

Eckard Wittenburg

Alkyl- und Silyl-Derivate des Thymins¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 14. Januar 1966)

Thymin (1) und 4-O-Äthyl-thymin (2) werden mit Hexamethyldisilazan in die Silyl-Verbindungen 6 und 5 übergeführt, deren Struktur mit Hilfe von IR- und UV-Spektren geklärt wird. 5 und 6 reagieren leicht mit Methyljodid zu den sonst relativ schwer zugänglichen 1-Methyl-Derivaten. Für weitere Alkyl-Derivate des Thymins werden neue Synthesewege beschrieben. Die IR-Spektren der Alkyl-Derivate werden diskutiert.

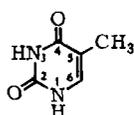
Kürzlich wurde von Birkofer und Mitarbb.^{2,3)} über die Synthese heterocyclischer Trialkylsilyl-Verbindungen aus verschiedenen N-haltigen Heterocyclen mit Hexamethyldisilazan oder Trimethylchlorsilan berichtet. Diese Silyl-Heterocyclen besitzen zum Teil stark erhöhte Reaktionsfähigkeit gegenüber Acyl-, Alkyl- und Glykosyl-halogeniden²⁻⁴⁾.

Bei unseren Arbeiten zur Synthese von Pyrimidin-Nucleosiden stellten wir eine Reihe von Silyl-Derivaten der Pyrimidine dar^{5,6)}.

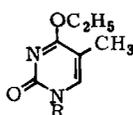
Silyl-Verbindungen

Beim Erhitzen von Thymin (1) oder 4-O-Äthyl-thymin (2) mit Hexamethyldisilazan werden alle reaktionsfähigen Wasserstoffatome durch den Trimethylsilyl-Rest ersetzt, und es entstehen fast quantitativ 2.4-Bis-O-trimethylsilyl-thymin (6)⁷⁾ bzw. 4-O-Äthyl-2-O-trimethylsilyl-thymin (5).

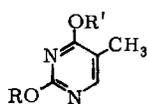
- ¹⁾ Bezüglich der Nomenklatur tautomeriefähiger Pyrimidine vgl. *D. J. Brown*, *The Pyrimidines*, S. 3 ff., Interscience Publishers und John Wiley & Sons, New York, London 1962. In der vorliegenden Arbeit wird die in den C. A. übliche Bezifferung des Pyrimidinringes verwendet. Die beschriebenen Verbindungen werden als Derivate des Thymins bezeichnet, weil dadurch die umständlichen Namen der verschiedenen tautomeren Pyrimidin-Derivate vermieden werden.
- ²⁾ *L. Birkofer, P. Richter und A. Ritter*, *Chem. Ber.* **93**, 2804 (1960); *L. Birkofer, H. P. Kühnlthau und A. Ritter*, ebenda **93**, 2810 (1960).
- ³⁾ *L. Birkofer, A. Ritter und H. P. Kühnlthau*, *Chem. Ber.* **97**, 934 (1964).
- ⁴⁾ *H. Bräuniger und A. Koine*, *Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* **296**, 665, 668 (1963).
- ⁵⁾ Vorläufige Mitteil.: *E. Wittenburg*, *Z. Chem.* **4**, 303 (1964).
- ⁶⁾ *E. Wittenburg*, Referat auf der GDCh-Hauptversammlung Bonn 1965, *Angew. Chem.* **77**, 1043 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 995 (1965).
- ⁷⁾ Unabhängig von uns⁵⁾ beschrieben *Nishimura und Iwai*⁸⁾ die Synthese von 6 mit Trimethylchlorsilan.
- ⁸⁾ *T. Nishimura und I. Iwai*, *Chem. pharmac. Bull. [Tokyo]* **12**, 352 (1964), *C. A.* **60**, 15967 (1964).



1



2: R = H

3: R = CH₃4: R = R' = C₂H₅5: R = Si(CH₃)₃, R' = C₂H₅6: R = R' = Si(CH₃)₃

Da Thymin und 4-*O*-Äthyl-thymin als cyclische Amide zur Lactam-Lactim-Tautomerie befähigt sind⁹⁾, sind für die Silyl-Verbindung des Thymins theoretisch sechs, für das 4-Äthyl-trimethylsilyl-thymin noch insgesamt drei verschiedene Strukturen möglich. Wegen der starken Reaktionsfähigkeit der Silyl-Verbindungen ist eine chemische Strukturauflösung nicht möglich. Der Strukturbeweis gelingt aber mit Hilfe der IR- und UV-Spektren¹⁰⁾.

Die UV-Spektren der Silyl-Derivate von Thymin und 4-*O*-Äthyl-thymin stimmen im gesamten Kurvenverlauf fast mit dem Spektrum des 2,4-Di-*O*-äthyl-thymins¹¹⁾ (4) (vgl. Tab. 1) überein. Deutliche Unterschiede aber bestehen zu den *N,N'*-Dialkyl-Derivaten¹¹⁾. Man kann daher auf Grund der UV-Spektren schon mit einiger Sicherheit auf das Vorliegen der Struktur 6 bzw. 5 bei den Silyl-Verbindungen des Thymins und 4-*O*-Äthyl-thymins schließen.

