



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 H 19/23

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

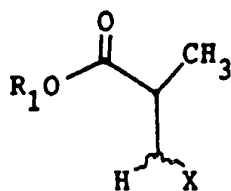
(21)	DD C 07 H / 330 684 6	(22)	11. 07. 89	(44)	31. 10. 90
(31)	217906	(32)	12. 07. 88	(33)	US

(71) siehe (73)
(72) Murtiashaw, Charles W., US
(73) PFIZER INC., New York, N. Y. 10017, US
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von O²,2'-Anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymidin

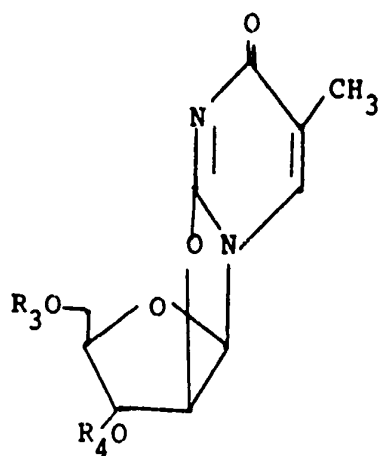
(55) Herstellungsverfahren; β-Thymidin; O²,2'-Anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymidin;
2-Amino-β-D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin; Therapeutikum; AIDS

(57) Durch das offenbarte Verfahren wird O²,2'-Anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymidin durch Kondensieren eines 2-Amino-β-D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolins mit einer Verbindung mit der Formel worin R₁ C₁-C₄-Alkyl ist und X Halogen oder OR₂ ist, wobei R₂ H, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist, in Gegenwart eines geeigneten Solvens bei etwa 0°C bis etwa 150°C gebildet. Katalysatoren wie z. B. Dimethylaminopyridin und Triethylamin können zugegeben werden, um die Umsetzung zu beschleunigen. Geschützte Zwischenprodukte der Anhydronucleoside und Amino-oxazoline werden ebenfalls offenbart. Formel



PATENTANSPRÜCHE

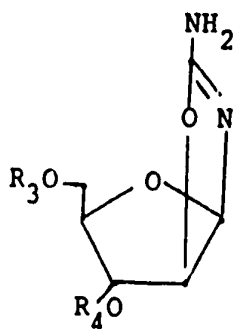
1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der Formel



(I)

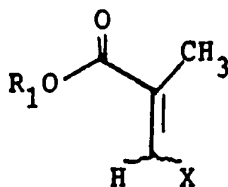
worin R_3 Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl ist, das durch drei unter C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, und R_4 Wasserstoff oder Silyl ist, das durch drei unter C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist,

dadurch gekennzeichnet, daß es das Kondensieren einer Verbindung mit der Formel:



(II)

worin R_3 Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl ist, das durch drei unter C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, und R_4 Wasserstoff oder Silyl ist, das durch drei unter C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, mit einer Verbindung mit der Formel



(III)

worin R_1 C_1-C_4 -Alkyl ist und X Halogen oder OR_2 ist, wobei R_2 H , C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl ist, in Gegenwart eines reaktionsinerten Solvens bei einer Temperatur von etwa $0^\circ C$ bis etwa $150^\circ C$ umfaßt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 C_1 - C_4 -Alkyl ist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 Methyl ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X Halogen ist,
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß X Brom ist.
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß X OH ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 und R_4 Wasserstoff sind.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 t-Butyldimethylsilyl ist und R_4 Wasserstoff ist.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß weiterhin die Verwendung eines Katalysators eingeschlossen ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator ein tertiäres Amin ist.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das tertiäre Amin Triethylamin ist.
12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator Dimethylaminopyridin ist.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es bei 80°C durchgeführt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es bei 80°C durchgeführt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ Triphenylmethyl ist und R₄ Wasserstoff ist.

VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON O²,2'-
ANHYDRO-1-(β-D-ARABINOFURANOSYL) THYMIN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Pyrimidin-Nucleoside sind wichtige Antivirussmittel. Gesteigerte Aufmerksamkeit richtete sich vor kurzem auf diese Verbindungen, als die Abteilung FDA (Food and Drug Administration) des amerikanischen Gesundheitsamtes (Department of Health and Human Services) die Zulassung von 3'-Azido-2',3'-Dideoxythymidin (AZT) für die wirksame Behandlung des erworbenen Immunschwäche-Syndroms (AIDS) aussprach. Da bei der Synthese von AZT das Pyrimidin-Nucleosid β-Thymidin als Ausgangssubstanz verwendet wird, werden nun auch neue Verfahren für die kostengünstige Produktion dieser synthetischen Zwischenverbindung bedeutsam. Die vorliegende Erfindung umfaßt einen schnellen Syntheseweg zu den O²,2'-Anhydro-1-(β-D-arabino-furanosyl)thymidin-Nucleosiden, einer Verbindungsklasse, die

sich leicht in die β -Thymidin-Derivate umwandeln läßt. Die Synthese dieser Anhydronucleoside ist in den folgenden Veröffentlichungen beschrieben.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

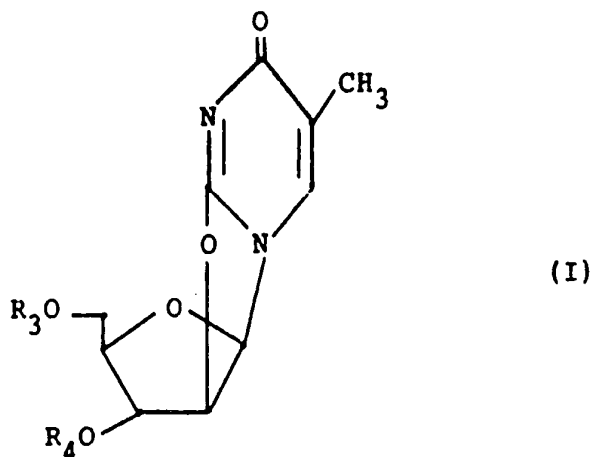
Die japanische Schrift Kokai Nr. 81 49 398, offengelegt am 2. Mai 1981, berichtet die Synthese von acylierten Arabinofuransylcyclothymin-Verbindungen. Das Verfahren der japanischen Kokai macht es notwendig, daß das Iminoarabino[1',2':4,5]-oxazolin-Säure-Additionssalz acyliert wird.

In einem in J. Mol. Biol., 1970, 47, 537 erschienenen Artikel beschreiben die Autoren die Verwendung eines leicht verfügbaren Amino-Oxazolin-Kohlenhydratderivates als geeigneten Vorläufer für eine Anzahl von Anhydronucleosiden.

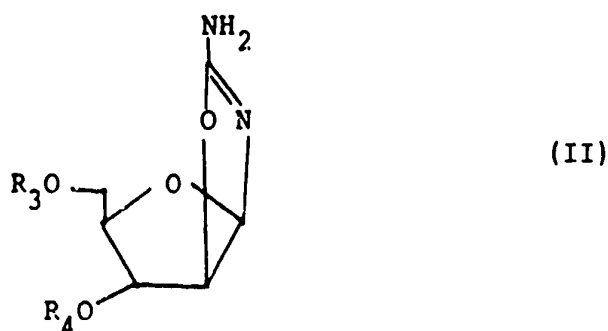
In einem in Coll. Czechoslov. Chem. Comm., 1974, 39, 3177 erschienenen Artikel berichten die Autoren über den erfolglosen Versuch, ein 2-Amino- β -D-arabinofurano[1',2':4,5]-2-oxazolin in O²,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymin umzuwandeln.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

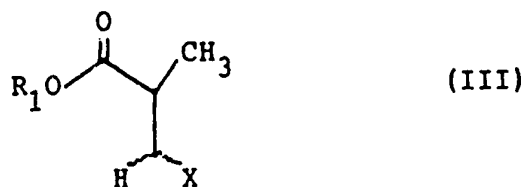
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der Formel



worin R_3 Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, und R_4 Wasserstoff oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß es das Kondensieren einer Verbindung mit der Formel:



worin R_3 Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl, substituiert durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten, ist, und R_4 Wasserstoff oder Silyl, substituiert durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten, ist, mit einer Verbindung mit der Formel:



worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl ist und X Halogen oder OR_2 ist, wobei R_2 H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl ist, in Gegenwart eines reaktionsinerten Solvens bei einer Temperatur von etwa 0°C

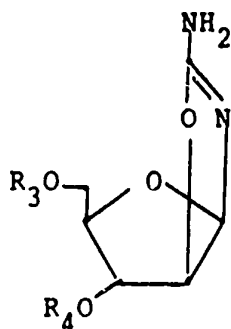
bis etwa 150°C umfaßt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist X ein Halogen, vorzugsweise Brom.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist R₂ H.

