



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 250 206 A1

4(51) C 07 D 239/52
C 07 H 19/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 217 292

(22) 30.11.79

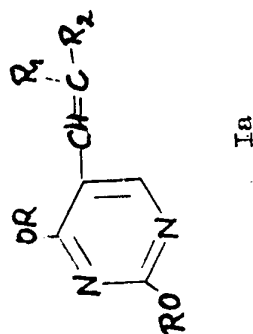
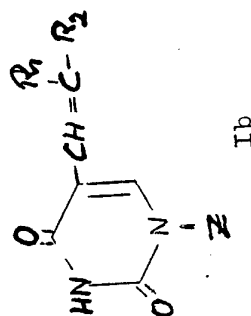
(44) 30.09.87

(71) Zentralinstitut für Molekularbiologie der Akademie der Wissenschaften der DDR, 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70, DD

(72) Bärwolff, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD

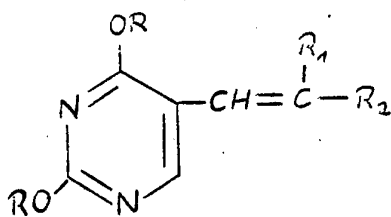
(54) Verfahren zur Herstellung von 5-Vinylpyrimidinen

(57) Die Erfindung hat das Ziel, 5-Vinylpyrimidine auf einem einfachen und ökonomisch günstigen Weg herzustellen. Erfindungsgemäß werden substituierte 5-Alkylpyrimidine mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff in Siedehitze unter Lichteinwirkung umgesetzt, die entstehende 5-(1-Brom-)verbindung gegebenenfalls isoliert und mittels Baseneinwirkung in die Vinylverbindung überführt. Formel Ia, Ib

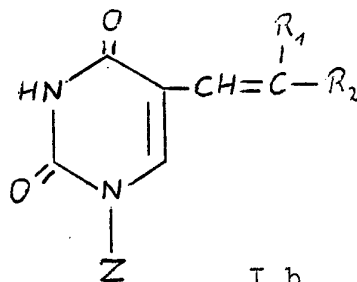


Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 5-Vinyl-pyrimidinen der allgemeinen Formel Ia und Ib



I a



I b

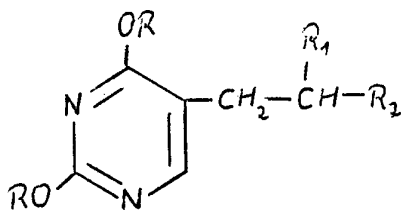
wobei R = niederes Alkyl, Silyl

R₁, R₂ = H, Halogen, Alkyl, Aryl und

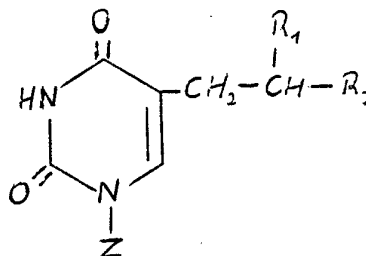
Z = 2'-Desoxyribose, Ribose, Arabinose und seine Halogen- und Aminoderivate, Alkyl, Alkyläther und Alkylätheralkohole

bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formeln II a und II b



II a

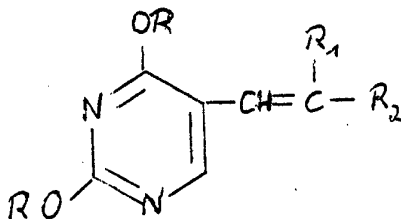


II b

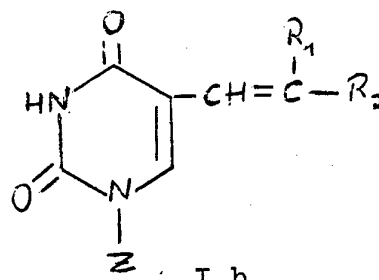
wobei R, R₁, R₂ und Z die o. g. Bedeutung besitzen, mit N-Bromsuccinimid in CCl₄ in Siedehitze unter Lichteinwirkung umgesetzt, die entstehende 5-(1-Brom-)verbindung gegebenenfalls isoliert und durch Baseneinwirkung, insbesondere durch Triäthylamin, in die Vinylverbindung überführt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Vinylpyrimidinen der allgemeinen Formel Ia und Ib,



I a



I b

wobei R = niederes Alkyl, Silyl

R₁, R₂ = H, Halogen, Alkyl, Aryl und

Z = 2'-Desoxyribose, Ribose, Arabinose und seine Halogen- und Aminoderivate, Alkyl, Alkyläther und Alkylätheralkohole

bedeuten.

Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von Arzneimitteln. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

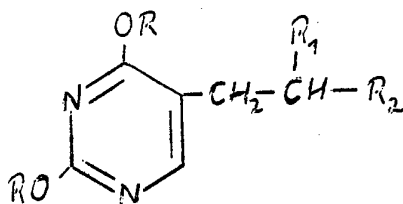
Verbindungen der Formel Ia und Ib sind zum Teil bereits bekannt. So wurde 5-Vinyl-2'-desoxyuridin ausgehend von Uracil und Desoxyribose in einer 9stufigen Synthese hergestellt. [R. A. Sharma und M. Bobek, J. Org. Chem. **40**, 2377 (1975)]. Die Gesamtausbeute in Vinylverbindung liegt unter 10%.