Tab. 1. UV-spektroskopische Daten der Silyl-pyrimidine

Verbindung	Lösungsmittel	λ_{\max} (m μ)	λ_{\min} (m μ)	E_{280}/E_{260}
5	absol. Di-n-butyläther	265	237	0.22
6	absol. Di-n-butyläther	265.5	236	0.29
4	Wasser	265	238	0.24

Diese Annahme wird durch die IR-Spektren bestätigt. Ein direkter Vergleich der IR-Spektren von 2,4-Di-*O*-äthyl-thymin (4), 2,4-Bis-*O*-trimethylsilyl-thymin (6) und 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-thymin (5) zeigt bei Berücksichtigung der durch die verschiedenen Substituenten (Alkyl- oder Silyl-Rest) bedingten Unterschiede weitgehende Übereinstimmung der Kurven (Abbild., ausführliche Diskussion s. u.).

Dieselben Strukturverhältnisse wurden bei den Silyl-Verbindungen von Uracil und seinen Derivaten, die in 4-, 5- oder 6-Stellung verschiedene Substituenten tragen, festgestellt¹²⁾. Auch Birkofer und Ritter¹³⁾ nehmen bei den von ihnen durch Silylierung mit Trimethylchlorsilan erhaltenen Silyl-Derivaten von 5,6-Diamino-uracil, Barbi-

9) F. Klages, Lehrbuch der Organischen Chemie, 2. Aufl., Bd. 2, S. 369, Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1957.

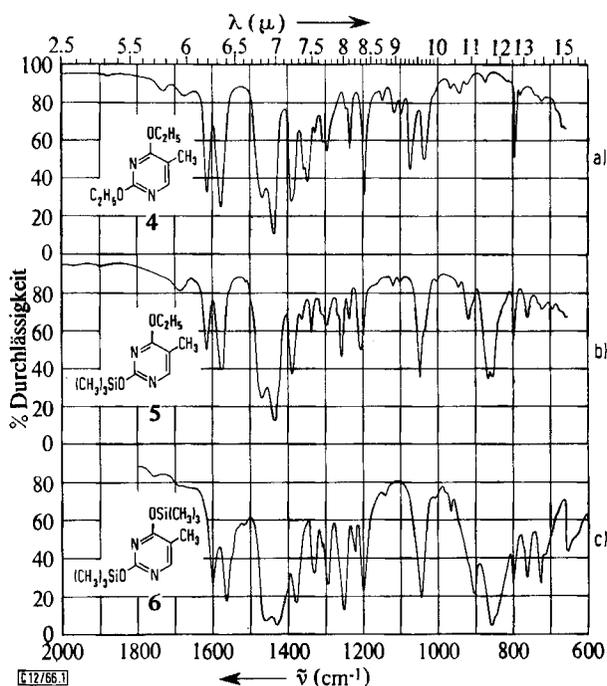
10) Wegen der starken Hydrolyseempfindlichkeit der Silylester ist eine quantitative Bestimmung der molaren UV-Extinktionskoeffizienten ϵ nur schwer möglich, doch läßt sich die Lage der Minima und Maxima recht genau ermitteln.

11) E. Wittenburg, Chem. Ber. 99, 2391 (1966), nachstehend.

12) E. Wittenburg, unveröffentlicht.

13) L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 417 (1965).

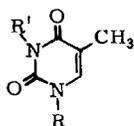
tursäure und Tetrahydro-chinazolindion-(2.4) eine Si—O-Bindung an. Bei einer Reihe anderer acyclischer, alicyclischer und heterocyclischer Amide wird aber *N*-Silylierung oder gleichzeitige *N*- und *O*-Silylierung erreicht¹³⁾.



IR-Spektren (Film, mit wenig Nujol) von a) 2,4-Di-*O*-äthyl-thymin (4), b) 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-thymin (5), c) 2,4-Bis-*O*-trimethylsilyl-thymin (6)

Alkyl-Derivate

Läßt man auf 2,4-Bis-*O*-trimethylsilyl-thymin (6) bei Raumtemperatur Methyljodid in Gegenwart von Silberperchlorat einwirken, erhält man 85% reines 1-Methyl-thymin (9). Höher methylierte Produkte sind selbst bei Verwendung eines mehrfachen Überschusses an Methyljodid unter den genannten Reaktionsbedingungen nur in Spuren nachzuweisen. 1,3-Dimethyl-thymin (8) entsteht in nennenswerter Menge erst bei längerem Erhitzen von 6 mit Dimethylsulfat unter Rückfluß. Allerdings bleibt auch hier die Reaktion unvollständig, es werden nach wie vor größere Mengen an 9 erhalten. Aus den Versuchen geht hervor, daß sich Thymin (1) über seinen Silylester 6 sehr gut partiell an *N*-1 alkylieren läßt, was auch im Zusammenhang mit Nucleosid-Synthesen⁵⁾ von Interesse ist.

