

ÜBER PYRIMIDINE , IX (1)

THIENO-(4,3-d)-URACIL AUS 4-FORMYL-5-HYDROXYMETHYL-URACIL DURCH EINE UNERWARTETE RINGSCHLUSSREAKTION

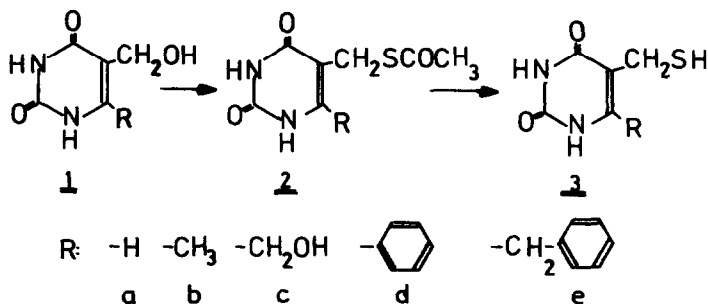
D. Ziegler und R. Brossmer

Institut für Biochemie (Med.Fak.) der Universität

D-6900 Heidelberg, Akademiestraße 5

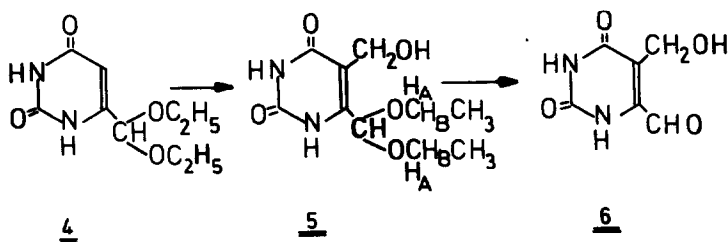
(Received in Germany 11 April 1973; received in UK for publication 25 April 1973)

Die in 4-Stellung substituierten 5-Hydroxymethyluracile 1 a - e reagieren mit Thioessigsäure in Gegenwart von Bortrifluorid über das Uracylmethyl-Kation (2) zu den entsprechenden 5-Thioacetylverbindungen 2 a - e. Verseifung der Thioester liefert in guter Ausbeute die 5-Mercaptomethylverbindungen 3 a - e (3).



4-Formyl-5-hydroxymethyl-uracil 6, ein neuartiges Uracilderivat, sollte analog 1 a - e mit Thioessigsäure umgesetzt werden. Wegen verminderter Elektronendichte an C-5 im Uracil-4-carbaldehyd läßt sich 6 durch direkte Hydroxymethylierung nicht erhalten. Die geeignete Ausgangsverbindung ist dagegen das durch Totalsynthese leicht darstellbare Diäthylacetal 4 (4,5,6), das durch Formaldehyd in Gegenwart von Alkali an C-5

substituiert werden kann. Anschließend saure Spaltung von 5 führt zu 6.



Man löst 10,7 g (0,05 Mol) 4 in 100 ml 0,5 n KOH, versetzt mit 10 ml 40-proz. Formalin und erwärmt 36 Std. bei 50°C. Nach Behandeln mit Austauscher (IR 120 H<sup>+</sup>) engt man i.Vak. zum Sirup ein, löst in 200 ml Wasser und erhitzt nach Zugabe von 5 ml 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 5 Min. unter Rückfluß, um überschüssiges Formalin zu entfernen. Mit Wasser dampft man i.Vak. mehrmals nach und saugt die ausgefallene Substanz ab. Aus Acetessigester erhält man 5,6 g (46 % d.Th.) 5. Fp. 162 - 163°C.

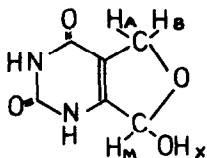
<sup>1</sup>H-NMR\*: δ-Werte: NH: 11,1 und 10,24; [CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>]: 3,5 - 3,7 (Teil eines Spektrums vom Typ ABX<sub>3</sub>); OH: 4,58; CH<sub>3</sub>: 1,22, t; (CH<sub>2</sub>OH): 4,27, s; CH: 5,58, s; [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO].

4,88 g (0,02 Mol) 5 löst man in 20 ml 1n HCl unter Erwärmen auf ca. 60°C. Nach anschließendem Erhitzen unter Rückfluß (1 Min.!) kühlt man sofort im Eisbad. In der Kälte fällt 6 im Verlaufe mehrerer Stunden in farblosen Prismen an. Umkristallisieren aus Wasser in Gegenwart von Tierkohle liefert 2,9 g (85 % d.Th.) 6. Fp. 212 - 213°C (Zers.).

