

Chimia 43 (1989) 98

© Schweizerischer Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

# Einfache Herstellung von 5-Trifluormethylthio-2'-desoxyuridin\*\*

Alois Haas\*, Max Lieb und Bernd Steffens

**Abstract:** 5-Trifluoromethylthio-2'-deoxy-uridine has been synthesized by silylation of the 5-trifluoromethylthio-uracil and reaction with a protected 2-deoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl chloride.

Antivirale Eigenschaften machen die Nucleoside zu einem Ziel pharmakologischen Interesses. So sind nach Entdeckung der HIV-inhibitiven Wirkung von 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT) und von 2',3'-Dideoxycytidin in letzter Zeit auch fluorhaltige Derivate dieser Substanzklasse mit potentieller Anti-HIV-Wirksamkeit vorgestellt worden.

Unter diesem Aspekt erschien uns die Synthese von trifluormethylthio-substituierten Nucleosiden (die  $F_3CS$ -Gruppe kann als «Parahalogen» betrachtet werden<sup>[1]</sup>) erstrebenswert. Solche Verbindungen waren mit Ausnahme einiger 5-Halogenalkylthio-6-azauridine<sup>[2]</sup> bisher unbekannt.

Anknüpfend an frühere Arbeiten<sup>[3,4]</sup> konnten wir durch Umsetzung von 5-SCF<sub>3</sub>-Uracil (1) mit Bis(trimethylsilyl)amin zunächst 5-Trifluormethylthio-2,4-bis(O-trimethylsilyl)uracil (2) erhalten, das mit 3,5-Di(p-toluoyl)-2-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosylchlorid<sup>[5]</sup> zum geschützten Nucleosid (3) reagiert (Schema 1). Die Abspaltung der Schutzgruppen durch Methanolyse ergibt in guter Ausbeute das Uridin-Monohydrat (4).

Auf diesem Syntheseweg sind bei analogem Verfahren weitere 5-SCF<sub>3</sub>-substituierte Nucleoside zugänglich, beispielsweise 5-Trifluormethylsulfonyl-2'-desoxyuridin sowie 5-Trifluormethylthio-2'-desoxycytidin<sup>[6,7]</sup>.

## Experimentelles

**Arbeitsvorschriften:** NMR:  $\delta$ -Werte (ppm), 15prozentige Lösungen in CDCl<sub>3</sub>, Bruker WM 250 FT, Standards: TMS (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), CFCl<sub>3</sub> (<sup>19</sup>F); IR: Bruker FT 2 FS 85; MS: Varian-MAT-CH 7.

\* Korrespondenz: Prof. Dr. A. Haas  
Lehrstuhl für Anorganische Chemie II  
Ruhr-Universität Bochum  
Postfach 102 148, D-4630 Bochum 1  
(Bundesrepublik Deutschland)

\*\* Diese Arbeit wurde vom Bundesgesundheitsamt in Berlin, AIDS-Zentrum, gefördert (Förderkennzeichen Nr. II-065-88).

5-Trifluormethylthio-2,4-bis(O-trimethylsilyl)uracil (2): 10 g (47 mmol) 1<sup>[3,4]</sup> und 70 mL (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH werden 17 h auf 125°C erhitzt. Das überschüssige (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH wird im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt bei 65°C/0.08 Torr destilliert. Ausbeute: 13.2 g (78.6% bezogen auf 1) C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (356.52). – <sup>1</sup>H-NMR: 0.03 (s), 8.1 (s); <sup>13</sup>C-NMR: 0.2 (s) CH<sub>3</sub>, 101.6 (s) C-5, 130.3 (q) CF<sub>3</sub>, 166.2 (s) C-4, 168.6 (d) C-6, 171.6 (s) C-2; <sup>19</sup>F-NMR: –43.9 (s). – IR: 2958 (s), 1560 (s), 1220 (s), 1099 (s), 806 (s) cm<sup>-1</sup>. – MS: m/z 341 (44%), 287 (100%), 73 (71%).