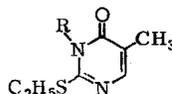


7: R = H, R' = CH₃

8: R = R' = CH₃

9: R = CH₃, R' = H

10: R = COCH₃, R' = H



11: R = H

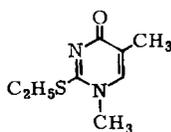
12: R = CH₃

Die für die Strukturaufklärung von Nucleosiden als Bezugssystem wichtige Verbindung **9** war bislang nur recht umständlich über mehrere Stufen zugänglich¹⁴⁻¹⁹. Bei der direkten Alkylierung von Thymin mit Methyljodid und Kaliumhydroxid¹⁴ oder Diazomethan²⁰ war nur 1,3-Dimethyl-thymin (**8**) isoliert worden, ohne daß das Zwischenprodukt **9** abgefangen werden konnte. Für die Darstellung von 1-Methyl-thymin ist daher das genannte Verfahren über die Silyl-Verbindung **6** die beste Methode.

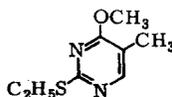
8 läßt sich am besten aus Thymin durch Methylierung mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Kaliumhydroxid gewinnen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Die Darstellung dieser Verbindung aus **6** bietet demgegenüber keine Vorteile.

Das zu **9** isomere 3-Methyl-thymin (**7**) läßt sich nicht aus dem Silyl-thymin gewinnen. Da die bisher beschriebenen Darstellungsmethoden für **7** hinsichtlich Ausbeute und Arbeitsaufwand wenig befriedigen, wurde nach neuen Synthesemöglichkeiten gesucht. *Berens* und *Shugar*²¹) berichteten vor kurzem ohne nähere Einzelheiten über eine Synthese von 3-Methyl-uracil aus 1-Acetyl-uracil mit Diazomethan. Analog erhielten wir beim Arbeiten in ätherischer Suspension aus 1-Acetyl-thymin (**10**, kann aus Thymin sehr leicht gewonnen werden²²) über das nicht isolierte 3-Methyl-1-acetyl-thymin nach Hydrolyse reines **7** in 40-proz. Ausbeute. Die Reaktion verläuft nicht einheitlich, denn das Papierchromatogramm der Mutterlaugen wies neben Thymin, 1,3-Dimethyl-thymin und **7** beträchtliche Mengen verschiedener nicht hydrolysierbarer Pyrimidin-Derivate auf, die aber nicht kristallisierten und nicht näher identifiziert wurden.

Ein zweiter Weg zur Synthese von 3-Methyl-thymin (Ausb. 40%) führt vom 2-*S*-Äthyl-2-thio-thymin (**11**) über das 3-Methyl-2-*S*-äthyl-2-thio-thymin (**12**). Beim Erhitzen von **12** mit starker Salzsäure auf 125° ist die Spaltung zu 3-Methyl-thymin (**7**) nach 5 Stunden vollständig.



13



14

Das für diese Synthese benötigte 3-Methyl-Derivat **12** erhielten *Johnson* und *Clapp*¹⁴) neben etwa gleichviel 1-Methyl-Derivat **13** aus 2-*S*-Äthyl-2-thio-thymin (**11**) mit Methyljodid/Kaliumhydroxid. Beide Methyl-Derivate lassen sich aber nur schlecht und verlustreich durch fraktionierte Kristallisation trennen.

¹⁴) *T. B. Johnson* und *S. H. Clapp*, *J. biol. Chemistry* **5**, 49 (1908).

¹⁵) *H. L. Wheeler* und *D. F. McFarland*, *Amer. chem. J.* **43**, 19 (1909).

¹⁶) *W. Schmidt-Nickels* und *T. B. Johnson*, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 4511 (1930).

¹⁷) *R. C. Smith* und *S. B. Binkley*, *J. org. Chemistry* **24**, 249 (1959).

¹⁸) *G. Shaw* und *R. N. Warrener*, *J. chem. Soc. [London]* **1958**, 157.

¹⁹) *T. Naito*, *M. Hirata*, *T. Kawakami* und *M. Sano*, *Chem. pharmac. Bull. [Tokyo]* **9**, 703 (1961), *C. A.* **57**, 7365 (1962).

²⁰) *F. H. Case* und *A. J. Hill*, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 1536 (1930).

²¹) *K. Berens* und *D. Shugar*, *Acta biochim. polon.* **10**, 25 (1963).

²²) *L. B. Spector* und *E. B. Keller*, *J. biol. Chemistry* **232**, 185 (1958).

Das erforderliche **12** stellt man besser auf andere Weise dar. Behandelt man **11** mit Diazomethan in ätherisch-alkoholischer Lösung, so erhält man nur Spuren an **13**, dafür etwa gleiche Teile 3-Methyl-2-*S*-äthyl-2-thio-thymin (**12**) und 4-*O*-Methyl-2-*S*-äthyl-2-thio-thymin (**14**). Beide lassen sich relativ leicht trennen, da **12** gut kristallisiert und **14** ein destillierbares Öl darstellt. Letzteres erwies sich als identisch mit einem nach *Chi* und *Chen*²³ aus 4-Chlor-5-methyl-2-äthylmercapto-pyrimidin²⁴ und Natriummethylat gewonnenen Produkt.