Ziel der Erfindung

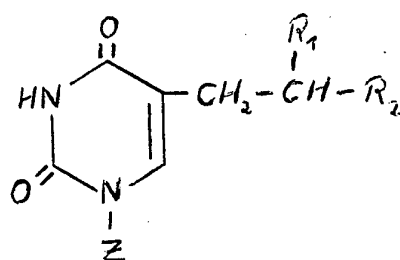
Die Erfindung hat das Ziel, 5-Vinylpyrimidine auf einem einfachen und ökonomisch günstigen Weg herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden 5-Vinylpyrimidine der Formel Ia und Ib hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel IIa und IIb,



II a



II b

wobei R, R₁, R₂ und Z die o. g. Bedeutung besitzen, mit N-Bromsuccinimid in CCl₄ in Siedehitze unter Lichteinwirkung umgesetzt, die entstehende 5-(1-Brom-)verbindung gegebenenfalls isoliert und durch Baseneinwirkung, insbesondere durch Triäthylamin, in die Vinylverbindung überführt.

Am Zuckerrest vorhandene OH-Gruppen müssen vor der Umsetzung geschützt werden, was vorzugsweise durch eine Umsetzung mit Acetanhydrid erfolgt. Die Acetylgruppen werden nach der Reaktion unter Alkoholatbedingungen wieder abgespalten. Die erfindungsgemäße Reaktion verläuft in kurzer Zeit, sie ist normalerweise innerhalb einer Stunde beendet. Die Ausbeute liegt zwischen 50 und 60%.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren steht erstmals ein einfacher, schneller und ökonomisch günstiger Weg zur Herstellung von 5-Vinylpyrimidinen zur Verfügung.

Ausführungsbeispiel

5-Vinyl-2'-desoxyuridin

340 mg 5-Äthyl-(3',5'-diacetyl)-2'-desoxyuridin werden in 50 ml absolutem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Einwirkung von Licht mit 200 mg N-Bromsuccinimid unter Rückfluß gekocht. Nach 10 min ist die Umsetzung beendet. Danach wird 0,5 ml Triäthylamin zugegeben, kurz erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml halbesättigtem ammoniakalischem Methanol entacetyliert (20 Stunden) und an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (9/1) chromatographiert. Die Hauptfraktion wird eingengt und aus Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 130 mg, Schmelzpunkt 230–260 °C (Polymerisation)

Uv_{max} 292 (nm)_{Methanol}

Uv_{min} 239 (nm)

2. 1-(2,3,5-Tri-O-acetyl-β-D-arabinofuranosyl)-5-vinyl-uracil

3,98 g (10 mmol) 1-(2,3,5-Tri-O-acetyl-β-D-arabinofuranosyl)-5-ethyl-uracil werden in einem 3-Halskolben (500 ml) in 200 ml abs. (wasserfrei) 1,2-Dichlorethan unter Rühren gelöst. Der Kolben wird in ein Wasserbad aus Glas (mit Kühlwasserzu- und -ablauf) über einen JR-Strahler gesetzt, so daß die Temperatur des Wasserbades auch bei Inbetriebnahme des Strahlers bei 15–20 °C lag.

Zur Lösung gibt man 0,6 ml (ca. 12 mmol) Brom und bestrahlt unter Rühren bei der angegebenen Temperatur. Mit zunehmender Reaktionsdauer entfärbt sich die Lösung bis zu schwach gelblich. Es wird eine kleine Probe entnommen, mit ein paar Tropfen Triäthylamin versetzt und kurz aufgekocht. Das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel Essigsäureethylester — Hexan 6/4) zeigte keine Ausgangssubstanz mehr und neben Vinyl als Hauptprodukt nur geringe Mengen Bromvinyl. Zur Reaktionslösung werden 4 ml Triäthylamin gegeben und die Lösung 5 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt, mit Ethanol und dann mit Chloroform codestilliert. Der bräunliche Rückstand wird in 200 ml Chloroform gelöst und die Lösung zur Entfernung der Triethylammoniumsalze mit 3 × 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und das Filtrat eingengt. Beim Codestillieren mit Ethanol kristallisiert die Verbindung aus.

Die Kristalle werden abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 2,55 g = 64,4 %

Zur weiteren Reinigung kann aus Ethanol umkristallisiert werden.

1,94 g = 48,9 %

F.: 147–9 °C (EtOH)

UV: λ_{max} (MeOH): 240 und 292 nm

λ_{min} (MeOH): 262 nm

3. 1-(β -D-Arabinofuranosyl)-5-vinyl-uracil

396 mg (1 mmol) 1-(Tri-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)-5-vinyl-uracil werden mit 30 ml 0,1 M Natriummethylatlösung versetzt und bei 3 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Chloroform — Methanol 9/1) zeigte die vollständige Abspaltung der Acetylgruppen).

Die Lösung wird mit DOWEX 50 WX 8 (H⁺-Form) neutralisiert, filtriert, mit Methanol gewaschen und eingengt. Der verbleibende kristalline Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 241 mg = 89,2 %

F.: 196–200 °C

UV: λ_{max} (MeOH): 240 und 292 nm λ_{min} (MeOH): 262 nm