



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 660 486 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 H 19/073
A 61 K 31/70

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 4019/83

㉔ Anmeldungsdatum: 22.07.1983

㉔ Priorität(en): 04.08.1982 HU 2506/82

㉔ Patent erteilt: 30.04.1987

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.04.1987

㉔ Inhaber:
Magyar Tudományos Akadémia Központi
Kémiai Kutató Intézet, Budapest II (HU)
Akademie der Wissenschaften der DDR
Zentralinstitut für Molekularbiologie,
Berlin-Buch (DD)

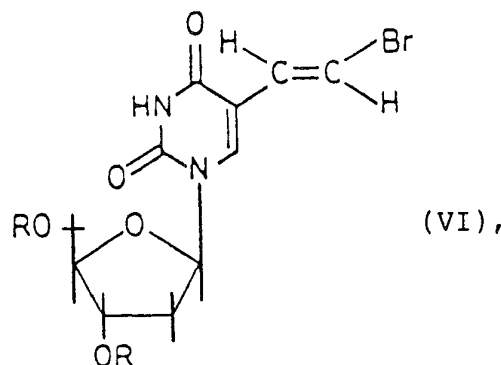
㉔ Erfinder:
Szabolcs, Anna (-Borbas), Dr., Budapest II (HU)
Oetvös, Laszlo, Dr., Budapest II (HU)
Sági, Janos, Dr., Budapest II (HU)
Tüdös, Helga (-Feuer), Dr., Budapest XII (HU)
Ratonyi, Zoltan, Budapest XIV (HU)
Gal, Tibor, Budapest VII (HU)
Vöröshazy, Lajos, Budapest X (HU)
Daroczy, Ivan, Dr., Budapest VII (HU)
Barwolf, Dieter, Dr., Berlin-Buch (DD)
Reefschlager, Jürgen, Dr., Berlin (DD)
Just, Hellmut, Dr., Berlin (DD)

㉔ Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,
Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin.**

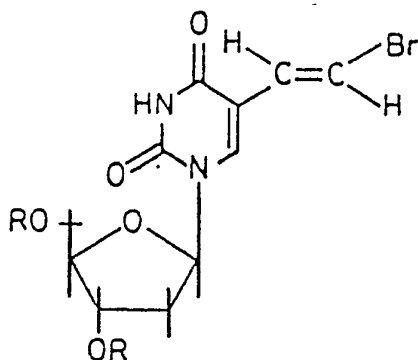
⑤⑦ 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin der Formel VI wird durch Umsetzung von 3',5'-Di-O-acyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin mit elementarem Brom und anschliessendes Dehydrohalogenieren des erhaltenen Dibromderivates und anschliessendes Entacylieren hergestellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie. Die Verbindung der Formel VI (R = H) ist bis heute als das beste antivirale Mittel bekannt.

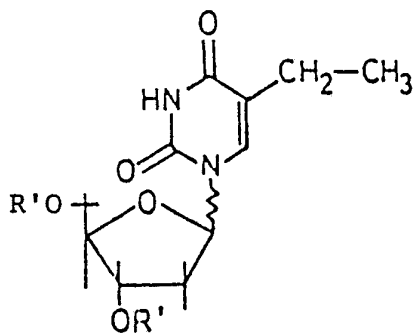


PATENTANSPRÜCHE

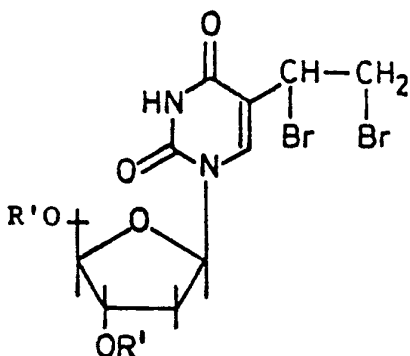
1. Verfahren zur Herstellung von 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin der allgemeinen Formel VI



in der R Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass 3',5'-Di-O-acyl- 5-äthyl-2'-desoxyuridin der allgemeinen Formel IV



worin R' eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 8 C-Atomen, eine nicht substituierte oder eine in p-Stellung mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder mit einem Halogenatom substituierte Benzoylgruppe bedeutet, mit elementarem Brom zur Reaktion gebracht wird und anschliessend das erhaltene Dibromderivat der allgemeinen Formel V



worin R' die obige Bedeutung besitzt, dehydrohalogeniert und danach entacyliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das erhaltene Dibromderivat der Formel V isoliert und danach dehydrohalogeniert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Diacylderivat der allgemeinen Formel IV das α,β -Anomerengemisch von 3',5'-Di-O-p-chlorbenzoyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin eingesetzt wird.