Die UV-Spektren der isomeren Methyl-Derivate des 2-*S*-Äthyl-2-thio-thymins (**12**, **13** und **14**) zeigen große Ähnlichkeit mit denen analoger 2-Thio-uracil-Derivate²⁵.

Analog zu **6** reagiert auch das 4-*O*-Äthyl-2-*O*-trimethylsilyl-thymin (**5**) mit Methyljodid in Gegenwart von Silberperchlorat. Man erhält direkt 61 % 1-Methyl-4-*O*-äthyl-thymin (**3**) und außerdem 21 % 1-Methyl-thymin (durch Hydrolyse von **3**). Das bisher bekannte Verfahren zur Synthese von **3** geht von **4** und Methyljodid aus^{16,26}.

Diskussion der IR-Spektren

Bei den *Silyl-Verbindungen* **5** und **6** ist eine direkte Entscheidung zwischen der Si—N- und Si—O-Bindung auf Grund der Bandenlage nicht möglich. Die Si—N-Frequenzen bei ca. 850—940/cm liegen nämlich im Bereich der Si—O-Frequenzen²⁷ und der γ -CH-Schwingungen des Pyrimidinring-Systems²⁸ sowie der sehr starken Pendelschwingungen der Si(CH₃)₃-Gruppe²⁹. Aber die *Silyl-Verbindungen* der Struktur **5** und **6** weisen im Vergleich zu allen anderen möglichen Isomeren als einzige einen vollaromatischen Pyrimidinring ohne Carbonylgruppen (Struktur E) auf. Die Unterschiede in der Bandenlage der C=O-Gruppe im Vergleich zur C=N-Bindung als Teil des aromatischen Pyrimidinringes sind groß genug, um eine Entscheidung über die Struktur zu ermöglichen.

Für das aromatische Pyrimidinring-System werden in der Literatur²⁸ vier starke und scharfe Banden in den Bereichen 1375—1410, 1400—1480, 1520—1565 und 1555 bis 1590/cm angegeben; bei höheren Frequenzen, besonders bei 1620—1800/cm, treten dagegen keine Banden auf. Demgegenüber zeigen die nichtaromatischen Strukturen bei Uracil³⁰ und Thymin-Derivaten (s. u.) die Ringschwingungen nur zum Teil, zusätzlich aber eine oder mehrere sehr starke und scharfe Banden bei 1635—1740/cm (C=O-Valenzschwingung).

²³ Y.-F. *Chi* und S.-F. *Chen*, *Scientia sinica* **6**, 477 (1957), C. A. **52**, 6360 i (1958); *J. allg. Chem. (russ.)* **28**, 1483 (1958), C. A. **53**, 1362 g (1959).

²⁴ E. *Wittenburg*, *J. prakt. Chem.*, im Druck. Dort weitere Lit.-Angaben.

²⁵ D. *Shugar* und J. J. *Fox*, *Bull. Soc. chim. belges* **61**, 293 (1952).

²⁶ J. L. *Rabinowitz* und S. *Gurin*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5758 (1953).

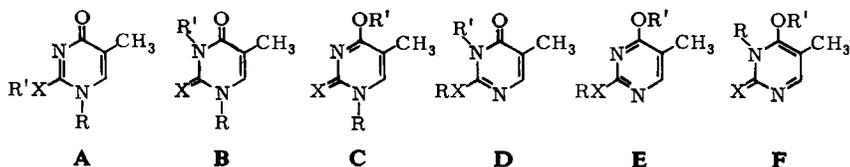
²⁷ H. *Kriegsmann*, persönliche Mitteilung; vgl. ferner H. *Kriegsmann*, *Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem.* **61**, 1088 (1957); R. *Forneris* und E. *Funck*, ebenda **62**, 1130 (1958); W. *Giessler*, *Dissertat.*, Univ. Köln 1963.

²⁸ A. R. *Katritzky* und A. P. *Ambler* in „Physical Methods in Heterocyclic Chemistry“ (Herausgeber A. R. *Katritzky*), Bd. 2, SS. 268 und 277, Academic Press, New York und London 1963.

²⁹ L. J. *Bellamy*, *Ultrarotspektrum und chemische Konstitution*, S. 253, Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

³⁰ C. L. *Angell*, *J. chem. Soc. [London]* **1961**, 504.

Die Spektren der genannten Silyl-Verbindungen (s. Abbild.) zeigen die vier charakteristischen Ringschwingungen und die für die $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ -Gruppe typischen Banden²⁹⁾ (s. Versuchsteil), im Bereich der Carbonylschwingungen dagegen keine oder nur sehr geringe Absorption, so daß mit Sicherheit auf die Abwesenheit von $\text{C}=\text{O}$ -Gruppen und auf das Vorliegen der Struktur E geschlossen werden kann. Die sehr intensive Bande bei $1050/\text{cm}$ kann dann der Valenzschwingung der $\text{C}-\text{O}-\text{Si}$ -Bindung zugeordnet werden^{29,31)}.



