ Hz, 1'-H), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 6-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (258.3)	Ber. C 46.51 H 5.47 N 10.85 S 12.39
	Gef. C 46.65 H 5.64 N 10.69 S 12.30

Oxidation von 2-Thiothymidin (19a) zu Thymidin: 100 mg (0.39 mmol) β -2-Thiothymidin (**19a**) in 1 ml 4 N NaOH (4 mmol) wurden bei 0°C mit 0.25 ml 30proz. Wasserstoffperoxid (2.5 mmol) versetzt. Nach 15 min ist gemäß DC (System C) kein **19a** mehr vorhanden und nur Thymidin nachweisbar. Nach Neutralisation mit Dowex 50 (H^+), Eindampfen des Filtrates und Umkristallisation aus Äthanol erhielt man 80 mg (85%) Thymidin, Schmp. 180 bis 182°C, nach Misch-Schmp. und IR identisch mit einer authent. Probe.

5-Äthyl-3',5'-di-*p*-toluoyl-2-thio-2'-desoxyuridin (17b): 10 g (64 mmol) 5-Äthyl-2-thiouracil⁴¹⁾ (dargestellt in Analogie zum 2-Thiothymin) wurden durch 2 stdg. Kochen in 50 ml HMDS und 5 ml TCS silyliert und nach Abdampfen der Reagenzien im Kugelrohr bei 120°C/0.01 Torr destilliert. 30 min Umsetzung der Silylverbindung **15b** in absol. Benzol mit 3,5-Di-*p*-toluoyl-2-desoxy-*D*-ribofuranosylchlorid (**16**) in Gegenwart einer äquiv. Menge an AgClO_4 lieferte 87% eines kristallinen Gemisches des β - und α -Anomeren, aus dem durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester das reine β -Anomere **17b** in 11.5proz. Ausb. und aus der Mutterlauge durch Kristallisation aus Aceton das reine α -Anomere **18b** in 35proz. Ausb. erhalten wurde. β -Anomeres (**17b**), Schmp. 199–202°C, $[\alpha]_D = -82.5^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3). α -Anomeres (**18b**), Schmp. 164–166°C, $[\alpha]_D = +6^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (508.6)	Ber. C 63.77 H 5.55 N 5.51 S 6.29
	β (17b) Gef. C 64.00 H 5.66 N 5.47 S 6.54
	α (18b) Gef. C 64.02 H 5.75 N 5.80 S 6.27

5-Äthyl-2-thio-2'-desoxyuridin (19b): Verseifung der Anomeren mit methanol. Ammoniak (80 ml/mmol) ergab nach 48 h und Aufarbeitung wie bei **19a** die freien Anomeren. Das β -Anomere wird sofort kristallin, das α -Anomere bei mehrwöchigem Stehenlassen in Essigester/Äther.

β -Anomeres: Schmp. 187–188°C, $[\alpha]_D = +6.5^\circ$ ($c = 0.5$ in MeOH). UV (H_2O): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 220 (4.2), 278 nm (4.2); (0.01 N NaOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 242 (4.4), 265 nm (sh) (4.2).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (272.3)	Ber. C 48.52 H 5.92 N 10.29 S 11.75
	Gef. C 48.94 H 5.85 N 10.17 S 11.52

⁴¹⁾ *J. H. Burckhalter* und *H. C. Scarborough*, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Edi. **44**, 545 (1955); *L. Rylski*, *F. Šorm* und *Z. Arnold*, Collect. Czch. Chem. Commun. **24**, 1667 (1959).

α-Anomeres: Schmp. 80–83°C, $[\alpha]_D = +43^\circ$ ($c = 0.58$ in MeOH). UV (MeOH): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 221 (4.1), 274 nm (4.3); (MeOH + 0.1 N NaOH): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 240 (4.3), 264 nm (sh) (4.1).

Äthoxymethylen-nitroessigsäure-äthylester (**20**): 200 g (1.5 mol) Nitroessigsäure-äthylester, 300 g (2.03 mol) Orthoameisensäure-triäthylester und 300 g (2.95 mol) Acetanhydrid wurden 18 h unter Rückfluß gekocht. Bei 100°C/10 Torr wurde alles Leichtflüchtige abdestilliert und der Rückstand schließlich bei 0.01 Torr fraktioniert. Die Fraktion Sdp. 122°C/0.01 Torr (114 g, 38%) ist gemäß NMR ein Gemisch von *cis-trans*-Isomeren des Äthoxymethylen-nitroessigsäure-äthylesters (**20**).

$C_7H_{11}NO_5$ (189.2) Ber. C 44.4 H 5.86 N 7.41 Gef. C 45.1 H 5.99 N 8.00

5-Nitro-2-thiouracil (**21**): 26 g (0.138 mol) **20** wurden, in 25 ml peroxidfreiem Dioxan gelöst, zu 10.4 g (0.138 mol) Thioharnstoff in 180 ml Dioxan und 65 ml 40proz. Natronlauge gegeben, wobei durch Wasser gekühlt wurde. Nach 5 min kristallisierte das Natriumsalz des 5-Nitro-2-thiouracils aus. Man saugte ab, wusch mit wenig Dioxan und Äther und löste die braune Kristallmasse in 350 ml Wasser und säuerte mit konz. HCl auf pH 1 an. Es fielen schöne gelbe Kristalle von 5-Nitro-2-thiouracil (**21**) aus, die aus Wasser umkristallisiert wurden. Ausb. 15 g. Nach Einengen der Mutterlauge erhielt man noch 2 g weniger reines Produkt, insgesamt 17 g (71%), Schmp. 243–245°C.

UV (MeOH): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 209 (4.0), 255 (sh) (3.8), 272 (3.9), 349 nm (4.1). — NMR (Pyridin): δ = 9.25 (s, 6-H).