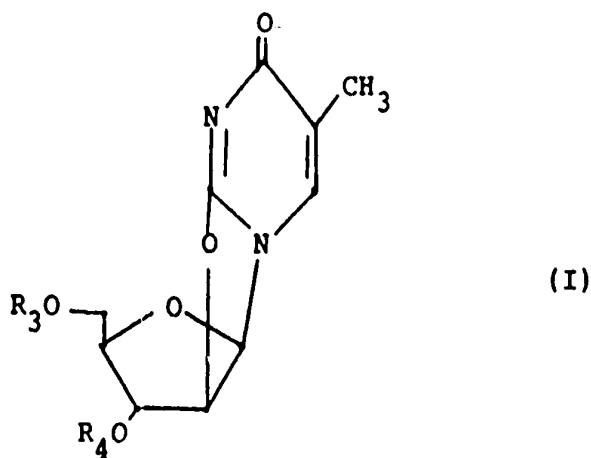
In anderen bevorzugten Ausführungsformen können basische Katalysatoren zugesetzt werden. Diese umfassen die tertiären Amine und anorganischen Salze. Bevorzugte Katalysatoren sind Dimethylaminopyridin, Triethylamin, N-Methylmorpholin und Kombinationen hiervon.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Verbindungen mit der Formel:



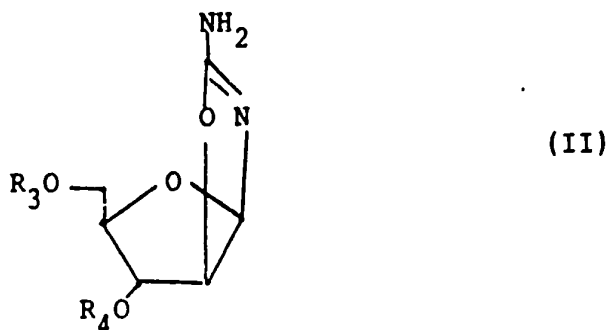
worin R₃ Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl ist, das durch drei unter C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, und R₄ Wasserstoff oder Silyl ist, das durch drei unter C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, unter der Bedingung, daß, wenn R₃ Wasserstoff ist, R₄ substituiertes Silyl ist und daß, wenn R₄ Wasserstoff ist, R₃ Triphenylmethyl oder substituiertes Silyl ist.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Verbindungen mit der Formel:

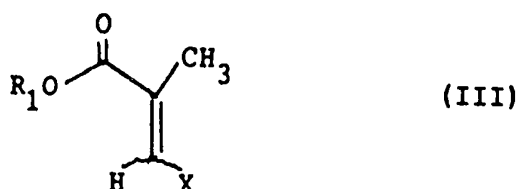


worin R_3 Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, und R_4 Wasserstoff oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl und Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, unter der Bedingung, daß, wenn R_3 Wasserstoff ist, R_4 substituiertes Silyl ist, und daß, wenn R_4 Wasserstoff ist, R_3 Triphenylmethyl oder substituiertes Silyl ist.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist eine der Ausgangsverbindungen ein 2-Amino- β -D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin mit der Formel:

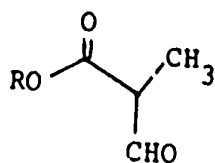


Die andere Ausgangssubstanz des erfindungsgemäßen Verfahrens ist eine Verbindung mit der Formel:



Verbindungen mit der Formel III, in denen X Halogen ist, können aus einem Acrylsäureester durch eine Reaktionsfolge, die Halogenieren und anschließendes Abspalten von Halogenwasserstoff umfaßt, erhalten werden. Diese Reaktionsfolge wird unter für solche Umsetzungen üblichen Bedingungen (0°C, 24 Stunden etc.) durchgeführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Verbindung mit der Formel (III) ein 2-Formylpropionsäureester, wobei es für den Fachmann leicht erkennbar ist, daß, wenn R_2 H ist, die Verbindung mit der Formel (III) in ihrer tautomeren Form existieren kann, sodaß dann die Formel (III) Verbindungen wie z.B.



einschließt.