X = O oder S, R bzw. R' = H, Alkyl oder $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$

Die IR-Banden der *Alkyl-Derivate* des Thymins sind in Tab. 2 zusammengestellt. Mit den dort genannten *Alkyl-Derivaten* des 2-Thio-thymins³²⁾ stehen nunmehr Vergleichswerte für fünf (A—E) der insgesamt sechs möglichen Strukturen des Pyrimidinringes im Thymin zur Verfügung. Ein Derivat der Struktur F ist unseres Wissens bisher nicht synthetisiert worden. Die für eine bestimmte Struktur signifikanten Banden liegen erwartungsgemäß im Bereich der Valenzschwingungen der Doppelbindungen (1500 bis $1750/\text{cm}$). Für die *p*-chinoide Struktur A ist möglicherweise das Auftreten von vier starken Banden im Bereich $1560-1650/\text{cm}$ charakteristisch³³⁾. Die Verbindungen der Diketostruktur B zeichnen sich dagegen durch das völlige Fehlen starker Banden im Bereich $1510-1625/\text{cm}$ und das Auftreten der typischen starken Carbonylbanden oberhalb $1650/\text{cm}$ aus. Ebenso wie bei den analogen 6-Aza-uracil-Verbindungen³⁴⁾ findet man qualitativ dieselben Intensitätsveränderungen, wenn man Thymin an N-1 und N-3 alkyliert. Die Derivate der Struktur C unterscheiden sich von denen des Typs B durch das Auftreten einer zusätzlichen starken Bande bei ca. $1540/\text{cm}$, die bei allen anderen Strukturen in dieser Prägnanz fehlt. Der *o*-chinoide Strukturtyp D läßt sich noch nicht eindeutig kennzeichnen³³⁾. Die heteroaromatische Struktur E ist jedoch eindeutig durch das Fehlen starker Banden im Bereich $1620-1730/\text{cm}$ charakterisiert. Auf Grund unserer Untersuchungen¹²⁾ müssen von den 4 für die Schwingungen des aromatischen Pyrimidinringes genannten²⁸⁾ Bereichen die beiden kurzwelligen wie folgt nach höheren Wellenzahlen erweitert werden: $1520-1580$ und $1560-1620/\text{cm}$.

³¹⁾ Auch die $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ - und die $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ -Bindung zeigen in diesem Bereich eine intensive Bande, vgl. W. Otting, Spektrale Zuordnungstafel der Infrarotabsorptionsbanden, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963.

³²⁾ Im Gegensatz zu den UV-Absorptionsspektren unterscheiden sich die IR-Spektren der 2-Alkylmercapto-pyrimidine nur wenig von denen der entsprechenden 2-Alkoxy-pyrimidine. Anstelle der für die Ätherbindung typischen starken Banden bei 1050 und $1250/\text{cm}$ zeigen die Thioäther relativ schwache Banden unterhalb $700/\text{cm}$; vgl. l. c.²⁹⁾, S. 263.

³³⁾ Für definitive Aussagen ist die Untersuchung weiterer Verbindungen dieser Struktur erforderlich.

³⁴⁾ M. Horak und J. Gut, Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 1680 (1961).

Damit fügen sich die IR-Spektren gut in das Bild ein, das sich aus der Analyse der UV-Spektren¹¹⁾ ergibt.

Herrn Prof. Dr. H. Zinner möchte ich für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse herzlich danken. Die Aufnahme der IR-Spektren wurde mir durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. H. Kriegsmann, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof, und Herrn Prof. Dr. H. Becker, Merseburg, ermöglicht.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden auf dem Mikro-Heiztisch nach *Boetius*³⁵⁾ bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Messung der UV-Absorptionsspektren wurde das Beckman-Spektralphotometer Modell DU 4700 mit 10-mm-Quarzküvetten von etwa 4 ccm Inhalt verwendet. Die IR-Spektren nahm man mit dem Spektralphotometer UR 10³⁶⁾ auf. Die untersuchten Verbindungen wurden mit Ausnahme von Thymin (käufliches Produkt der Fluka AG, Buchs, Schweiz), 4-O-Äthyl-thymin²⁴⁾ und 2,4-Diäthyl-thymin¹⁶⁾ nach den weiter unten beschriebenen Verfahren hergestellt. Öle und Lösungen in Nujol wurden in NaCl-Küvetten mit kapillarer Schichtdicke, feste Stoffe als KBr-Preßlinge untersucht.

Die papierchromatographischen Untersuchungen wurden mit dem Papier von Schleicher & Schüll 2043 b mgl nach der Keilstreifenmethode³⁷⁾ durchgeführt. Folgende Lösungsmittelgemische wurden verwendet: A = Butanol/Wasser (86:14)³⁸⁾, B = Butanol/Wasser (86:14) unter Zusatz von 5% konz. Ammoniak³⁸⁾. Die Lage der Flecke bestimmte man mit Hilfe der Analysenlampe HNU 6³⁹⁾ unter Vorschaltung eines Filters UG 5⁴⁰⁾ (s. Tab. 3).