$C_4H_3N_3O_3S$ (173.1) Ber. C 27.25 H 1.75 N 24.28 S 18.48
Gef. C 27.36 H 1.79 N 24.14 S 18.03

α-5-Nitro-2-thio-2'-desoxyuridin-3',5'-bis-p-toluat (**23**): 2 g (12 mmol) **21** wurden in 40 ml HMDS und 1 ml TCS 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der überschüssigen Reagenzien wurde der Rückstand bei 140°C/0.05 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. an Bis-silylverbindung **22** 3.5 g (95%).

Zu 3.5 g (11 mmol) **22** und 4.3 g (11 mmol) **16** in 70 ml absol. Benzol wurden 2.3 g (11 mmol) $AgClO_4$ in 30 ml Benzol gegeben. Nach 1 h wurde mit gesätt. $NaHCO_3$ - und $Na_2S_2O_3$ -Lösung geschüttelt und die gelbliche Emulsion über Kieselgur filtriert. Nach Abtrennen, Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen der organ. Phase erhielt man 1.4 g Rohprodukt, aus dem mit Essigester 260 mg Kristalle, **23** (4.3%), erhalten wurden, die aus Isopropylalkohol umkristallisiert wurden. Schmp. 195–196°C, $[\alpha]_D = +146.5^\circ$ ($c = 0.575$; $CHCl_3$).

$C_{25}H_{23}N_3O_8S$ (525.5) Ber. C 57.14 H 4.41 N 8.00 S 6.09
Gef. C 57.05 H 4.10 N 8.05 S 6.05

α-5-Nitro-2-thio-2'-desoxyuridin (**24**): 250 mg (0.48 mmol) **23** wurden in 19 ml absol. Methanol mit 5.8 ml 0.1 N Natriummethylatlösung in Methanol versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 48 h wurde mit Dowex 50 (H^+) neutralisiert, eingedampft und der Rückstand mit Pentan gewaschen. Nach Lösen in wenig Methanol fällt man mit viel Äther Verunreinigungen aus. Aus der dekantierten Ätherlösung fielen über Nacht 75 mg (55%) reines *α*-Nucleosid **24**, Schmp. 132–134°C, als gelbe Kristalle aus, $[\alpha]_D^{25} = +221.8^\circ$ ($c = 0.53$; MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 216 (4.2), 248 (sh) (3.8), 269 (4.0), 343 nm (4.2).

NMR (Pyridin- D_6): δ = 7.14 (dd, $J = 7$ Hz; 1.5 Hz, 1'-H), 9.64 (s, 6-H).

$C_9H_{11}N_3O_6S$ (289.3) Ber. C 37.38 H 3.83 N 14.53 S 11.07
Gef. C 37.73 H 4.15 N 14.48 S 10.84

5-Amino-2-thiouracil (25): 5 g (29 mmol) **21** wurden in 80 ml Wasser bei 100°C innerhalb von ca. 5 min in 3 Portionen mit 20 g (0.12 mol) Na₂S₂O₄ versetzt. Die Lösung entfärbte sich dabei deutlich. Man beließ noch 15 min bei 100°C, ließ abkühlen und saugte 2.4 g (58%) **25** ab. Nach Eindampfen der Mutterlauge, Extraktion mit wenig DMF, Eindampfen des DMF-Extraktes und Kristallisation des Rückstandes aus Wasser erhielt man weitere 0.3 g (7.2%) **25**. Die Substanz zersetze sich ohne zu schmelzen.

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 226$ (4.0), 297 nm (4.2); (MeOH + 0.1 N HCl): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 211$ (4.1), 273 (4.2), 293 nm (sh) (4.1). — MS: *m/e* = 143; 99; 85; 60; 56.

C4H5N3OS (143.2) Ber. C 33.6 H 3.50 N 29.4 S 22.4
Gef. C 33.2 H 3.74 N 29.2 S 21.9

5-Methoxy-2-thiouridin (28a): 5-Methoxy-2-thiouracil⁴²⁾ wurde wie oben beschrieben silyliert und mit Tribenzoyl-D-ribofuranosylchlorid **6** und Silberperchlorat in Benzol umgesetzt und nach 2 h aufgearbeitet. Das erhaltene farblose Harz (73%) wurde mit methanol. Ammoniak versetzt und ergab in 92 proz. Ausb. kristallines **28a**, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. 221–222°C, $[\alpha]_D^{24} = +18.2^\circ$ (c = 0.5; H₂O).

NMR (D₂O): $\delta = 6.6$ (d, 1'-H), 8.0 (s, 6-H), 3.8 (s, CH₃O). — UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 227$ (4.0), 285 nm (4.1); (MeOH + 0.1 N NaOH): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 248$ (4.3), 272 nm (sh) (4.1).

C10H14N2O6S (290.3) Ber. C 41.38 H 4.86 N 9.65 S 11.03
Gef. C 41.31 H 4.99 N 9.68 S 11.56

5-Methyl-2-thio-6-azauridin-2',3',5'-tribenzoat (27b): 5-Methyl-2-thio-6-azauracil⁴³⁾ wurde silyliert und analog mit **6** und AgClO₄ in Benzol (30 min 24°C, 16 h 4°C) umgesetzt. Das Rohprodukt kristallisierte partiell. Nach Umkristallisation aus Benzol/Methanol, Schmp. 151–154°C, $[\alpha]_D^{24} = -42.2^\circ$ (c = 0.51; CHCl₃).

C30H25N3O8S (587.6) Ber. C 61.33 H 4.29 N 7.15 S 5.45
Gef. C 61.36 H 4.62 N 7.08 S 5.48

5-Methyl-2-thio-6-azauridin (28b): Das ölige Tribenzoat wurde mit methanol. Ammoniak (16 h) versetzt, zwischen Wasser/Äther verteilt und die währ. Phase abgedampft. Umkristallisation aus Äthanol ergab 16% kristallines **28b** vom Schmp. 218–220°C, $[\alpha]_D = -84.2^\circ$ (c = 0.5; MeOH).

