

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 127236

Int. Cl. C 07 d 51/32 Kl. 12p-7/01
C 07 d 55/10 12p-10/05

Patentsøknad nr. 77/70 Inngitt 9.1.1970
Løpedag -
Søknaden alment tilgjengelig fra 12.7.1971
Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 28.5.1973
Prioritet begjært fra: -

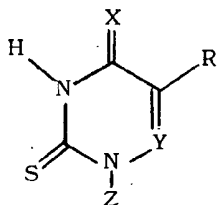
Schering Aktiengesellschaft, Berlin und Bergkamen,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen, Tyskland.

Oppfinnere: Helmut Vorbrüggen, Wilkestrasse 7, 1 Berlin 27 og
Peter Strehlke, Bismarckstrasse 79, 1 Berlin 72,
Tyskland.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av 2-thio-pyrimidin-nucleosider.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser av den generelle formel:



hvor X er oxygen eller NH,

Y er nitrogen eller CH,

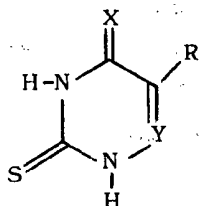
R er hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer, halogen, nitro, nitril, laverealkylamino, laverealkoxy eller $-(CH_2)_n-CO-A$ hvor n er 0, 1 eller 2, og A er alkoxy med 1 - 5 carbonatomer, amino eller lavere-

127236

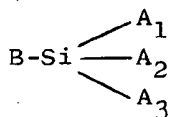
alkylamino, og

Z er en sukkerrest,

karakterisert ved at man av en forbindelse av den generelle formel:



hvor X, Y og R er som ovenfor angitt, med et silyleringsmiddel fremstiller den tilsvarende disilylforbindelse, idet der som silyleringsreagens kan anvendes forbindelser av den generelle formel:



hvor A_1 , A_2 og A_3 er laverealkyl, og B er en elektroforflyttende gruppe, som f.eks. halogen, acetamido eller trimethylsilylamino, eventuelt i nærvær av et tertiært amin, at disilylforbindelsen omsettes med et på vanlig vis beskyttet halogensukker i nærvær av sølvperklorat ved 0 - 60°C til det beskyttede N_1 -nucleosidet, og at beskyttelsesgruppene på i og for seg kjent vis avspaltes, idet en estergruppe på den heterocycliske 6-ring eventuelt omvandles til en amidgruppe.

Som sukkerrest Z kommer fortrinnsvis de av ribose, 2-desoxyribose eller glucose på tale.

Omsetningen av den heterocycliske disilylforbindelse med det beskyttede halogensukker utføres mellom 0° og 60°C, fortrinnsvis ved værelsetemperatur og fortrinnsvis i benzen eller toluen. Som oppløsningsmiddel for reaksjonen kommer dessuten kloroform, acetonitril, nitromethan, dioxan eller tetrahydrofuran på tale. Vanlige beskyttelsesgrupper for halogensukker er f.eks. benzoyl, toluyll og acetyl. Beskyttelsesgruppene kan avspaltes f.eks. med alkoholiske oppløsninger av ammoniakk eller alkoholater.

Forløpet av denne modifiserte Hilbert-Johnson-reaksjon med beskyttede halogensukker til N_1 -nucleosider er høyst overraskende

da der i litteraturen (J. Am. Chem. Soc. 79 (1957), 6446) ved analoge reaksjoner ikke er erholdt N-nucleosider, men bare O-glycosider.

Den nye fremgangsmåte gir i motsetning til de tidligere kjente fremgangsmåter ved fremstilling av slike forbindelser (Chem. Pharm. Bull. 9 (1961), 709, 10 (1962), 308; Biochem. Z (1968), 1427) de ønskede forbindelser i færre trinn og meget gode utbytter. Den nye fremgangsmåte åpner derfor en overraskende enkel vei til fremstilling av 2-thio-pyrimidin-nucleosider.

De ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser har cytotoksiske, antivirale, enzymhemmende såvel som antihyperthyroide virkninger.