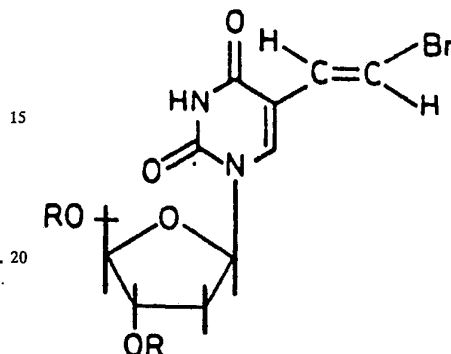
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Bromierung unter Lichteinwirkung in halogenierten Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise in Dichlor-

2

methan, Dichloräthan, Chloroform, Tetrachlormethan oder in ihren Gemischen ausgeführt wird, anschliessend die erhaltene Dibromverbindung entweder direkt in der Reaktionslösung oder nach ihrer Isolierung und erneuter Lösung in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, vorzugsweise CH_2Cl_2 , mit überschüssiger tertiärer Base, vorzugsweise mit Triäthylamin, dehydrohalogeniert und dann entacyliert wird.

5. 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin der allgemeinen Formel VI

(VI),

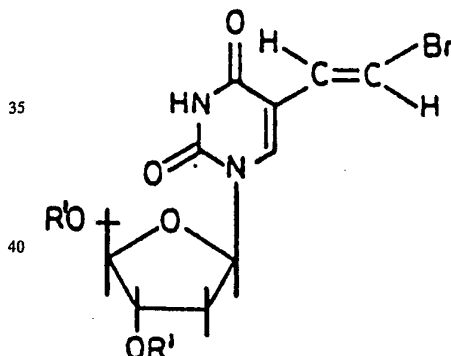


(VI),

in der R Wasserstoff bedeutet, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel VI'

30



(VI'),

worin R' eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 8 C-Atomen oder eine gegebenenfalls in p-Stellung mit C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder Halogenatom substituierte Benzoylgruppe bedeutet, als Zwischenprodukte im Verfahren nach Anspruch 1.

7. Verbindung der Formel VI' nach Anspruch 6, worin R' eine $-\text{COCH}_3$ -Gruppe bedeutet.

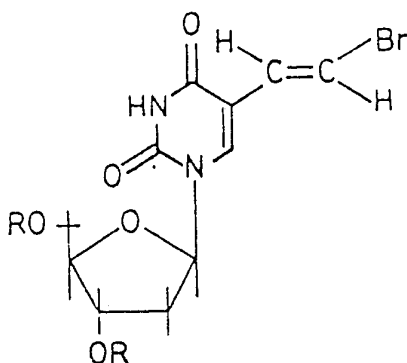
8. Verbindung der Formel VI' nach Anspruch 6, worin R' eine p-Chlorbenzoyl-Gruppe bedeutet.

9. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 erhaltenen Verbindung der Formel VI zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel VI zusammen mit anderen Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen, vorzugsweise Bindemitteln, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln und/oder Geschmacksmitteln, eingesetzt wird.

65

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin der allgemeinen Formel VI,



in der R Wasserstoff bedeutet. Verbindungen, in denen R eine Alkanoylgruppe mit 1–8 C-Atomen, eine nichtsubstituierte oder in p-Stellung mit einer Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen oder mit einem Halogenatom substituierte Benzoylgruppe bedeutet, sind Zwischenprodukte dieses Verfahrens.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen sind in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

In der Literatur sind Verfahren zur Herstellung von 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin (VI, R = H) bekannt. Diese Verbindung ist bis heute das beste antivirale Mittel, ein nicht toxisches Chemotherapeutikum mit höchster Wirksamkeit und bester Selektivität in vitro und in vivo gegen Herpes Simplex I Virus und Varicella Zoster (E. DeClercq et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **76**, 2947 [1979]; P.C. Mändgal et al., Graefes Arch. Ophthalmol. **216**, 261 [1981]; E. DeClercq et al., British Med. J. **281**, 1178 [1980]).