Zur Dünnschichtchromatographie wurde neutrales Aluminiumoxid (Brockmann, Akt.-St. III) ohne Zusätze in loser Schüttung auf Glasplatten 10 × 20 cm nach der Methode von *Hermanek*⁴¹⁾ herangezogen. Lösungsmittelgemische: C = Benzol, D = Benzol/Essigester (2:1), E = Benzol/Essigester (1:2), F = Essigester, G = Essigester/Methanol (97:3) (s. Tab. 3).

4-O-Äthyl-2-O-trimethylsilyl-thymin (5): 1.54 g (10 mMol) 4-O-Äthyl-thymin (2)²⁴⁾ werden mit 6 ccm Hexamethyldisilazan⁴²⁾ 11 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß auf 150° erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüss. Hexamethyldisilazans i. Vak. nimmt man den öligen Rückstand in wenig absol. Benzol auf, filtriert und dampft erneut ein. Der farblose Rückstand erstarrt nach dem Abkühlen zu kräftigen Nadeln vom Schmp. 53–54°, Sdp.₁₁ 125–126°, Ausb. 2.19 g (97%).

IR (Nujol): 760, 854, 1258 (Si(CH₃)₃), 1050 (C—O—C bzw. C—O—Si), 1386, 1435, 1580, 1615/cm (aromat. Pyrimidinring). UV s. Tab. 1.

C₁₀H₁₈N₂O₂Si (226.4) Ber. C 53.06 H 8.02 N 12.38 Gef. C 53.31 H 8.33 N 12.60

2,4-Bis-O-trimethylsilyl-thymin (6): Man erhitzt 1.26 g (10 mMol) Thymin (1) mit 0.5 ccm absol. Dimethylformamid und 6 ccm Hexamethyldisilazan unter Feuchtigkeitsausschluß auf 150–160°. Unter heftiger Ammoniak-Entwicklung erfolgt schnelle Auflösung. Die klare Lösung wird weitere 11 Stdn. auf 150–160° erhitzt, dann i. Vak. eingeeengt und destilliert. Man erhält 2.49 g (92%) eines fast farblosen Öles vom Sdp.₁₈ 127–130°, das nach einiger Zeit zu Kristallen vom Schmp. 72–74° erstarrt.

35) Firma F. Küstner Nachf., Dresden.

36) VEB Carl Zeiss, Jena.

37) W. Matthias, Naturwissenschaften 41, 17 (1954); 43, 351 (1956).

38) R. Markham und D. H. Smith, Biochem. J. 45, 294 (1945).

39) VEB Jenaer Glaswerk Schott & Gen.

40) VEB Berliner Glühlampenwerk.

41) S. Hermanek, V. Schwarz und Z. Cekan, Pharmazie 16, 566 (1961).

42) R. O. Sauer und R. H. Hasek, J. Amer. chem. Soc. 68, 241 (1946).

Tab. 3. R_F -Werte^{a)} der Pyrimidin-Derivate

Substanz	Lösungsmittel-System	Papierchromatogr.		Dünnschichtchromatographie				
		A	B	C	D	E	F	G
Thymin		52	42					
4-O-Äthyl-thymin		75	76	00	—	02	02	04
2-S-Äthyl-2-thio-thymin		84	56	00	—	00	—	—
1-Methyl-2-S-äthyl-2-thio-thymin		77	79	10	—	—	—	—
3-Methyl-2-S-äthyl-2-thio-thymin		85	87	35	—	95	95	95
4-O-Methyl-2-S-äthyl-2-thio-thymin		—	88	75	—	95	95	95
1-Methyl-thymin		60	50	—	—	07	08	17
3-Methyl-thymin		72	70	—	15	25	44	49
1,3-Dimethyl-thymin		78	78	—	49	68	75	85
1-Methyl-4-O-äthyl-thymin		76	83	—	—	39	42	59

a) Die R_F -Werte sind mit 100 multipliziert.

IR (Nujol): 760, 855, 1255 (Si(CH₃)₃), 1048 (C—O—Si), 1380, 1430, 1563, 1600/cm (aromat. Pyrimidinring). UV s. Tab. 1.

C₁₁H₂₂N₂O₂Si₂ (270.5) Ber. C 48.84 H 8.19 N 10.36 Gef. C 49.24 H 7.93 N 10.40

1-Methyl-2-S-äthyl-2-thio-thymin (**13**) wird nach Johnson und Clapp¹⁴⁾ aus 2-S-Äthyl-2-thio-thymin²⁴⁾ (**11**) und Methyljodid in Gegenwart von Kalilauge nach wiederholtem Umkristallisieren in 12-proz. Ausb. erhalten. Schmp. 154—155° (Lit.¹⁴⁾: 156°); papier- und dünnschichtchromatographisch (Systeme A, B und C) einheitlich.

UV (wäbr. Lösung bei pH 5.9—11.5): λ_{\max} 234.5 m μ (log ϵ 4.48), $E_{280}/E_{260} = 0.45$.