Eksempel 1

6,4 g 2-thiouracil kokes med 130 ml hexamethyl-disilazan, 1,5 ml trimethylklorsilan og 50 ml dioxan i 16 timer under tilbake-løp. Etter avdestillering av alle bestanddeler som koker opptil 120°C/760 mm, destilleres residuet over et kulerør.

Kokepunkt 140°C/0,4 torr. Utbytte 13,8 g (kvantitativt) 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxypyrimidin.

6,8 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxypyrimidin oppløses i 80 ml absolutt benzen og tilsettes en oppløsning av 12,1 g 1-klor-2,3,5-tri-O-benzoylribofuranose i 80 ml absolutt benzen. Ved tilsetning av en oppløsning av 5,2 g sølvperklorat i 100 ml benzen farves oppløsningen gul, og et hvitt bunnfall av sølvklorid felles.

Efter 1 times henstand ved værelsetemperatur i mørke ekstraheres blandingen med mettede oppløsninger av natriumhydrogencarbonat, natriumthiosulfat og koksalt, en gang med hver og inndampes så til tørrhet.

Utbytte 15 g rått 2-thiouridin-tribenzoat.

Efter utkokning av råproduktet med 2 x 300 ml hexan fjernes rester av det uomsatte sukker, og man får således 10,5 g (73,5% av det teoretiske) av det tynnskiaktsenhetlige, men ikke-krystallinske, produkt.

$[\alpha]_D^{20} = -28,4^\circ$ (c = 0,5 i kloroform).

3,5 g 2-thiouridin-tribenzoat oppløses i 250 ml methanol mettet med ammoniakk og hensettes over natten. Derpå inndampes i

127236

4

vakuum, residuet fordeles i vann/eddiksyreester, og vannfasen ekstraheres så seks ganger med ether. Etter inndampning av vannfasen får man 1,65 g rått 2-thiouridin (kvantitativt utbytte), som omkrystalliseres fra ethanol/vann.

Smeltepunkt 214 - 215°C.

$[\alpha]_D^{20} = +39,3^\circ$ (c = 0,5 i vann).

Eksempel 2

10 g 2-thiouracil-5-eddiksyreethylester, 100 ml hexamethyldisilazan og 1,5 ml trimethylklorsilan kokes under tilbakesløp i 2 timer. Opparbeidelsen skjer som i eksempel 1. 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-pyrimidin-5-eddiksyreethylesteren koker ved 170°C ved et trykk på 0,1 torr, utbytte 14,8 g (88% av det teoretiske).

5,38 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-pyrimidin-5-eddiksyre-ethylester og 7,22 g 1-klor-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribofuranose i 60 ml absolutt benzen tilsettes 3,11 g sølvperklorat i 30 ml absolutt benzen. Man rører i ytterligere 15 minutter ved værelsetemperatur og opparbeider som beskrevet i eksempel 1. Utbyttet utgjør 10,5 g. Fra acetone/cyclohexan krystalliserer 7,8 g (78% av det teoretiske) 2-thiouridin-5-eddiksyre-ethylester-tribenzoat. Smeltepunkt 118 - 120°C.

$[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ (c = 0,5 i kloroform).

3,3 g 2-thiouridin-5-eddiksyre-ethylester-tribenzoat oppløses i 250 ml absolutt methanol og henges over natten ved værelsetemperatur med 5,25 ml 1 M natriummethylatopløsning. Etter nøytralisasjon med "Dowex 50" (H⁺-formen) avdampes oppløsningsmidlet i vakuum, og residuet fordeles i eddiksyreester/vann. Vannfasen ekstraheres nok to ganger med eddiksyreester. Den vandige oppløsning behandles med kull, filtreres, inndampes, og residuet krystalliseres fra methanol/vann (4:1). Utbytte 1,18 g (74% av det teoretiske) 2-thiouridin-5-eddiksyre-methylester. Smeltepunkt 195 - 197°C,

$[\alpha]_D^{20} = +19,8^\circ$ (c = 0,5 i vann).

b) 500 mg 2-thiouridin-5-eddiksyre-ethylestertribenzoat oppløses i 40 ml konsentrert vandig ammoniakopløsning og omrøres i 16 timer ved 24°C. Oppløsningen inndampes, og residuet omkrystalliseres fra methanol. Man får 165 mg (68% av det teoretiske) 2-thio-

uridin-5-eddiksyreamid med smeltepunkt 217 - 218°C.