1-(2-Desoxy-3,5-ditoluoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-trifluormethylthiouracil (3): Zu 7.55 g (21 mmol) 2, gelöst in 70 mL wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, werden unter Argonatmosphäre 8.0 g (21 mmol) chlorierter Zucker<sup>[5]</sup> und 0.1 mL CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> gegeben. Dieses Gemisch wird 3d bei Raumtemperatur gerührt, sodann 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben und anschliessend mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dreimal mit 30 mL H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration und Abdampfen des

Solvens im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 9.9 g (85%) C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S (564.54); m.p. 70°C (Zers.) – <sup>1</sup>H-NMR: 2.35 (s), 4.55 (m), 4.95 (m), 5.6 (m), 6.2 (m), 7.2 (m), 7.65 (m), 8.15 (s); <sup>13</sup>C-NMR: 21.5 (q) CH<sub>3</sub>, 38.9 (t) C-2', 74.5 (d) C-3', 85.7 (d) C-4', 88.3 (d) C-1', 98.0 (s) C-5, 125.7 (s) Ph, 126.3 (d) Ph, 128.6 (q) SCF<sub>3</sub>, 129.3 (d) Ph, 144.2 (s) Ph, 144.8 (s) C-4, 149.7 (s) C-4, 149.7 (s) C-2, 165.5 (d) C-6, 166.0 (s) C=O; <sup>19</sup>F-NMR: –44.2 (s). – IR: 2944 (s), 1598 (s), 1139 (vs), 1105 (vs), 802 (s), 769 (s) cm<sup>-1</sup>.

1-(2-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-trifluormethylthiouracil-monohydrat (4): 0.6 g Na werden in 60 mL Methanol gelöst, dann 3.0 g (5.3 mmol) 3 zugegeben und 4d unter Rückfluss erhitzt. Methanol wird abdestilliert, der sirupartige Rückstand in 150 mL H<sub>2</sub>O aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether gewaschen. Nach Abdampfen des Wassers bei vermindertem Druck erhält man 1.5 g braunen Feststoff. Dieser wird in 30 mL heissem Wasser gelöst und auf etwa 20 mL eingeeengt. Das Produkt fällt nach mehreren Tagen bei –10°C als grau-weisser Feststoff aus. Ausbeute: 190 mg (10%) C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (346.29); m.p. 146°C. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 4.55 (m), 4.90 (m), 5.6 (m), 6.3 (m), 8.20 (s); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO): 40.5 (t) C-2', 61.7 (t) C-5', 70.6 (d) C-3', 86.4 (d) C-4', 89.3 (d) C-1', 104.0 (s) C-5, 129.5 (q) SCF<sub>3</sub>, 149.6 (s) C-4, 155.1 (s) C-2, 168.1 (d) C-6; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO): –44.1 (s). – IR: 3394 (s), 2939 (s), 1598 (s), 1135 (vs), 1109 (vs), 771 (s) cm<sup>-1</sup>. – MS: m/z 212 (100%), 169 (14%), 142 (28%), 117 (44%), 99 (22%), 69 (52%).

Eingegangen am 17. März 1989 [FC 162]

- [1] A. Haas, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* 28 (1984) 167; *Kontakte (Darmstadt)* (1988), Nr. 3, p. 3.
- [2] V. I. Kobylinskaya, T. A. Dashevskaya, A. S. Shalmai, S. P. Suleimanov, A. N. Kharchuk, G. V. Protopva, *Khim. Farm. Zh.* 21 (1987) 290.
- [3] A. Haas, W. Hirsch, *Chem. Ber.* 104 (1971) 1855.
- [4] A. Haas, M. Lieb, *J. Heterocycl. Chem.* 23 (1986) 1079.
- [5] M. Hoffer, *Chem. Ber.* 93 (1960) 2777.
- [6] A. Haas, M. Lieb, B. Steffens, noch unveröffentlicht.
- [7] Pharmakologische Prüfung: Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt am Main.

Schema 1