Das erfindungsgemäße Verfahren umfaßt das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel (II) mit einer Verbindung mit der Formel (III), wobei man das $O^2,2'$ -Anhydro-1-(β -D-arabino-furanosyl)thymine mit der Formel (I) erhält.

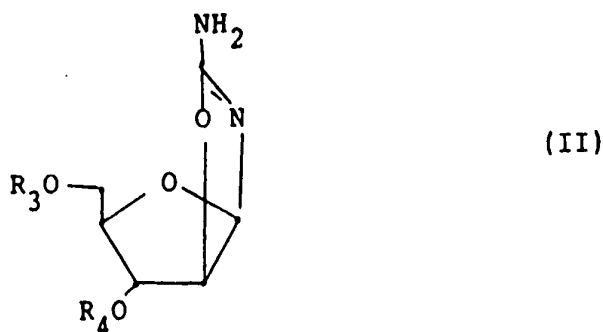
Dieses Verfahren wird vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 150°C , vorzugsweise bei 20°C bis 80°C , in Gegenwart eines reaktionsinerten Solvens durchgeführt. Bevorzugte Solventien sind organische Solventien wie z.B. C_1 - C_4 -Alkanole, vorzugsweise Methanol, und andere geeignete Solventien einschließlich Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton etc. Wasser kann ebenfalls als Solvens verwendet werden. Obwohl bei der bevorzugten Ausführung äquimolare Mengen der Verbindungen II und III eingesetzt werden, kann auch ein Überschuß des einen oder anderen Reaktionspartners verwendet werden.

Zusätzlich kann die Umsetzung zwischen Verbindungen mit der Formel (II) und denen mit der Formel (III) auch in Gegenwart eines geeigneten Katalysators ausgeführt werden. Ein besonders bevorzugter Katalysator ist Dimethylaminopyridin. Andere bevorzugte Katalysatoren schließen Triethylamin, Pyridin, Natriumhydroxid, Diisopropylethylamin und N-Methylmorpholin ein.

In der voranstehend erläuterten Umsetzung zwischen den Verbindungen mit der Formel (II) und der Formel (III) ist der Druck nicht entscheidend. Im allgemeinen wird die Umsetzung bei einem Druck von etwa 0,5 bis 2,0 Atmosphären, vorzugsweise

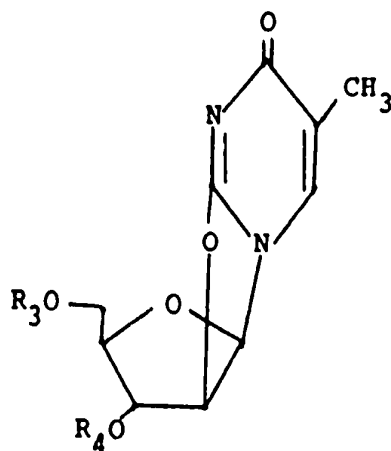
bei Umgebungsdruck (d.h. bei etwa einer Atmosphäre) durchgeführt.

Die Fachleute werden außerdem erkennen, daß die einfach-geschützten 2-Amino-oxazolin-Ausgangsverbindung mit der Formel (II) ebenfalls Teil der vorliegenden Erfindung ist. Diese Verbindung besitzt die Formel:



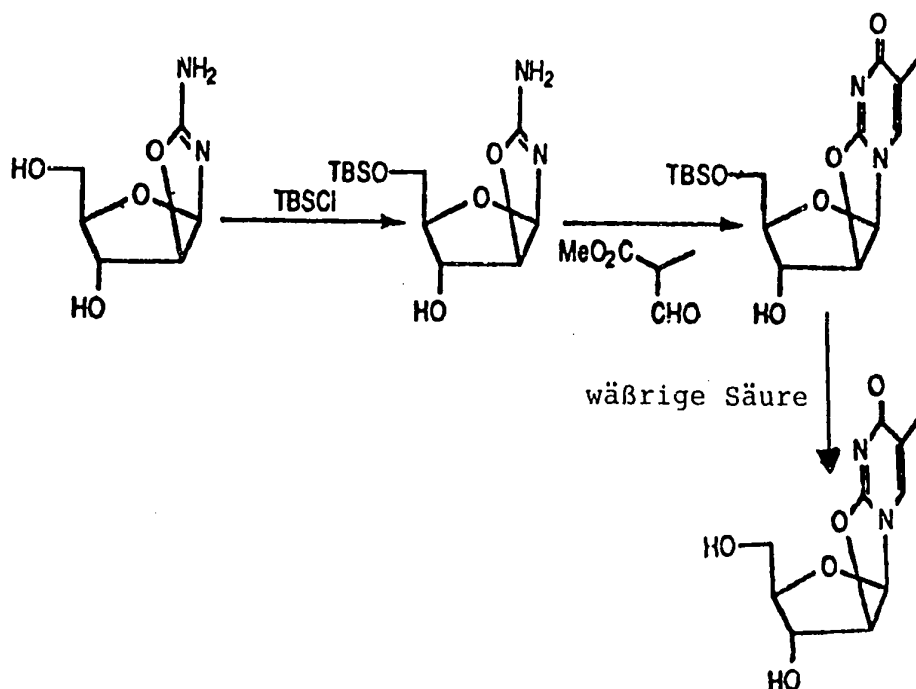
worin R_3 Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, und R_4 Wasserstoff oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, unter der Bedingung, daß, wenn R_3 Wasserstoff ist, R_4 substituiertes Silyl ist, und daß, wenn R_4 Wasserstoff ist, R_3 Triphenylmethyl oder substituiertes Silyl ist.

Ähnlich bilden auch die einfach geschützten Anhydronucleoside einen Teil der vorliegenden Erfindung. Diese Verbindungen besitzen die Formel

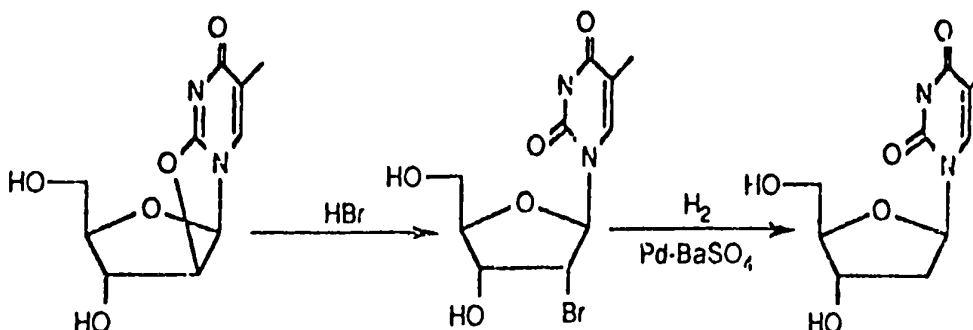


worin R_3 Wasserstoff, Triphenylmethyl oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, und R_4 Wasserstoff oder Silyl ist, das durch drei unter C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Kombinationen davon ausgewählten Substituenten substituiert ist, unter der Bedingung, daß, wenn R_3 Wasserstoff ist, R_4 substituiertes Silyl ist, und daß, wenn R_4 Wasserstoff ist, R_3 Triphenylmethyl oder substituiertes Silyl ist.

Das folgende Schema erläutert das allgemeine Vorgehen beim Plazieren und Entfernen der Schutzgruppen an entweder dem Amino-Oxazolin oder dem Anhydronucleosid. (TBS = t-Butyldimethylsilyl).



Wenn das $O^{2,2'}$ -Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymidin gebildet worden ist, kann es auf dem folgenden Weg in β -Thymidin umgewandelt werden:



Die Abspaltung des Broms kann durch eine Reihe von Verfahren durchgeführt werden, einschließlich durch Reduktionen durch Hydrierung und Trialkylzinnhydride.

Nachdem nun die Erfindung allgemein beschrieben wurde, wird sie nun anhand einzelner Beispiele erläutert. Es sollte klar sein, daß diese Beispiele die vorliegende Erfindung nicht einengen sollen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Synthese von 2-Formylpropionsäuremethylester

In einen Einliter-Dreihalskolben wurden 90 ml Tetrahydrofuran und 60,72 g (0,6 mol) Diisopropylamin gegeben. Die Lösung wurde auf $-78^{\circ}C$ gekühlt und dann tropfenweise mit 0,229