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 219$ (4.1), 274 nm (4.3); (MeOH + 0.1 N NaOH): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 240$ (4.1), 267 nm (4.4).

C9H13N3O5S (275.3) Ber. C 39.27 H 4.76 N 15.27 S 11.62
Gef. C 39.64 H 5.04 N 14.94 S 11.56

2',3',5'-Tribenzoyl-2-thio-6-azauridin-5-essigsäure-äthylester (27c): 10 g 5-Hydroxy-3-mercapto-1,2,4-triazin-6-essigsäure-äthylester wurden mit 100 ml HMDS und 1 ml TCS 1 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie bei **5** gab 12.9 g (77%) **26c** als farblosen Öl, Sdp. 140°C/0.01 Torr.

19.1 g der Silylverbindung, 23 g der Halogenose **6** und 14.5 g Silberperchlorat wurden in 400 ml Benzol umgesetzt (Reaktionszeit 1 h). Nach Aufarbeitung erhielt man 32 g **27c**, das praktisch dünnschicht-einheitlich war, jedoch nicht kristallin erhalten werden konnte. Ausb. quantitativ.

2-Thio-6-azauridin-5-essigsäure-methylester (28c): 21 g des ölichen Tribenzoats **27c** wurden mit 1 Liter 0.1 M Natriummethylat in Methanol 24 h stehengelassen. Dann neutralisierte man mit verd. methanolischer Schwefelsäure, filtrierte das Natriumsulfat ab, dampfte ein und

⁴²⁾ J. H. Chesterfield, J. F. W. McOmie und M. S. Tute, J. Chem. Soc. **1960**, 4590.

⁴³⁾ M. Bobek, J. Farkaš und J. Gut, Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 1295 (1967).

verteilte den Rückstand in Wasser/Äther. Die wäßr. Phasen extrahierte man noch 2 mal mit Äther und dampfte dann i. Vak. ein. Man löste das Rohprodukt (10 g) in 50 ml Wasser, filtrierte über 30 g Dowex 50 (H[⊕]) (Eluieren mit 250 ml Wasser), entfärbte die braune Lösung mit Kohle und dampfte ein. Die Substanz wurde zuerst aus Acetonitril, dann aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.0 g (38%) **28e**. Schmp. 127–129°C, $[\alpha]_D^{24} = -82.5^\circ$ ($c = 1$; CH₃OH).

$C_{11}H_{15}N_3O_7S$ (333.4) Ber. C 39.63 H 4.54 N 12.61 S 9.62

Gef. C 39.60 H 4.93 N 12.30 S 9.54

5-Cyan-2-thiocytidin-2',3',5'-tribenzoat (27d): 5-Cyan-2-thiocytosin⁴⁴⁾ wurde mit Dioxan/HMDS/(NH₄)₂SO₄ in 70 proz. Ausb. zur leicht kristallisierenden Bis-silylverbindung **26d** silyliert, die mit **6** wie oben 2 h umgesetzt wurde. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in wenig Methylchlorid mit viel Äther gefällt. Das ausgefallene Material (65%) kristallisierte aus Aceton/Cyclohexan. Nach Umkristallisation aus Eisessig/Äther Schmp. 141–144°C, $[\alpha]_D = -50.7^\circ$ ($c = 1$; MeOH).

$C_{31}H_{24}N_4O_7 \cdot CH_3CO_2H$ (656.7) Ber. C 60.36 H 4.30 N 8.53 S 4.86

Gef. C 60.92 H 4.52 N 8.55 S 5.10

5-Cyan-2-thiocytidin (28d): 3.0 g Tribenzoat **27d** (4.6 mmol) wurden in 90 ml absol. Methanol mit 7.5 ml 1 N Natriummethylat 3 h bei 30°C verseift. Nach 16 h bei 4°C wurde auf 45 ml eingeengt, wobei 1.12 g (78%) kristallines **28d** auskristallisierten, Schmp. 192–195°C, $[\alpha]_D = -2^\circ$ ($c = 0.5$; MeOH/H₂O).

$C_{10}H_{12}N_4O_4S \cdot CH_3OH$ (316.3) Ber. C 41.77 H 5.10 N 17.72 S 10.12

Gef. C 42.23 H 5.50 N 17.36 S 9.85

1-(2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-thiocytosin-5-carbonsäure-äthylester (27e): 2-Thiocytosin-5-carbonsäure-äthylester⁴⁴⁾ wurde wie üblich silyliert und destilliert und mit Acetobromglucose und AgClO₄ in Benzol 16 h bei 24°C und 1 h bei 60°C geführt. Nach Aufarbeitung wurde an Silicagel mit Äther/Pentan (4:1)-Mischung, die 2% Triäthylamin enthielt, chromatographiert, wobei 22% kristallines Nucleosid, Schmp. 139–141°C, erhalten wurde.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 222 (4.2), 238 (4.2), 255 (4.2), 305 nm (4.0).

$C_{21}H_{27}N_3O_{11}S$ (529.5) Ber. C 47.53 H 5.14 N 7.94 S 6.06

Gef. C 47.48 H 5.32 N 8.14 S 6.19

1-(β -D-Glucopyranosyl)-2-thiocytosin-5-carbonsäure-äthylester (28e): Das obige Tetraacetat **27e** wurde 16 h in Äthanol. Ammoniak bei 24°C stehengelassen. Nach Abdampfen und Umkristallisation aus Methanol/Äther erhielt man 49% freies Nucleosid, Schmp. 118–120°C.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 225 (4.2), 240 (4.1), 260 (4.1), 305 nm (4.1); (CH₃OH + 0.1 N NaOH): λ_{max} (log ε) = 219 (4.2 EA), 240 (4.1), 290 nm (3.9); (CH₃OH + 0.1 N HCl): λ_{max} (log ε) = 244 nm (4.4) (EA = Endabsorption).