Das eine Verfahren ist eine Kondensation: 5-(E)-(2-Bromvinyl)-uracil wird als Bis-O-trimethylsilyl-derivat mit 1-Chlor-2-desoxy-3',5'-di-O-p-toluyl- α -D-erythro-pentafuranose kondensiert (A.S. Jones, R.T. Walker, P.J. Barr and E. DeClercq, DOS 2 915 254). Nachteile dieser Methode sind die komplizierte Synthese des Ausgangsstoffes 5-Bromvinyluracil und die niedrige Ausbeute. Das Produkt VI ist nicht einheitlich, es enthält ein Gemisch von α , β -Anomeren, von denen nur die β -Form praktische Bedeutung hat. 5-Bromvinyluracil wurde aus 5-Acetyluracil über 5-Vinyluracil hergestellt. Auf 5-Acetyluracil berechnet, beträgt die Ausbeute an der Verbindung VI, R = H weniger als 10%, darauf ist noch die chromatographische Trennung des α - und β -Anomeren notwendig (A.S. Jones, G. Verhelst und R.T. Walker, Tetrahedron Letters **45**, 4415 [1976]). Zur Zeit wird 5-(E)-(2-Bromvinyl)-uracil aus 5-Formyluracil über 5-(E)-(2-Carboxyvinyl)-uracil mit einer höheren Ausbeute hergestellt. Die Kondensation durch die obenstehende Methode führt allerdings auch zu einer Anomerisierung ($\alpha/\beta = 1:3$), obwohl das bei der Kondensation verwendete, geschützte und aktivierte Zuckerderivat in 1- α -Position Chlor enthält (P.J. Barr, A.S. Jones, G. Verhelst und R.T. Walker, J. Chem. Soc. Perkin I. **1665** [1981]).

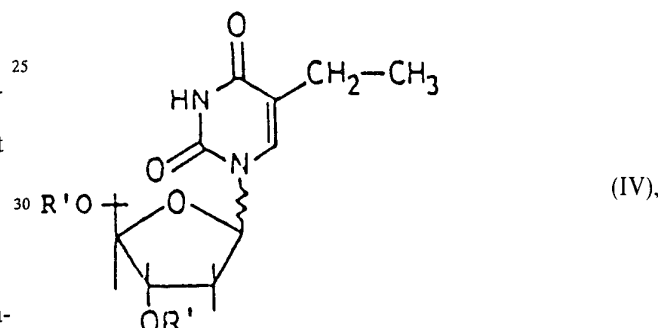
Die «Bergström-Methode» [D.E. Bergström und M.K. Ogawa, JAC **100**, 8106 (1978)] und deren modifizierte Version [A.S. Jones, G. Verhelst und R.T. Walker, Tetrahedron Letters, **45**, 4415 (1979)] ist vorteilhafter als die Kondensation. Aus 2'-Desoxyuridin wird C-5-Merkuri-2'-desoxyuridin hergestellt, das mit Li_2PdCl_4 und Äthylacrylat zu 5-(E)-(Carbäthoxyvinyl)-2'-desoxyuridin führt, woraus durch Hydrolyse die Verbindung VI (R = H) erhalten wird. Es bildet sich kein Anomerengemisch, da als Ausgangsprodukt β -2'-Desoxyuridin verwendet wird. Der Nachteil dieser Methode besteht darin, dass das Li_2PdCl_4 und das 2'-Desoxyuridin sehr teuer sind und das Endprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt werden muss, so dass die betriebsmässige Produktion sehr kostspielig und umständlich wird.

VI

5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin (VI, R = H) wurde auch durch Bromierung aus 5-Äthyl-2'-desoxyuridin hergestellt (D. Bärwolff und P. Langen, Nucleic Acids, Res. Spec. Publ. **1**, 29 (1975)). Dabei wurde das β -Anomere von 5-Äthyl-2'-desoxyuridin in 3',5'-Di-O-acetyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin überführt, dann mit elementarem Brom bromiert und anschliessend mit einer tertiären Base dehydrohalogeniert. Nach Entacetylierung entsteht schliesslich das Endprodukt VI (R = H). Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass das als Ausgangsprodukt verwendete β -Anomere von 5-Äthyl-2'-desoxyuridin erst durch Trennung des bei der Herstellung von 5-Äthyl-2'-desoxyuridin entstehenden α , β -Anomerengemisch gewonnen werden muss. Ausserdem kann sich bei dieser Methode während der Bromierung auch eine Anomerisierung abspielen, wobei aus der reinen β -Diacylverbindung (IV) ein Gemisch der α - und β -Bromprodukte (VI) im Verhältnis von 1:1 entsteht.