Litern 2,4 M n-BuLi-Lösung (in Hexanen) versetzt. Nachdem sie 30 Minuten lang bei -78°C gerührt worden war, setzte man langsam 44,50 g (0,50 mol) Propionsäuremethylester zu und ließ dann weitere 15 Minuten lang rühren, bevor man 45,04 g (0,75 mol) Ameisensäuremethylester Tropfen für Tropfen zusetzte. Die gebildete gelbe Suspension wurde, nachdem sie über Nacht langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt war, auf 0°C abgekühlt und vorsichtig mit 250 ml 4,4 M H_2SO_4 abgeschreckt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheideterichter gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden dann vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Solvens befreit, wobei 47,86 g (82,4 %) gelbes Öl anfielen. Destillieren bei 47 mm Hg erbrachte 23,88 g 2-Formylpropionsäuremethylester als Hauptfraktion.

Beispiel 2

Synthese von 3-Brommethacrylsäuremethylester

(a) Nach Abkühlen auf 0°C wurden 25,03 g (0,25 mol) Methacrylsäuremethylester tropfenweise mit 12,9 ml (0,25 mol) Brom versetzt. Man ließ die tiefrote Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufwärmen und 24 Stunden lang rühren und überführte sie dann in einen Scheidetrichter, in dem sie einmal mit 50 ml gesättigtem Natriumhydrogensulfit gewaschen wurde. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Methylenchlorid extrahiert, und die organischen Phasen wurden vereinigt. Die gebildete organische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 2,3-Dibrom-2-methylpropionsäuremethylester in Form eines klaren, farblosen Öls (64,7 g, 99,7%) anfiel.

(b) Zu einer Lösung aus 30 g (0,115 mol) 2,3-Dibrom-2-methylpropionsäuremethylester, in Stufe (a) oben synthetisiert und in 23 ml Methanol gelöst, wurde innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten durch einen Tropftrichter eine Lösung aus 4,61 g Natriummethanolat (0,085 mol) in 46 ml Methanol zugegeben.

Nach sechzehnständigem Rühren wurde die klare Lösung eingedampft, der Rückstand wurde in H_2O wieder aufgelöst und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingezogen und dann bei 25 mm Hg destilliert. Der gewünschte 3-Brommethacrylsäuremethylester (8,5 g, 56%, bezogen auf das Natriummethanolat) wurde als Hauptfraktion mit einem Siedepunkt von 70-77°C erhalten.

Beispiel 3

Synthese von 2-Amino- β -D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin

Benutzt wurde das Verfahren von Shannahoff, D.H. und Sanchez, R.A.; J. Org. Chem. 1973, 38, 593.

Eine konzentrierte Ammoniak-Lösung (5,0 ml) und kristallines Cyanamid (8,4 g, 0,20 mol) wurden zu einer gerührten Suspension von D-Arabinose (15,0 g, 0,10 mol) in 50 ml Methanol gegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang bei 40-45°C gerührt und dann in einem Eisbad abgeschreckt. Nachdem man es abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet hatte, wog das weiße Pulver 14,1 g (81%) und schmolz bei 175-177°C. Der pKa in Wasser wurde titrimetrisch mit 6,52 bestimmt.

Beispiel 4

Synthese von O²,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymin

Eine Suspension aus 0,087 g (0,5 mmol) des 2-Amino- β -D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolins aus Beispiel 3, 0,090 g (0,5 mmol) 3-Brommethacrylsäuremethylester, 6 mg (0,05 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 1 ml Triethylamin wurde vier Tage lang auf 80°C erhitzt. Nach Verdünnen mit Methanol wurden die Feststoffe abfiltriert und verworfen. Das Endprodukt wurde durch Chromatographieren über Silicagel isoliert, wobei man 3 mg O²,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymin in Form eines

Öls erhielt.

NMR(250 MHz; D₆-DMSO) 7.75 (d, 1H, J=1.33 Hz), 6.29 (d, 1H, J=5.75 Hz), 5.88 (d, 1H, J=4.52 Hz), 5.15 (d, 1H, J=5.75 Hz), 4.97 (t, 1H, J=5.31 Hz), 4.37 (br, s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 1.79 (d, 3H, J=0.9 Hz).