$C_{13}H_{19}N_3O_7S$ (361.4) Ber. C 43.21 H 5.30 N 11.63 S 8.85

Gef. C 41.98 H 5.33 N 11.55 S 8.62

2-Thiouracil-5-essigsäure-äthylester (29): 60 g (1.25 mol) 50 proz. NaH in Öl wurden in 300 ml absol. Glycoldimethyläther suspendiert. Unter Röhren wurde bei 0°C innerhalb von 8 h ein Gemisch von 174 g (1 mol) Bernsteinsäure-diäthylester und 110 g (1.485 mol) Ameisensäure-äthylester zugetropft. Die braune Lösung rührte man weitere 16 h bei 24°C, versetzte mit Eis und ca. 0.5 Liter Wasser, extrahierte 2 mal mit Äther und säuerte vorsichtig mit 2 N H₂SO₄ auf pH 3–4 an. Nach 6 maliger Ätherextraktion wurde die Ätherphase zuerst mit wenig

⁴⁴⁾ Org. Syn. Bd. 35, S. 34.

gesätt. KHCO_3 -Lösung dann mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das zurückgebliebene gelbbraune Öl destillierte man i. Vak. Ausb. an α -Formylbernsteinsäure-diäthylester 91.7 g (45.3%), Sdp. 126–128°C/12 Torr.

57 g (0.328 mol) α -Formylbernsteinsäure-diäthylester und 45.63 g (0.328 mol) K_2CO_3 gab man vorsichtig zu einer ca. 60–70°C heißen Lösung von 24.96 g (0.328 mol) Thioharnstoff in 35 ml Wasser. Die stark schäumende orangegelbe Suspension erhitzte sich auf 95°C und erstarrte langsam bei mehrstündigem Stehenlassen bei 24°C. Nach Zugabe von 200 ml Wasser und 70 ml konz. Salzsäure fiel aus der sauren Lösung (pH 3) das Thiouracil **29** aus, das abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen wurde. Ausb. 37.48 g, Umkristallisation aus 2 Liter Wasser unter Zusatz von Aktivkohle ergab in 2 Portionen 28.206 g (40.1%) reines **29** vom Schmp. 185–187°C (Lit.⁴⁵⁾ 178–180°C), die einheitlich waren (DC, System A, $R_F \approx 0.35$).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (214.3) Ber. C 44.85 H 4.71 N 13.07 S 14.97
Gef. C 44.44 H 5.29 N 12.99 S 15.47

2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin-5-essigsäure-äthylester (31)

a) Aus 2-Thiouracil-5-essigsäure-äthylester (**29**) über **30**: 10.7 g (50 mmol) **29** wurden in 100 ml HMDS und 1.5 ml TCS 1 h bei 140°C erhitzt, die Reagenzien abdestilliert und der Rückstand bei 140°C/0.1 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. an Bis-silylverbindung **30** 18.056 g (100%).

NMR (CCl_4): $\delta = 0.31$ (s, $(\text{CH}_3)_3\text{SiS}$), 0.38 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$), 1.20 (t, $J = 7$ Hz, CH_3-CH_2), 3.30 (s, 5- CH_2-CO), 4.08 (q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$), $\delta = 7.97$ (s, 6-H).

18.056 g (50 mmol) **30** und 24.1 g (50 mmol) **6** wurden in 170 ml absol. Benzol bei 0°C mit 10.3 g (50 mmol) AgClO_4 in 90 ml Benzol versetzt. Aus der klaren Lösung fiel nach 5 min ein farbloser Niederschlag aus. Nach Aufwärmung und 30 min Röhren bei 24°C unter Lichtauschluß versetzte man mit 300 ml Chloroform und 5 ml Äthanol, filtrierte und wusch den Niederschlag mit Chloroform. Die Chloroformlösung wurde dann mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung, anschließend mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und abgedampft. Den Rückstand extrahierte man mit kochendem Cyclohexan und erhielt nach dem Abdampfen 31.7 g (96.7%) farblosen klebrigen Rückstand, der, aus 750 ml kochendem Äthanol unter Zugabe von Cyclohexan kristallisiert, in 2 Portionen insgesamt 28.363 g (86.1%) **31** vom Schmp. 119–120°C ergab. $[\alpha]_D = -83^\circ$ ($c = 0.5$; CHCl_3).

b) Aus 2-Thiouracil-5-essigsäure-äthylester (**29**) über **34**. *S*-Methyl-2-thiouracil-5-essigsäure-äthylester (**33**): 10.7 g (50 mmol) **29** in 50 ml Dimethylformamid wurden mit 8 ml Methyljodid 16 h bei 24°C im Dunkeln stehengelassen. Die rötlichbraune Lösung wurde mit 300 ml Essigester, 100 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und 5 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ geschüttelt, wobei sich die Lösung entfärbte. Die in der Essigesterphase suspendierte Substanz wurde abfiltriert und ergab 3.418 g *S*-Methyllderivat **33**. Nach Waschen der Essigesterphase mit gesätt. NaCl -Lösung und Trocknen (Na_2SO_4) wurden beim Abdampfen weitere 7.603 g **33** erhalten.

Nach Umkristallisation aus ca. 200 ml Chloroform wurden in mehreren Portionen 6.556 g (57.5%) reines **33** vom Schmp. 191–192°C erhalten (System A, $R_F \approx 0.7$).

UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 231 (3.9), 289 nm (4.0); (MeOH + 0.1 N NaOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 246 (4.0), 281 nm (3.9).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (228.3) Ber. C 47.35 H 5.30 N 12.27 S 14.05
Gef. C 47.21 H 5.80 N 12.21 S 14.06

9.132 g (40 mmol) **33** wurden in 100 ml HMDS und 1.5 ml TMS 2 h gekocht, die Reagenzien abgedampft und der Rückstand bei 160°C/0.01 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. 12.056 g (100%) Silylverbindung **34**.