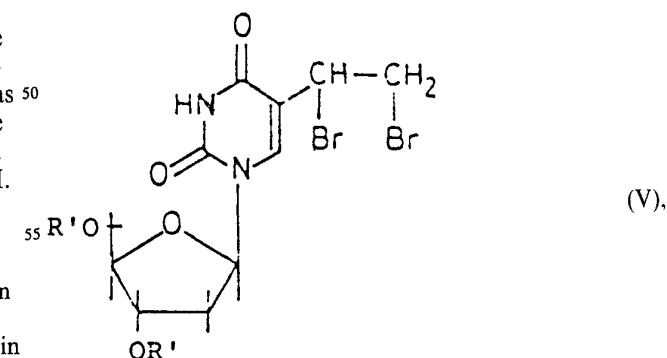
Das Ziel der Erfindung besteht darin, eine neue Herstellungsmethode für die Verbindungen VI unter Verwendung eines anderen Ausgangsprodukts auszuarbeiten.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, dass Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



worin R' eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 8 C-Atomen, eine nicht substituierte oder eine in p-Stellung mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder mit einem Halogenatom substituierte Benzoylgruppe bedeutet, ein ökonomisch günstiges Ausgangsprodukt darstellt.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin der Formel VI ist dadurch gekennzeichnet, dass 3',5'-Di-O-acetyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin der allgemeinen Formel IV mit elementarem Brom zur Reaktion gebracht wird und anschliessend das erhaltene Dibromderivat der allgemeinen Formel V



in der R' die obige Bedeutung hat, gegebenenfalls nach seiner Isolierung dehydrohalogeniert und danach entacetyliert wird.

Eine vorteilhafte Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, dass 1 M α , β -Anomerengemisch von 3',5'-Di-O-acetyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin der allgemeinen Formel IV, vorzugsweise das 3',5'-p-Chlorbenzoyl-Derivat, in halogenierten Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise in Dichlormethan, Chloroform, Dichloräthan, Tetrachlormethan oder ihren

Gemischen gelöst und unter Lichteinwirkung mit 2–3 M Brom versetzt wird. Anschliessend wird die erhaltene Dibromverbindung der allgemeinen Formel V entweder direkt in der Reaktionslösung oder nach ihrer Isolierung und erneuter Lösung in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, vorzugsweise in Dichloräthan mit überschüssiger tertiärer Base, beispielsweise mit Triäthylamin, dehydrohalogeniert, und schliesslich gegebenenfalls der Acylrest mit einem niederen Alkanol und Alkalimetallalkoholat entfernt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel VI kann in pharmazeutischen Präparaten verwendet werden. Die Verbindung VI ($R = H$) wird in reiner Form oder zusammen mit anderen Wirkstoffen und/oder mit Bindemitteln, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmacksmitteln und/oder anderen Hilfsstoffen gemischt, eingesetzt. Die Verbindung wird dazu auf an sich bekannte Weise in Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver und Pasten übergeführt. Der pharmazeutische Einsatz der Verbindung verläuft praktisch ohne Nebenwirkungen.

Neu sind die Verbindungen der Formel VI', worin R Methylcarbonyl- oder p-Chlorbenzoyl-Gruppe bedeuten.

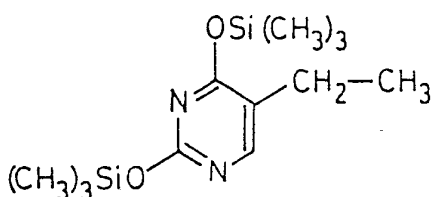
Die di-O-acylgeschützten Ausgangsverbindungen IV lassen sich gut bromieren, und die Synthese ist kürzer, ausserdem ist die Entacylierung und die Wiederacylierung der Äthylverbindung unnötig. Ein grosser Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens besteht ferner darin, dass ein α,β -Anomerengemisch zur Bromierung benutzt werden kann. Deshalb wird mit dieser Methode die Ausbeute wesentlich erhöht. Unter den Bedingungen der Dehydrobromierung wird nämlich der grösste Teil der β -Form der Verbindung VI zusammen mit Triäthylaminhydrobromid abgeschieden, und neben dem α -Anomeren bleibt nur ein ganz geringer Teil des β -Anomeren in Lösung. Ausgehend von Verbindung IV (reine β -Form) ist die Ausbeute an Verbindung VI 22,5%, von einem α,β -Gemisch ausgehend wird dagegen eine Ausbeute von 35,7% (auf die Zuckerverbindung III berechnet) erhalten.