3-Methyl-2-S-äthyl-2-thio-thymin (**12**)

a) Beim Arbeiten nach Johnson und Clapp¹⁴⁾ wird **12** neben **13** (s. oben) in 20-proz. Ausb. gewonnen.

b) 3.4 g (20 mMol) 2-S-Äthyl-2-thio-thymin²⁴⁾ werden in 20 ccm Äthanol aufgeschlämmt, unter Schütteln mit einer getrockneten Lösung von Diazomethan in 60 ccm Äther (aus 8.0 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren dampft man i. Vak. zur Trockne ein. Der honigartige Rückstand (3.25 g) besteht hauptsächlich aus **12** und **14** (s. u.); **13** ist nur in sehr geringer Menge nachweisbar. Man verreibt mit 4 ccm Petroläther (30—50°) und saugt nach kurzer Zeit im Eisschrank das ausgeschiedene **12** ab. Aus Wasser Ausb. 1.50 g (41%) Nadeln, Schmp. 60—62° (Lit.¹⁴⁾: 65°), papier- und dünnschichtchromatographisch (Systeme A, B und C) einheitlich.

UV (wäbr. Lösung bei pH 5.9—11.5): λ_{\max} 244 m μ (log ϵ 3.91), 294 (4.13); λ_{\min} 232 m μ (log ϵ 3.82), 260 (3.62); $E_{280}/E_{260} = 2.5$.

C₈H₁₂N₂OS (184.3) Ber. C 52.14 H 6.56 N 15.21 Gef. C 51.90 H 6.61 N 15.07

4-O-Methyl-2-S-äthyl-2-thio-thymin²³⁾ (**14**): Die Mutterlauge der Kristalle von **12** (s. o., Vorschrift b) wird i. Vak. zum Sirup eingengt und anschließend destilliert. Man erhält 1.43 g (39%) farbloses Öl, Sdp.₁₇ 145—147° (Lit.²³⁾: Sdp.₄ 104—105°, n_D^{20} 1.5515, papier- und dünnschichtchromatographisch (Systeme B und C) einheitlich.

UV (wäbr. Lösung, pH 5.9—11.5): λ_{\max} 251 m μ (log ϵ 4.21); λ_{\min} 230 m μ (log ϵ 3.81); $E_{280}/E_{260} = 0.45$.

C₈H₁₂N₂OS (184.3) Ber. C 52.14 H 6.56 N 15.21 Gef. C 52.13 H 6.31 N 15.06

Beim Erhitzen einer kleinen Probe von **14** mit halbkonz. *Salzsäure* auf 120–125° und papierchromatographischer Verfolgung (System B) der Reaktion ist nach 90 Min. kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar, dafür entstanden *2-S-Äthyl-2-thio-thymin* und *Thymin*; nach 8 Stdn. ist nur noch Thymin vorhanden.

1-Methyl-thymin^{14–19} (**9**)

a) Eine kleine Probe **13** wird nach *Johnson* und *Clapp*¹⁴) mit halbkonz. *Salzsäure* hydrolysiert. Wie die papierchromatographische Verfolgung (System B) der Reaktion zeigt, ist die Hydrolyse zu *1-Methyl-thymin* nach 4 Stdn. quantitativ beendet.

b) 1.35 g (5.0 mMol) *2,4-Bis-O-trimethylsilyl-thymin* (**6**) in 3 ccm absol. Benzol werden in einer Lösung von 1.04 g (5.0 mMol) wasserfreiem *Silberperchlorat*⁴³) in 5 ccm absol. Benzol versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß und Schütteln gibt man überschüss. *Methyljodid* (1.42 g) hinzu. Die Reaktion setzt nach wenigen Sek. unter starker Erwärmung ein. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemp. wird vom ausgeschiedenen AgJ abfiltriert, mit Benzol und Äthanol nachgewaschen, die saure Lösung dann mit etwas Kalilauge neutralisiert, zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 80 ccm Äthanol aufgenommen und zum Sieden erhitzt. Es wird vom unlöslichen KClO₄ abfiltriert und erneut i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach Waschen mit wenig Äther erhält man aus Wasser 0.595 g (85%) papierchromatographisch reines **9** in farblosen Prismen. Schmp.: Ab 190° Modifikationsumwandlung, beginnt bei 240° zu sublimieren; schmilzt bei schnellem Erhitzen scharf bei 292–293° (Lit.: 280–282°¹⁴), 288°¹⁷). Aus **13** (s. unter a)) oder **3** (s. u.) gewonnenes *1-Methyl-thymin* zeigt gleichen Schmp. und Misch-Schmp.