⁴⁵⁾ H. W. Barrett, I. Goodman und K. Dittmer, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1753 (1948).

12.05 g (40 mmol) **34** und 19.2 g (40 mmol) **6** wurden mit 30 g Molekularsieb 3 Å in 220 ml absol. Acetonitril 48 h bei 30°C gerührt, bis die DC (System A) kein **33** mehr zeigte. Die gelbliche Suspension wurde filtriert, das Molekularsieb mit Acetonitril gewaschen und das Filtrat abgedampft. Den Rückstand löste man in 300 ml absol. Pyridin und leitete 20 min H₂S ein, wobei sich die hellbraune Lösung schwarz färbte. Nach Entfernen des Acetonitrils und mehrmaligem Abdampfen mit Xylool wurde der Rückstand in 300 ml Chloroform gelöst und mit gesätt. NaHCO₃-Lösung sowie mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abdampfen extrahierte man den Rückstand (19.63 g) ca. 6 mal mit jeweils 300 ml kochendem Hexan, um die Tribenzoylribose zu entfernen, und kristallisierte den Rückstand (11.6 g), der nur noch Spuren Zucker enthielt, aus Aceton/Äthanol um. In drei Portionen wurden zuerst 3.546 g *S*-Methyl-2-thiouracil-5-essigsäure-äthylester (**33**) vom Schmp. 191–192°C zurückgewonnen. Nach Eindampfen und Lösen in heißem Essigester kristallisierten schließlich in drei Portionen insgesamt 6.476 g (24.5%) 2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin-5-essigsäure-äthylester (**31**) vom Schmp. 121–123°C, identisch mit der direkt aus der Bis-silylverbindung dargestellten Substanz. Aus den Mutterlaugen kristallisierten beim Stehenlassen weitere 0.793 g **33**.

MS: *m/e* = 386; 368; 322; 256; 214 (**29**); 122 (C₆H₅CO₂H); 105 (C₆H₅CO); 84 (C₄H₄O₂); 77 (C₆H₅). C₃₄H₃₀N₂O₁₀S (658.8) Ber. C 61.99 H 4.59 N 4.25 S 4.88

Gef. C 62.09 H 4.80 N 4.34 S 4.61

2-Thiouridin-5-essigsäure-methylester (32): Zur Lösung von 16.45 g (25 mmol) 2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin-5-essigsäure-äthylester (**31**) in 1300 ml absol. Methanol gab man 25.25 ml 1 M Natriummethylat in Methanol. Nach 16 h bei 24°C wurde mit Dowex 50 (H[⊕]) neutralisiert, abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Abdampfen löste man den Rückstand in 500 ml Wasser, extrahierte 3 mal mit jeweils 50 ml Äther, dampfte das Wasser i. Vak. ab und kristallisierte den farblosen Rückstand (8.623 g) aus 110 ml Methanol/H₂O (4:1) um, wobei 5.031 g **32**, Schmp. 196–197°C, erhalten wurden. Einengen und Kohlebehandlung der Mutterlauge ergab weitere 1.483 g **32**, Schmp. 195.5–197°C, insgesamt 6.514 g (78.39%), $[\alpha]_D = +19.8^\circ$ (*c* = 0.5; H₂O), DC: Chloroform/Isopropylalkohol (7:3) *R_F* 0.70.

MS: *m/e* = 200 (2-Thiouracil-5-essigsäure-methylester), 169 (200 – CH₃OH); 141 (200 – CO₂CH₃); 86; 82; 73; 60 und 57. – UV (H₂O): λ_{max} (log ϵ) = 220 (4.2), 278 nm (4.2); (0.01 N NaOH): λ_{max} (log ϵ) = 242 (4.4), 270 nm (4.2). – NMR (Pyridin-D₅): δ = 3.52 (CH₂ – CO₂CH₃), 7.32 (d, *J* = 2 Hz, 1'-H), 9.08 (s, 6-H).

C₁₂H₁₆N₂O₇S (332.3) Ber. C 43.37 H 4.85 N 8.43 S 9.65

Gef. C 43.57 H 5.11 N 8.36 S 9.62

2-Thiouridin-5-essigsäureamid: Bei mehrtägigem Stehenlassen des Tribenzoats **31** in methanol. Ammoniak oder besser noch bei mehrtägigem Rühren in konz. währ. Ammoniak bildete sich nach Abdampfen des Methanols bzw. Wassers und Extraktion mit Äther das 2-Thiouridin-5-essigsäureamid in mehr als 70 proz. Ausb., das sich leicht aus Methanol umkristallisieren ließ, Schmp. 217–218°C, und im System B einheitlich (*R_F* 0.5) ist.

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 221 (4.1), 276 nm (4.1); (MeOH + 0.1 N NaOH): λ_{max} (log ϵ) = 242 (4.3), 272 nm (4.2).

C₁₁H₁₅N₃O₆S (317.3) Ber. N 13.25 S 10.11 Gef. N 12.44 S 9.91

S-Alkylierung von 4-(Trimethylsilyloxy)-2-(trimethylsilylthio)pyrimidin (5): 1.6 g (5.9 mmol) **5** und 1.5 Äquiv. Alkylhalogenid (CH₃J; (CH₃)₃CCl und C₆H₅CH₂Cl) wurden in 5 ml Benzol mit einer Lösung von 2.00 g (9.65 mmol) AgClO₄ in 25 ml Benzol versetzt und 2 Tage unter Lichtausschluß bei 24°C gerührt. Dann wurden 2 ml 95 proz. Äthanol zugegeben, 5 min gerührt und nach Zugabe von 50 ml Essigester mit gesätt. KHCO₃- und Na₂S₂O₃-Lösung geschüttelt. Nach Abtrennung der organ. Phase und Trocknen (MgSO₄) wurde eingedampft.