Die Erfindung wird nachstehend an Ausführungsbeispielen ohne Begrenzung des Patentschutzbereiches näher erläutert.

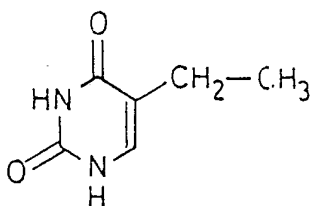
Beispiel 1

1.1. Herstellung vom Ausgangsmaterial p-Chlorbenzoyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin (β -Anomere und α,β -Anomere)

a) 2,4-Bis-O-trimethylsilyl-5-äthyl-pyrimidin



100 g (0,71 Mol) im Vakuum bei 150 °C getrocknetes 5-Äthyluracil (I)



wird mit 200 ml (1,25 M) 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) innerhalb von 24 Stunden unter Rückfluss und absoluten Bedingungen versetzt. Aus der entstehenden klaren

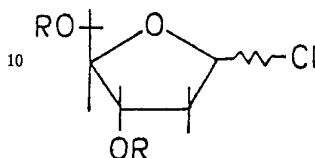
4

Lösung wird bei normalem Druck das überschüssige HMDS abdestilliert und der Rückstand im Vakuum rektifiziert.

Siedepunkt = 134 °C/1733 Pa.

Ausbeute: 197,4 g (97%).

b) 2'-Desoxy-3',5'-di-O-p-chlorbenzoyl- α,β -D-ribofuranosylchlorid (III)



III

10 g 2'-Desoxy-D-ribose wird in 190 ml wasserfreiem Methanol gelöst, und anschliessend werden 10 ml 1%iges chlorwasserstoffhaltiges wasserfreies Methanol und nach 20 Minuten 5 g frischerzeugtes Ag_2CO_3 zugegeben. Das Gemisch wird durch Filtrierpapier filtriert und die Lösung bei 40 °C einrotiert. Die Eindampfung wird mit 5 ml absolutem Pyridin wiederholt. Der Rückstand (Sirup) wird in 58 ml absolutem Pyridin gelöst, und unter Eiskühlung wird 22,5 ml p-Chlorbenzoylchlorid so zugesetzt, dass die Temperatur zwischen 20° und 40 °C bleibt. Der Kolben wird mit einem $CaCl_2$ -Rohr geschlossen und bei Raumtemperatur 16 Stunden stehen gelassen. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird die Lösung zweimal mit 75 ml Dichlormethan im Scheidetrichter extrahiert, der Extrakt wird zweimal mit 10 ml 10%iger $KHCO_3$ -Wasserlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in 75 ml wasserfreiem Äther auf und kühlt die Lösung auf 0 °C ab. Nach der Zugabe von 100 ml salzsäuregesättigtem wasserfreiem Eisessig wird trockenes Salzsäuregas so lange eingeführt, wie die Abscheidung des weissen Produktes dauert. Das Produkt wird rasch abfiltriert, mit eiskaltem Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über P_2O_5 und KOH getrocknet. Das Produkt wird ohne Umkristallisierung aufgearbeitet.

Schmelzpunkt: 118 °C.

Ausbeute: 24 g (75%).

Das Produkt enthält eine α,β -Anomerenmischung 1:1, durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert (Silicagel HF 254 (Merck AG Typ 60); Laufmittelsysteme: Chloroform-Äther 7:3).

c) 3',5'-Di-O-p-chlor-benzoyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin (IV) 88,5 g (0,31 M) 2,4-Bis-O-trimethyl-silyl- 5-äthyl-pyrimidin (II) wird in 3900 ml absolutem Acetonitril gelöst und unter rascher Zugabe von 300 g Molekularsieb (Merck 4 Å) mit 104,6 g (0,243 M) 2'-Desoxy- 3',5'-di- O-p-chlorbenzoyl- α,β -D-ribofuranosylchlorid (III) und 41,8 g trockenem $HgBr_2$ versetzt. Unter Rühren wird die Lösung nach ein paar Minuten klar, und es beginnt eine kristallinische Abspaltung. Das Gemisch wird 5 Stunden langsam gerührt, dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Beim Stehen scheidet sich das reine β -Anomere des 3',5'-Di-O- p-chlorbenzoyl-4-O-trimethylsilyl-5-äthyl- 2'-desoxyuridins ab.

c/I Isolierung der reinen β -Verbindung (IV)

Der Niederschlag wird filtriert (das Filtrat enthält α,β -Gemisch) und dreimal mit 150 ml Chloroform gewaschen; am Filter bleibt als Rückstand das Molekularsieb zurück. Die vereinigte Chloroformlösung wird mit 50 ml 30%iger KJ-Lösung im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 4 l 96%igem Äthanol 2 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen scheidet sich bei Raumtemperatur das reine β -IV ab, aus Äthanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 196–7 °C.