<sup>1</sup>H-NMR: δ-Werte: H<sub>A</sub>: 4,72 (J<sub>AB</sub> = 11,2 Hz, J<sub>AM</sub> = 3,2 Hz); H<sub>B</sub>: 4,57 (J<sub>AB</sub> = 11,2 Hz); H<sub>M</sub>: 5,97 (J<sub>MX</sub> = 8,0 Hz, J<sub>AM</sub> = 3,2 Hz); H<sub>X</sub>: 7,20 (J<sub>MX</sub> = 8,0 Hz); NH: 11,49 und 11,03; [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO].

\* Varian HA 100 (Meßfrequenz 100 MHz)

Nach den Daten des NMR-Spektrums liegt 6 nicht mit freier Aldehydgruppe, sondern als Halbacetal vor.



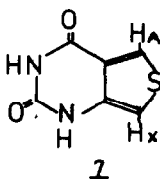
Das Halbacetal läßt sich unter gleichen Reaktionsbedingungen wie 1 a - e mit Thioessigsäure umsetzen. Man suspendiert 4 g (0,023 Mol) 6 in 60 ml Thioessigsäure. Nach Zugabe von 2 ml Bortrifluorid-diäthylätherat tritt innerhalb 30 Min. Lösung ein. Bei Raumtemperatur fällt im Verlauf von mehreren Stunden eine gelbliche Substanz aus. Nach insgesamt 24 stdg. RÜhren dampft man die Thioessigsäure i.Vak. ab, nimmt den Rückstand in Aceton auf und saugt ab. Man erhält 3,9 g Rohprodukt, aus 50-proz. Dimethylformamid 2,4 g (61 % d.Th.) zartgelbe Kristalle 7. Fp. ab 244°C Zers.

<sup>1</sup>H-NMR: δ-Werte: NH: 10,92, s; H<sub>A</sub>: 8,35, d, (J<sub>AX</sub> = 3,3 Hz); H<sub>X</sub>: 6,38, d, (J<sub>AX</sub> = 3,3 Hz); [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; Flächenverhältnis 2:1:1

Massenspektrum\* : ( durch Hochauflösung massengenau bestimmt).

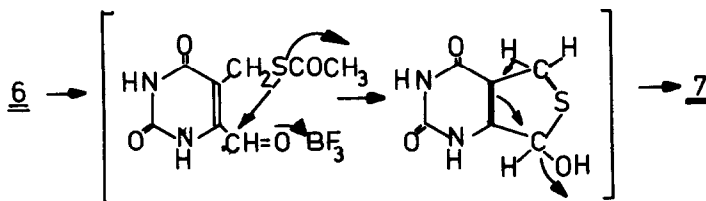
m/e 167,9997, (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, Molekülpeak), Fragmente: 124,9933 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>NOS), 96,9985 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>NS).

Die Elementaranalyse ergibt die Summenformel C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Protonenresonanz- und Massenspektrum bestätigen die Ringschlußreaktion zu dem bisher unbekanntem Thieno-(4,3-d)-uracil 7.



\* Atlas MAT SM 1 B

Wir vermuten, daß die Ringschlußreaktion zu 7 nach folgendem Mechanismus abläuft:



6 liefert im ersten Schritt die nicht isolierbare Thioacetylverbindung. Aufrichtung der Carbonylgruppe an C-4 durch Bortrifluorid führt zu nucleophilem Angriff des Schwefels am C-Atom der Aldehydgruppe unter gleichzeitiger Eliminierung der Acetylgruppe (Bildung von Essigsäure).

Durch Bortrifluorid katalysierte Wasserabspaltung bildet sich 7.

Frl. I. HAIDMANN danken wir für fleißige Mitarbeit.

Frl. E. CRUMENERL und Herrn G. RIETHMÜLLER sind wir für die Mikroanalysen zu Dank verpflichtet, ebenso Herrn Dr. W. OTTING und Herrn Dr. H. O. SMITH für die Aufnahme und Diskussion des Massenspektrums bzw. der NMR-Spektren. (Alle Max-Planck-Institut für Med. Forschung, Heidelberg).

#### Literatur:

- (1) VIII. Mittel.: R. Brossmer und D. Ziegler, Chem.Ber. 103, 17 (1970)
- (2) R. Brossmer, Angew.Chem. 79, 691 (1967); Angew.Chem. internat.Edit. 6, 702 (1967);  
R. Brossmer und V. Eschenfelder, Tetrahedron Letters, siehe voranstehende Mitt.
- (3) R. Brossmer und E. Röhm, in Vorbereitung
- (4) T.B.Johnson und E.F.Schroeder, J. Amer.chem.Soc. 53, 1990 (1931)
- (5) T.B.Johnson und L. H. Cretcher, J.Amer.chem.Soc. 37, 2148 (1915)
- (6) O. E. Schultz und O. Wassermann, Arzneimittelforsch. 15, 1365 (1965)