S-Methyl-2-thiouracil (36a)⁴³⁾

a) Wegen der großen Löslichkeit von **36a** in Wasser (vgl. folgende Darstellung aus 2-Thiouracil) wurden nur 60 mg (4.5 %) erhalten. Aus Essigester Schmp. 197°C (nach Sublimation). DC (System A) $R_F = 0.6$.

b) *Präparative Darstellung von 36a⁴³⁾ aus 2-Thiouracil:* 32.1 g (0.25 mol) Thiouracil, in 35 ml absol. Dimethylformamid suspendiert, wurden über Nacht mit 31.2 ml (0.5 mol) Methyljodid bei 24°C unter Lichtausschluß gerührt. Die hellgelbe kristalline Masse wurde mit 300 ml H₂O versetzt, mit gesätt. NaHCO₃- und gesätt. Na₂S₂O₃-Lösung auf pH 8 gebracht und 4 h mit Essigester kontinuierlich extrahiert. Aus dem Extrakt (750 ml) kristallisierten beim Abkühlen 15.043 g **36a** aus. Die Mutterlauge wurde mit einem zweiten Extrakt (8 h) vereint, wobei nach Filtration und Einengen des Filtrates weitere 14.110 g **36a**, insgesamt 29.153 g (82 %), erhalten wurden, Schmp. 196–198°C, nach UV, DC und IR identisch mit dem Hilbert-Johnson-Produkt.

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 228 (3.9), 286 (3.9), 308 nm (sh) (3.5); (MeOH + 0.1 N NaOH): λ_{max} (log ϵ) = 222 (4.2), 243 (3.9), 278 nm (3.8); (MeOH + 0.1 N HCl): λ_{max} (log ϵ) = 221 (4.0), 248 (3.9), 269 (sh) (3.8), 308 nm (sh) (3.2). — NMR (Pyridin-D₅): δ = 2.54 (s, CH₃S), 6.35 (d, J = 6.5 Hz, 5-H), 7.94 (d, J = 6.5 Hz, 6-H).

S-tert-Butyl-2-thiouracil (36b): Ausb. 350 mg (32.3 %). Kristalle aus Äther, Schmp. 143 bis 145°C.

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 231 (3.9), 290 nm (3.9). — NMR (CDCl₃): δ = 1.6 (s, (CH₃)₃CS), 6.23 (d, J = 7 Hz, 5-H), 7.88 (d, J = 7 Hz, 6-H).

C₈H₁₂N₂OS (184.3) Ber. C 52.16 H 6.57 N 15.21 S 17.38
Gef. C 52.15 H 6.71 N 14.86 S 17.60

S-Benzyl-2-thiouracil (36c): Ausb. 650 mg (48.2 %). Kristalle aus Aceton/Äther, Schmp. 186–192°C.

NMR (CDCl₃): δ = 4.44 (s, C₆H₅—CH₂), 6.21 (d, J = 7 Hz, 5-H), 7.33 (m, aromat. H), 7.9 (d, J = 7 Hz, 6-H).

C₁₁H₁₀N₂OS (218.3) Ber. C 60.54 H 4.62 N 12.84 S 14.67
Gef. C 60.38 H 4.87 N 12.76 S 14.53

Reaktion von 4-(Trimethylsilyloxy)-2-(trimethylsilylthio)pyrimidin (5) mit 4-Methoxybenzylchlorid: 4-Methoxybenzylalkohol (Anisalkohol) wurde 5–10 min mit überschüss. Äther. HCl umgesetzt, das entstandene Wasser im Scheidetrichter abgetrennt und nach Abziehen des Äthers der Rückstand noch 4 mal mit absol. Benzol abgeraucht. Das so dargestellte 4-Methoxybenzylchlorid wurde ohne weitere Reinigung in den folgenden Versuchen verwendet.

10 g (36.5 mmol) **5** und 14 g (90 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid in 100 ml Benzol wurden mit 7.55 g (36.5 mmol) AgClO₄ versetzt. Die gelbe Lösung wurde grün, bräunlich und schließlich hellgelb und erwärmte sich auf 30°C. Nach 30 min wurde vom AgCl filtriert und das Filtrat mit NaHCO₃- und Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die dabei auftretende Suspension wurde filtriert und ergab 2.2 g *S*-(4-Methoxybenzyl)-2-thiouracil (**37**). Das Filtrat lieferte nach Abtrennen des Benzols, Trocknen (Na₂SO₄), Eindampfen und Umkristallisation aus Essigester weitere 0.75 g **37**, insgesamt 3.45 g (38 %). Die Mutterlauge wurde in wenig Essigester gelöst und mit viel Äther gefällt, wobei 4.8 g (36 %) bräunliches, öliges Bis-alkylprodukt **38** erhalten wurde, das im DC (Chloroform/Isopropylalkohol 9:1) nur noch Spuren **37** enthielt.

NMR-Spektrum von **38** siehe S. 3060.

S-(4-Methoxybenzyl)-2-thiouracil (37): 1 g (7.82 mmol) 2-Thiouracil in 10 ml Dimethylformamid wurde mit 2.5 g (16 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid versetzt. Nach 36 h wurde das Dimethylformamid i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 1.85 g (95.7%) 37. Schmp. 208–210°C.

NMR (CDCl₃): δ = 3.77 (s, CH₃O), 4.38 (s, Ar—CH₂), 6.16 (d, J = 7 Hz, 5-H), 6.7–7.35 (aromat. H, A, A', B, B'), 7.85 (d, J = 7 Hz, 6-H).