Eksempel 3

10 g 5-ethyl-2-thiouracil kokes med 100 ml hexamethyl-disilazan, og 2 ml trimethylklorsilan i 2 timer under tilbakeløp. Efter opparbeidelse som i eksempel 1, får man 17,5 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-ethylpyrimidin med smeltepunkt 120°C/0,01 torr.

4,7 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-ethylpyrimidin omrøres med 6 g 1-klor-3,5-di-O-p-toluy1-2-desoxy-ribofuranose og 3,7 g sølvperklorat i 100 ml benzen i 30 minutter ved værelsetemperatur. Efter opparbeidelse som i eksempel 1, fåes 7,1 g råprodukt (81% av det teoretiske).

Ved fraksjonert krystallisasjon fra eddiksyre-ethylester fåes β -anomerer med smeltepunkt 199 - 202°C,

$[\alpha]_D^{20} = -82,5^\circ$ (c = 0,5 i kloroform),

og α -anomerer (krystallisert fra aceton) med smeltepunkt 164 - 166°C,

$[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ (c = 0,5 i kloroform) av 2-thio-5-ethyl-2'-desoxyuridin-ditoluylat.

a) 450 mg av den rene β -anomer hensettes med 80 ml ammoniakkmettet methanol i 48 timer ved værelsetemperatur. Der inndampes, den gjenværende olje rystes med ether inntil nucleosidet er fullstendig krystallinsk, dekanteres, og produktet omkrystalliseres fra aceton/ether. Utbytte 180 mg (75% av det teoretiske). 2-thio-5-ethyl-2'-desoxyuridin smelter ved 187 - 188°C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ (c = 0,5 i MeOH).

b) 95 g 1-klor-3,5-di-O-p-toluy1-2-desoxy-ribofuranose suspenderes i 150 ml benzen og tilsettes en oppløsning av 70,5 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-ethylpyrimidin og 250 ml benzen og tilsettes så under avkjøling en oppløsning av 54 g sølvperklorat i 700 ml benzen. Der dannes straks et osteaktig bunnfall. Efter 30 minutter tilsettes 1 liter kloroform, sølvkloridet frasuges og filtratet nøytraliseres straks med mettet natriumhydrogencarbonat-oppløsning. Derpå rystes en gang med mettet natriumthiosulfatoppløsning og med koksaltoppløsning, og der inndampes. Den erholdte blanding av anomerene kokes med 1 liter eddiksyreester/aceton (1,5:1), der avkjøles, og 61,1 g ren β -anomer av 5-ethyl-2'-desoxyuridin-ditoluylat (smeltepunkt 196 - 198°C) frasuges. Der inndampes,

og prosessen gjentaes, hvorved man igjen får 6,8 g av β -anomerer. Totalutbyttet utgjør 56,5%. Fra lite aceton/ether krystalliseres så 30 g av α -anomerer.

Eksempel 4

5 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-ethyl-pyrimidin, fremstilt som i eksempel 3, oppvarmes med 5,72 g acetobromglucose og 3,8 g sølvperklorat i 150 ml toluen i 75 minutter ved 60°C og opparbeides så som i eksempel 1. Man får 6,1 g (85% av det teoretiske) tynnskiktsevenhetlig, men ikke-krystallinsk 2-thio-5-ethyl-1- β -D-tetraacetyl-glucopyranosyl-uracil. Etter forsåpning som i eksempel 1, får man i kvantitativt utbytte likeledes ikke-krystallinsk 2-thio-5-ethyl-1- β -D-glucopyranosyl-uracil.

Efter behandling med pyridin-benzoylchlorid får man krystallinsk 2-thio-5-ethyl-1- β -D-glucopyranosyl-uracil-tetrabenzoat i 80%-ig utbytte med smeltepunkt på 156 - 157°C.