Ausbeute: 42,5 g (32,6%, berechnet auf III).

c/II) Isolierung des α,β -Anomerengemisches IV

Nach der Kondensation lässt man das Reaktionsgemisch in Acetonitril-Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen, dann filtriert man, und der Niederschlag wird mit 150 ml Chloroform gelöst. Das zurückgebliebene Molekularsieb wird dreimal mit 150 ml Chloroform gewaschen (das β -IV löst sich). Das Acetonitrilfiltrat (α,β -Anomerenlösung) wird eingedampft, und 1 l Chloroform wird zum Rückstand gegeben. Es bildet sich ein Niederschlag, der filtriert wird, und die vereinigte Chloroform-Lösung wird im Scheidetrichter mit 150 ml 30%iger KJ-Lösung ausgeschüttelt, die Chloroformphase wird getrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand mit 6 l 96%igem Äthanol wird noch 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur scheidet sich das α,β -Produkt IV ab.

Ausbeute: 96 g (73,8% Gesamtausbeute).

Isomerenverhältnis: $\beta/\alpha = 3:1$.

1.2. Herstellung von 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin (VI, R = H) aus dem Anomerengemisch IV

26,6 g (0,05 M) 3',5'-Di-O-p-chlorbenzoyl- 5-äthyl- 2'-desoxyuridin (α,β -Anomerengemisch: $\beta/4 = 3:1$) wird in 350 ml warmem wasserfreiem Dichloräthan unter Lichteinwirkung im trockenen Stickstoffstrom gelöst. Dann werden 6,8 ml (0,125 M) Brom in 60 ml wasserfreiem Dichloräthan tropfenweise, entsprechend der Reaktionsgeschwindigkeit (ca. 20–25 Minuten) zugesetzt. Nach Zugabe des Broms wird die Bestrahlung beendet und das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten unter Rückfluss und starkem Stickstoffstrom gekocht. Dann wird das Lösungsmittel einrotiert und mit 20 ml wasserfreiem Dichloräthan erneut eingedampft. Anschliessend wird der Rückstand (harter Schaum) in 140 ml wasserfreiem Dichloräthan gelöst und mit 10,4 ml (0,075 M) Triäthylamin tropfenweise (ca. 15 Minuten) versetzt.

Die Verbindung β -VI (R = p-Chlorbenzoyl) und Triäthylammoniumhydrobromid fallen aus der Lösung aus und werden nach Filtration mit Dichloräthan und anschliessend mit 80%igem Äthanol gewaschen. Der Rückstand ist reines β -VI (R = p-Chlorbenzoyl).

Ausbeute: 14,8 g (0,024 M = 48%).

Die Entacylierung wird wie folgt ausgeführt: 21,0 g (0,0345 M) VI (R = p-Chlorbenzoyl) wird mit 130 ml (0,5 M) $NaOCH_3$ -Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur in 3 Stunden entacyliert. Mit Dowex 50 H^+ Ionenaustauscher wird der pH-Wert der Lösung auf 5–6 eingestellt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Methanolfractionen werden eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 175–6 °C.

Ausbeute 7,4 g VI (R = H) (92,6%).