C₁₂H₁₂N₂O₂S (248.3) Ber. C 58.06 H 4.87 N 11.29 S 12.89
Gef. C 58.35 H 5.02 N 10.73 S 12.30

1-(4-Methoxybenzyl)-2-thiouracil (39)

a) 4.8 g (13 mmol) öliges, rohes *N*¹,*S*-Bis(4-methoxybenzyl)-2-thiouracil (38) wurden in 100 ml absol. Pyridin 30 min mit H₂S behandelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der kristalline Rückstand (2.6 g) aus Aceton/Essigester umkristallisiert, wobei 1.7 g (52%) farbloses kristallines 39, Schmp. 219–221°C, erhalten wurden.

NMR (Pyridin-D₅): δ = 3.59 (s, CH₃O), 5.48 (s, Ar—CH₂), 5.95 (d, J = 8 Hz, 5-H), 6.8–7.4 (aromat. H, A, A', B, B'), 7.6 (d, J = 8 Hz, 6-H).

C₁₂H₁₂N₂O₂S (248.3) Ber. C 58.06 H 4.87 N 11.29 S 12.89
Gef. C 58.04 H 5.08 N 11.20 S 12.54

b) Zu 6.5 g (23.7 mmol) 5 und 5.0 g (24 mmol) AgClO₄ in 80 ml Benzol/Toluol (4:1) wurden bei 0°C langsam innerhalb von 60 min 6.00 g (23.4 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid in 50 ml Benzol/Toluol (5:1) zugetropft. Die trübe Lösung wurde noch 4 h bei 24°C gerührt, dekantiert und der braune Rückstand in Essigester gelöst. Die vereinigte Benzol/Essigesterlösung wurde nacheinander mit gesätt. NaHCO₃, Na₂S₂O₃- und NaCl-Lösung geschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen erhielt man 3.9 g Rohprodukt, das aus Essigester 1.2 g kristallines *S*-(4-Methoxybenzyl)-2-thiouracil (37) ergab. Die Mutterlauge wurde an 100 g SiO₂ mit Toluol chromatographiert. Nach Elution mit Toluol und Toluol/Essigester (3:1) lieferte das Gemisch 2:3 (200 ml) 381 mg (6%) 39. Weitere Elution mit Toluol/Essigester und Chloroform ergab insgesamt 1.51 g (17%) Bisprodukt 38.

1-(4-Methoxybenzyl)-2-(4-methoxybenzylthio)pyrimidin-4-on (38)

1) 4.1 g (16.5 mol) *S*-(4-Methoxybenzyl)-2-thiouracil (37) wurden durch 22 stdg. Kochen in 50 ml HMDS und 0.5 ml TCS silyliert. Nach Abdampfen der Reagenzien und Destillation bei 180°C/0.1 Torr im Kugelrohr wurden 4.1 g (77.4%) 2-(4-Methoxybenzylthio)-4-(trimethylsilyloxy)pyrimidin (41) erhalten.

4 g (12.5 mmol) 41 und 2.1 g (13.5 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid in 50 ml absol. Benzol wurden mit einer Lösung von 2.85 g (13.8 mmol) AgClO₄ in 80 ml absol. Benzol versetzt. Nach 4 h wurde die violette Lösung filtriert und mit NaHCO₃ wie üblich aufgearbeitet. Nach Lösen des Rohproduktes in Essigester/Aceton konnten 650 mg kristallines *S*-(4-Methoxybenzyl)-2-thiouracil (37) zurückgewonnen werden. Die Mutterlauge bestand gemäß DC (Chloroform/Isopropylalkohol 9:1) aus fast reinem Bisprodukt 38. Ausb. 2.74 g (60%).

2) 1.5 g (6.05 mmol) 1-(4-Methoxybenzyl)-2-thiouracil (39) wurde durch 2.5 stdg. Kochen in 40 ml HMDS und 0.5 ml TCS silyliert. Nach Abdampfen der Reagenzien wurde der Rückstand bei 220°C/0.1 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. 1.85 g (95%) 40.

1.6 g (5 mmol) 40 und 0.85 g (5.45 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid wurden mit einer Lösung von 1.15 g (5.5 mol) AgClO₄ in 35 ml absol. Benzol versetzt. Nach 1 h ergab die Aufarbeitung wie unter 1) 1.6 g teils kristallines Rohprodukt. Aus Essigester kristallisierten 200 mg 39. Die Mutterlauge (1.3 g = 71%) bestand gemäß DC aus fast reinem Bisprodukt 38.

NMR (CDCl₃): δ = 3.78, 3.79 (s, CH₃O), 4.44 (s, Ar—CH₂—S), 4.88 (s, Ar—CH₂—N), 6.08 (d, J = 8 Hz, 5-H), 6.75—7.35 (aromat. H + 6-H).

C₂₀H₂₀N₂O₃S (368.4) Ber. C 65.21 H 5.47 N 7.61 S 8.69
Gef. C 66.22 H 5.90 N 6.48 S 7.67

N¹,S-Dimethyl-2-thiouracil (43): 1.4 g (10 mmol) *S*-Methyl-2-thiouracil (36a) wurde in 28 ml HMDS und 0.5 ml TCS 1 h gekocht, die Reagenzien abdestilliert und der Rückstand bei 140°C/0.1 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. 2.1 g (93%) spontan kristallisierendes 2-Methylthio-4-(trimethylsilyloxy)pyrimidin (42).

Zu 2.1 g (9.3 mmol) 42 in 10 ml Benzol wurden bei 100°C Badtemp. 0.58 ml (9.3 mmol) Methyljodid und 1.87 g (9.3 mmol) AgClO₄ in 15 ml absol. Benzol gegeben, wobei sofort ein gelber flockiger Niederschlag ausfiel. Nach 2 h Kochen wurde gekühlt, mit 1 ml Äthanol versetzt und gesätt. NaHCO₃- sowie Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde dann ohne Trennung der Phasen 72 h kontinuierlich mit Essigester extrahiert. Aus dem Extrakt wurden beim Abdampfen 192 mg (12.3%) hellgelbe Bis-Verbindung 43 erhalten, die aus Essigester/Hexan kristallisierte, Schmp. 181—183°C.