Beispiel 5

Synthese von O²,2'-Anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymin

Eine Lösung aus 0,17 g (1,0 mmol) 2-Amino-β-D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin und 0,130 g (1,0 mmol) 3-Methoxymethacrylsäuremethylester in 1 ml Dimethylsulfoxid wurde vier Tage lang auf 80°C erhitzt. Nach Entfernen des Dimethylsulfoxids unter vermindertem Druck wurde das O²,2'-Anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymin durch Chromatographieren über Silicagel in Form eines Öls (38 mg, 32%) isoliert, das Substanz enthielt, die mit der in Beispiel 4 hergestellten identisch war.

Beispiel 6

Synthese von O²,2'-Anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thyrin

In einem kleinen Glasfläschchen, das mit einem Magnetrührfisch versehen war, wurden 0,5 ml Wasser, 0,5 ml Methanol, 65 mg (0,5 mmol) 2-Formylpropionsäureethylester und 87 mg (0,5 mmol) 2-Amino-β-D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin zusammengegeben. Die entstandene, rührbare Suspension versetzte man dann mit 50 mg Triethylamin und ließ sie bei Raumtemperatur 24 Stunden rühren, worauf man sie für einen weiteren 24-stündigen Zeitraum auf 60°C erhitzte. Das Reaktionsprodukt wurde dann zur Trockne eingeengt und mittels Dünnschichtchromatographie (3:1 Methylenchlorid:Ethanol) gereinigt, wobei man 10 mg (8%) Produkt erhielt. NMR- und MS-Spektrenanalyse zeigte Substanz, die mit der in Beispiel 4 hergestellten identisch war.

Beispiel 7

Synthese von $O^2,2'$ -Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymine

Eine Suspension aus 2,0 g 2-Amino- β -D-arabinofuranosyl- $[1',2':4,5]$ -2-oxazolin (0,001 mol) und 2,0 g Formylpropionsäuremethylester (0,017 mol) in 23 ml Wasser wurde mit 2,0M NaOH auf pH 8,1 eingestellt. Nach 48 Stunden wurde die entstandene klare Lösung im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie (70-230 mesh Silicagel, 3:1 Methylenchlorid: Ethanol als Laufmittel) gereinigt. Die klaren Fraktionen wurden mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt, wobei 1,17 g (42%) des $O^2,2'$ -Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymins in Form eines schmutzig-weißen Feststoffs anfielen. NMR- und MS-Spektrenanalyse zeigten Substanz, die mit der in Beispiel 4 hergestellten identisch war.

Beispiel 8

$2'$ -Bromthymidin

Eine Mischung aus 0,43 g (1,8 mmol) $O^2,2'$ -Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymine in 10-15 ml Trifluoressigsäure, die bei 0°C mit trockenem Bromwasserstoff gesättigt worden war, wurde in einem Behälter aus rostfreiem Stahl 48 Stunden lang auf $33-37^\circ\text{C}$ erwärmt. Die orangefarbene Lösung wurde im Vakuum im Volumen reduziert, wobei ein Sirup zurückblieb. Dieser wurde gut mit Petrolether ausgerührt, der Petrolether wurde entfernt, und der Rückstand wurde aus Ethanol, dem eine kleine Menge Petrolether zugesetzt worden war, zur Kristallisation gebracht, wobei das Titelprodukt in Form schmaler, farbloser Nadeln anfiel, Smp. $186-189^\circ\text{C}$ Zers., $[\alpha]_D^{23} -4^\circ$ (c 0,6 in Wasser), 0,23 g (40%).

Analyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5$: C 37,40; H 4,08; Br 24,88; N 8,72 %. Gefunden: C 37,42; H 4,47; Br 25,08; N 8,82 %.

Beispiel 9

Umwandlung von 2'-Bromthymidin in β -Thymidin

Zu einer Lösung aus 55 mg (0,173 mmol) 2-Bromthymidin in 1,5 ml Benzol gab man mit Hilfe einer Spritze 150 mg Tributylzinnhydrid. Dann wurde ein Kristall Azobisisobutyronitril zugesetzt, und die Lösung wurde 30 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Solvens und Chromatographieren erhielt man β -Thymidin in Form eines weißen Feststoffs in 95%iger Ausbeute.