Beispiel 2

Herstellung von 5-(E)-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin (VI, R = H) aus reinem β -Substrat 26,7 g (0,05 M) reines β -Anomere 3', 5'-Di-O- p-chlorbenzoyl- 5-äthyl-2'-desoxyuridin (β -IV) werden in 350 ml warmem wasserfreiem Dichloräthan gelöst. Unter Licht und Stickstoff-Strom wird 6,8 ml (20 g; 0,125 M) Brom in 60 ml wasserfreiem Dichloräthan tropfenweise entsprechend der Reaktionsgeschwindigkeit (20–25 Minuten) zugesetzt. Nach Zugabe des Broms wird die Bestrahlung beendet und das Reaktionsgemisch 15 Minuten unter Rückfluss und starkem N_2 -Strom gekocht. Das Lösungsmittel mit HBr-Resten wird einrotiert. Die Eindamp-

fung wird mit 20 ml wasserfreiem Dichloräthan wiederholt. Der hellgelbe Rückstand wird in 140 ml wasserfreiem Dichloräthan gelöst und mit 10,4 ml (7,59 g; 0,075 M) Triäthylamin tropfenweise versetzt (ca. 15 Minuten). Die Verbindungen β -VI (R = p-Chlorbenzoyl) und Triäthylammoniumhydrobromid fallen aus der Lösung aus, werden filtriert, das Präzipitat wird mit Dichloräthan und dann mit 80%igem Äthanol – in welchem das Hydrobromid sich löst – gewaschen. Der Rückstand (VI) (21,0 g = 0,0345 M; 69%) wird mit 130 ml (0,5 M) $NaOCH_3$ bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden entacyliert. Mit Dowex 50 H^+ Ionenaustauscher wird der pH-Wert der Lösung auf 5–6 eingestellt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und zweimal mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Methanol-Fractionen werden einrotiert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 175–6 °C.

Ausbeute: 10,6 g (VI, R = H) (63,7%, berechnet auf Ausgangsprodukt IV und 92,3% berechnet auf VI (R = p-Chlorbenzoyl)).

Ausgehend von Verbindung IV (R = p-Chlorbenzoyl) (reine β -Form) ist die Ausbeute an Verbindung VI 22,5%, von einem α,β -Gemisch ausgehend wird dagegen eine Ausbeute von 35,7% (auf die Zuckerbindung III berechnet) erhalten.

Beispiel 3

1,07 g (2 mM) 5-Äthyl-(3',5'-di-p-chlorbenzoyl)-2'- β -desoxyuridin werden in 25 ml abs. Chloroform gelöst und auf einem 500 W Photostrahler mit 0,11 ml Brom in 5 ml Chloroform tropfenweise versetzt. Das entstehende HBr wird mit N_2 verblasen. Nach Zugabe des Broms werden 0,6 ml Triäthylamin zugesetzt und weitere 10 min erwärmt. Das Lösungsmittel wird einrotiert, Triäthylammoniumbromid gegebenenfalls vorher durch wässrige Extraktion entfernt, und der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,8 g = 66% 5-(2-Bromvinyl)-3',5'-di-p-chlorbenzoyl)-2'- β -desoxyuridin vom Schmelzpunkt 235 °C.

Die Schutzgruppen werden durch Methanololyse entfernt.

Schmelzpunkt: 170 °C.

Ausbeute: 0,4 g = 60% d.Th.

Beispiel 4

340 mg β -3',5'-Diacetyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin (1 mMol) werden in 100 ml CCl_4 gelöst und unter Rückfluss und Lichteinwirkung (Photolampe 250 Watt) mit 350 mg Brom innerhalb von 1–2 Stunden versetzt. Anschliessend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 20 ml Diisopropyläthylamin gelöst. Es wird 15 Minuten unter Rückfluss gekocht, anschliessend das 5-(E)-(2-Bromvinyl)- (3',5'-diacetyl)-2'- β -desoxyuridin isoliert (F = 164 °C, Nadeln aus Alkohol) oder sofort in der Reaktionslösung mit 50 ml ammoniakgesättigtem Methanol die Acetylgruppen abgespalten. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird der Rückstand chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 206 mg (= 62%) 5-(2-Bromvinyl)-2'-Desoxyuridin.

Schmelzpunkt: 162–163 °C.

Beispiel 5

In eine Lösung von 3,4 g 3',5'-Diacetyl-5-äthyl-2'-desoxyuridin (10 mMol) in 600 ml Tetrachlorkohlenstoff wird un-

660 486

ter Rückfluss, Rühren und Lichteinwirkung 1,1 ml Brom mit trockenem Stickstoff während 2–4 h durchgeblasen. Danach werden 10 ml Triäthylamin zugegeben und weitere 15 min erhitzt. Die Lösung wird filtriert, einrotiert und mit

6

100 ml ammoniakgesättigtem Methanol entacetyliert und an Kieselgel (Merck) mit Chloroform/Methanol (9/1) eluiert.

Ausbeute: 1,3 g.

Schmelzpunkt: 169 °C.