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 231 (4.2), 267 nm (sh) (3.5). — NMR (Pyridin-D₅): δ = 2.42 (s, CH₃S), 3.42 (s, CH₃N), 6.18 (d, J = 8 Hz, 5-H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 6-H).

1-Methyl-2-thiouracil (44): Zu 5.2 g (24.3 mmol) 42 und 1.5 ml (24.3 mmol) Methyljodid in 15 ml absol. Benzol wurden 5.03 g (24.3 mmol) AgClO₄ in 70 ml absol. Benzol auf einmal zugegeben. Nach 2 h bei 24°C und 1 h Erhitzen bei 110°C Badtemp. war gemäß DC (System A) immer noch viel Ausgangsmaterial vorhanden. Nach Zugabe von weiteren 1.5 ml (24.3 mmol) Methyljodid und 5.03 g (24.3 mmol) AgClO₄ in 70 ml absol. Benzol wurde weitere 30 min bei 110°C erhitzt, wonach im DC kein 2-Thiouracil mehr zu sehen war. Nach Abdampfen der Suspension wurde der Rückstand in 400 ml absol. Pyridin gelöst und 30 min H₂S eingeleitet. Die schwarzbraune Suspension filtrierte man über Kieselgur und dampfte das Filtrat ab. Der Rückstand wurde in 400 ml Wasser gelöst, mit Kohle behandelt und filtriert. Aus der gelben klaren Lösung kristallisierten in der Kälte 2.843 g (82.7%) 44 vom Schmp. 227—229°C aus. (R_F 0.45 im System A).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 216 (4.2), 267 (4.1), 292 nm (4.0); (MeOH/0.1 N NaOH): λ_{max} (log ϵ) = 238 (4.3), 254 (sh) (4.2), 271 nm (4.2).

NMR (Pyridin-D₅): δ = 3.62 (s, NCH₃), 6.02 (d, J = 8 Hz, 5-H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 6-H).

C₅H₆N₂OS (142.2) Ber. C 42.24 H 4.25 N 19.71 S 22.55
Gef. C 42.12 H 4.49 N 19.61 S 22.51

1-(Methoxymethyl)-2-thiouracil (45): Zu 1.363 g (5 mmol) 5 und 0.38 ml (5 mmol) Chlor-dimethyläther in 25 ml absol. Benzol gab man eine Lösung von 1.035 g (5 mmol) AgClO₄ in 20 ml absol. Benzol. Die Lösung färbte sich sofort gelb, und es bildete sich eine Suspension von AgCl. Nach 30 min wurde 5 ml Äthanol zugegeben und die Lösung mit gesätt. NaHCO₃ 20 min gerührt. Nach Trennen der Phasen extrahierte man den anorganischen Anteil noch 3 mal mit je 30 ml Essigester, trocknete die organ. Phase (Na₂SO₄) und erhielt nach Abdampfen 151 mg hellgelbes Öl.

Der anorganische Brei wurde in 250 ml Wasser unter Zusatz von Na₂S₂O₃ gelöst und 3 h mit 200 ml Essigester kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknen (Na₂SO₄) und Abdampfen erhielt man 450 mg farblose kristalline Substanz, die noch 2-Thiouracil enthielt. Die vereinigten Extrakte (600 mg) wurden 6 mal mit 25 ml Benzol ausgekocht. Nach Verdampfen des Benzols wurde der Rückstand aus Essigester umkristallisiert, wobei in zwei Portionen 334 mg (38.8%) 45 vom Schmp. 167—169°C erhalten wurden.

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 217 (4.2), 275 nm (4.2); (MeOH + 0.1 N NaOH): λ_{max} (log ϵ) = 238 (4.3), 275 nm (4.2). — NMR (D_2O): δ = 3.42 (CH_3O), 5.52 (CH_3OCH_2), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 5-H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 6-H).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (172.2) Ber. C 41.85 H 4.68 N 16.27 S 18.62
Gef. C 42.27 H 4.89 N 16.63 S 18.40

Umlagerung von S-Methyl-2-thiouracil (36a) in N¹-Methyl-2-thiouracil (44): 2.84 g (20 mmol) **36a** wurden unter Argon bei 205°C Badtemp. und anschließend 2 h bei 200°C Badtemp. erhitzt, wobei ein Teil der Substanz sublimierte, die sich als reines Ausgangsmaterial **36a** erwies und wieder der Schmelze zugeführt wurde. Den braunen Rückstand löste man in Methanol und trug jeweils 100 mg Substanz auf präparative SiO_2 -Platten (Merck, 20 × 20 cm, 2 mm Schichtdicke) auf und entwickelte (System A). Es bildeten sich 3 Hauptzonen mit ca. gleichen Mengen. Die mittlere Zone (R_F ca. 0.56) enthielt nach UV- und DC-Vergleich **36a**. Der Extrakt der unteren Zone wurde erneut in geringer Konzentration auf einer analytischen SiO_2 -Platte mit dem gleichen System entwickelt, wobei sich neben etwas **36a** noch zwei Flecke zeigten. Der unterste Fleck stimmt nach R_F -Wert (0.41) und UV-Spektrum in Methanol (neutral und alkalisch) überein mit einer authent. Probe von *N*¹-Methyl-2-thiouracil (**44**). Der mittlere Fleck (R_F 0.45) zeigte das gleiche UV-Maximum (ca. 276 nm) in Methanol und die typische alkalische Verschiebung (Maxima bei ca. 258 und 314 nm) wie in der Lit.³¹ für *N*³-Methyl-2-thiouracil (**46**) beschrieben.

[234/73]