Beispiel 10

Umwandlung von

$O^2,2'$ -Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymidin zu
2'-Brom-3',5'-diacetylthymidin

Zu einer Lösung aus 200 mg (0,083 mmol) $O^2,2'$ -Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)thymidin in 4,53 ml Ethylacetat und 0,68 ml Dimethylformamid gab man 0,185 ml (2,5 mmol) Acetylbromid. Die gebildete Lösung wurde zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt und dann am Rotationsverdampfer eingeengt. Chromatographieren des Rückstands ergab 330 mg (97%) des 2'-Brom-3',5'-diacetylthymidins in Form eines klaren Öls.

R_f 0.53(EtOAc); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 9.91 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.18 (d, 1H, $J=6.1$ Hz), 5.12 (m, 1H), 4.52 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 170.19, 169.79, 163.87, 150.50, 134.71, 111.85, 90.33, 80.00, 77.15, 76.73, 71.06, 60.40, 48.14, 20.81, 20.63, 12.66.

Das gebildete Produkt kann nach dem Verfahren des Beispiels 9 in β -Thymidin überführt werden.

Beispiel 11

Synthese von 5'-t-Butyldimethylsiloxy-
2-amino-β-D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin

Zu einer (auf 0°C) gekühlten Lösung aus Amino-oxazolin (10 g, 0,057 mol) und Imidazol (5,87 g, 0,086 mol) in DMF (100 ml) gab man 8,66 g (0,057 mol) t-Butyldimethylsilylchlorid. Die anfänglich gebildete Suspension ließ man langsam auf Raumtemperatur aufwärmen und weitere 15 Stunden lang rühren, und nun erhielt man eine klare, schwach gelbe Lösung. Die Reaktionsmischung wurde darauf in 1 Liter 2%iges Na₂CO₃ gegossen und filtriert, und die feste Substanz wurde mit Wasser gewaschen. Der gebildete weiße Feststoff wurde in Ethylacetat gelöst, und die Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zu 8,5 g weißem Feststoff eingeeengt, der aus 20 ml heißem EtOAc umkristallisiert wurde, worauf man 4,34 g (26%) des gewünschten einfach-geschützten Amino-oxazolins erhielt, Smp. 165-166°C.

¹H NMR:

(300 MHz, CDCl₃) 7.20 (s, 3H), 5.82 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.79 (cm, 2H), 3.40 (t, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

Beispiel 12

Synthese von
5'-t-Butyldimethylsiloxy-O²,2'-anhydro-1-
(β-D-arabinofuranosyl) thymin

Eine Benzollösung (5,0 ml) von 300 mg 5'-t-Butyldimethylsiloxy-2-amino-β-D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin (1,04 mmol) und 181 mg 2-Formylpropionsäuremethylester wurde 1 Stunde lang in einem mit einer Dean-Stark-Falle und einem Rückflußkühler versehenen Kolben zum Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Solvens wurde das entstandene Öl über Silicagel

(70-230 mesh, 6:1 CH₂Cl₂:Ethanol als Elutionsmittel) chromatographiert, und man erhielt 170 mg (46%) des gewünschten 5'-t-Butyldimethylsiloxy-O²,2'-anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymins in Form eines leicht verunreinigten Öls:

R_f 0.65 (3:1 CHCl₃:MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.3 (s, 1H), 6.27 (d, 1H, J=5.4 Hz), 5.47 (d, 1H, 5.4 Hz), 4.61 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).

Beispiel 13

Synthese von

3',5'-Di-t-butyldimethylsiloxy-O²,2'-anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymine

Eine Benzollösung (5,0 ml) von 300 mg 3',5'-Di-t-butyldimethylsiloxy-2-amino-β-D-arabinofurano-[1',2':4,5]-2-oxazolin (1,04 mmol) und 130 mg 2-Formylpropionsäuremethylester wurde 1 Stunde lang in einem mit einer Dean-Stark-Falle und einem Rückflußkühler versehenen Kolben zum Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Solvens wurde das entstandene Öl über Silicagel (70-230 mesh, EtOAc als Elutionsmittel) chromatographiert, und man erhielt 120 mg (26%) des gewünschten 3',5'-Di-t-butyldimethylsiloxy-O²,2'-anhydro-1-(β-D-arabinofuranosyl)thymins in Form eines farblosen Öls:

R_f 0.26 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 7.21 (s, 1H), 6.12 (d, 1H, J=8.0), 5.08 (d, 1H, J=8.0), 4.61 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.3-3.6 (cm, 1.90 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.0 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).