C₆H₈N₂O₂ (140.1) Ber. C 51.42 H 5.75 N 19.99 Gef. C 51.43 H 5.43 N 19.74

1-Methyl-4-O-äthyl-thymin^{16,26}) (**3**): Man setzt wie vorstehend 1.13 g (5.0 mMol) *4-O-Äthyl-2-O-trimethylsilyl-thymin* (**5**) mit *Methyljodid* in Gegenwart von *Silberperchlorat* in benzol. Lösung um, wäscht das nach beendeter Reaktion abfiltrierte AgJ mit wenig Methanol, neutralisiert die vereinigten Filtrate mit einigen Tropfen konz. Ammoniak und dampft i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 50 ccm Chloroform aufgenommen; man trennt durch Filtration vom Unlöslichen und schüttelt anschließend zweimal mit wenig Wasser aus. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Verdampfen des Chloroforms wird der farblose Rückstand aus wenig absol. Äthanol/Äther/Petroläther (30–50°) fraktioniert kristallisiert. Man erhält neben 50 mg (7%) *1-Methyl-thymin* (**9**) 515 mg (61%) **3**, farblose Kristalle, Schmp. 108–110° (Lit.¹⁶): 111°).

C₈H₁₂N₂O₂ (168.2) Ber. C 57.10 H 7.20 N 16.67 Gef. C 56.97 H 7.31 N 16.42

Die vereinigten Mutterlaugen der Kristallisation werden eingedampft, mit 1 ccm halbkonz. *Salzsäure* 2.5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend erneut eingedampft. Aus Wasser erhält man weitere 97 mg (14%) *1-Methyl-thymin*, Schmp. und Misch-Schmp. 292–293°.

3-Methyl-thymin^{14, 19}) (**7**)

a) Durch Hydrolyse mit halbkonz. *Salzsäure* aus *3-Methyl-2-S-äthyl-2-thio-thymin* (**12**) bei 125° nach *Johnson* und *Clapp*¹⁴), Ausb. fast quantitativ. Die Hydrolyse ist nach 5 Stdn. vollständig, wie durch Papierchromatographie (System B) festgestellt wurde.

b) 1.68 g (10 mMol) feingepulvertes *1-Acetyl-thymin*²²) (**10**) werden mit 85 ccm äther. *Diazomethan*-Lösung (aus 8.5 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 3 Stdn. ist bereits der größte Teil des Ausgangsproduktes in Lösung gegangen. Nach 12 Stdn. wird vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende

⁴³) Darstellung: Verd. Perchlorsäure (ca. 10-proz.) mit Ag₂CO₃ neutralisieren, filtrieren und i. Vak. eindampfen, dann mit Benzol wiederholt azeotrop trocknen.

gelbe Öl löst man in etwas Methanol, gibt 0.5 ccm konz. *Ammoniak* hinzu und kocht unter Zusatz von Aktivkohle einige Min. unter Rückfluß. Nach erneutem Eindampfen löst man den Rückstand in sehr wenig Methanol. Nach Zusatz von Äther und Petroläther (30–50°) stellt man in den Eisschrank und erhält nach kurzer Zeit 0.56 g (40%) farblose Kristalle, Schmp.: Ab 170° unter Modifikationsänderung Herausbildung charakteristischer Prismen, die bei 209–210° schmelzen (Lit.¹⁴): 202–205°), papier- und dünnschichtchromatographisch (Systeme B, D und E) einheitlich. Die Mutterlauge enthält neben Thymin, 1.3-Dimethyl-thymin und 3-Methyl-thymin noch weitere nicht näher identifizierte Substanzen und wurde verworfen.

$C_6H_8N_2O_2$ (140.1) Ber. C 51.42 H 5.75 N 19.99 Gef. C 51.14 H 5.50 N 19.77

1.3-Dimethyl-thymin^{14, 16, 20} (8)

a) 1.26 g (10 mMol) *Thymin* werden mit 1.06 g *Natriumhydroxid* in 8 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit 2.5 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Man läßt 30 Min. bei Raumtemp. stehen, erhitzt dann 20 Min. unter Rückfluß, kühlt ab, extrahiert mit 4 × 10 ccm Chloroform, schüttelt die vereinigten Extrakte nacheinander mit wäbr. $NaHCO_3$ -Lösung sowie mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Eindampfen erhält man aus Äthanol/Äther 1.40 g (91%) farblose Nadeln, Schmp. 151–153° (Lit.¹⁴): 153°), papier- und dünnschichtchromatographisch einheitlich (Systeme B und E).

$C_7H_{10}N_2O_2$ (154.2) Ber. C 54.54 H 6.54 N 18.17 Gef. C 54.45 H 6.60 N 18.35

b) Man erhitzt 2.70 g (10 mMol) *2.4-Bis-O-trimethylsilyl-thymin* (6) und 2.8 ccm frisch dest. *Dimethylsulfat* 2 Std. auf 130°. Die klare, fast farblose Lösung erstarrt beim Abkühlen und wird mit verd. Natronlauge neutralisiert. Dabei erfolgt Trennung in zwei Schichten. Die untere, wäbr. Phase wird wiederholt mit Chloroform (5 × 12 ccm) extrahiert und wie unter a) aufgearbeitet. Nach wiederholter fraktionierter Kristallisation aus Äthanol/Äther erhält man 0.2 g (16%) papierchromatographisch (System B) reines *1-Methyl-thymin* und 0.52 g (34%) papierchromatographisch reines *1.3-Dimethyl-thymin*. [12/66]