$[\alpha]_D^{20} = +98,5^\circ$ (c = 0,5 i kloroform).

Eksempel 5

5,2 g 2-thio-6-azauracil, 100 ml hexamethyldisilazan og 1,5 ml trimethylklorsilan gir efter 1 times tilbakeløpskokning og opparbeidelse som i eksempel 1, i kvantitativt utbytte 3-trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-1,2,4-triazin med kokepunkt 120°C/0,1 torr.

11 g 3-trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-1,2,4-triazin, 20 g 1-klor-2,3,5-tri-O-benzoylribofuranose og 12 g sølvperklorat i 200 ml benzen omrøres over natten. Opparbeidelsen skjer som angitt i eksempel 1. Man får 18,5 g (78% av det teoretiske) krystallinsk 2-thio-5-azauridin-tribenzoat, som omkrystalliseres fra litt kloroform og ethanol og har et smeltepunkt på 173°C.

$[\alpha]_D^{20} = -35,5^\circ$ (c = 0,5 i kloroform).

12 g 2-thio-5-azauridin-tribenzoat forsåpes som angitt i eksempel 1, med 1,2 l ammoniakkmettet methanol. Man får 4,6 g (87% av det teoretiske) råprodukt. Efter omkrystallisasjon fra ethanol får man 3,7 g krystallinsk 2-thio-6-azauridin (70% av det teoretiske) med smeltepunkt 197,5°C,

$[\alpha]_D^{20} = -96,6^\circ$ (c = 0,5 i vann).

Eksempel 6

18 g 2-thiothymin kokes med 200 ml hexamethyldisilazan (HMD) og 10 ml trimethylklorsilan i 20 timer under tilbakeløp. Under normaltrykk avdestilleres så hovedmengden av HMD, derpå fjernes de siste rester av HMD ved 100°C/15 torr, og residuet destilleres i kulerør ved 120°C/0,02 torr. Man får 34,6 g (95,5% av det teoretiske) 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-methyl-pyrimidin (2).

Til en blanding av 34,6 g (2) i 250 ml benzen og 42,2 g 1- α -klor-3,5-di-O-p-toluy1-2-desoxyribofuranose (3) i 250 ml benzen (løses ikke fullstendig) tilsettes på en gang under isavkjøling 22,6 g sølvperklorat oppløst i 350 ml benzen, hvorved den til og begynne med blakke oppløsning blir klar. Etter ca. 10 minutter begynner utskillelsen av sølvklorid. Etter 1 times omrøring i mørke tilsettes oppløsningen til mettet natriumhydrogencarbonatoppløsning og rystes til nøytralisasjon. Uten å avvente faseskillelsen tilsettes ca. 200 ml mettet natriumthiosulfatoppløsning, der rystes igjen, og fasene skilles. Den organiske fase rystes med mettet natriumkloridoppløsning, tørres og inndampes. Det allerede krystallinske råprodukt oppløses i en blanding av 350 ml methanol og 150 ml aceton og oppbevares over natten i kjøleskap. De utskilte krystaller (11,6 g, 22%) smelter ved 197 - 201°C og er nesten ren β -anomer av 2-thiothymidin-ditoluy1at (4). Morluten inndampes og oppløses i ca. 250 ml methanol og 50 ml eddiksyreester. Ved langsom avkjøling utskilles 15,5 g (29%) krystaller av α -anomereren med smeltepunkt 182 - 184°C.

Analyse: α -anomereren:

Ber. C 63,1 H 5,26 N 5,66 S 6,47

Funn. C 63,0 H 5,33 N 5,67 S 6,73

$[\alpha]_D^{20} = +2,8^\circ$ (c = 0,5, kloroform)

β -anomereren:

Funn. C 62,9 H 5,34 N 5,80 S 6,71

$[\alpha]_D^{20} = -96,8^\circ$ (c = 0,5, kloroform).

Den rene α -, hhv. β -anomer hensettes med 175 ganger mengden med ammoniakkmettet methanol i 2 dager ved værelsetemperatur, inndampes så i vakuum, dekanteres to ganger med ether, og det oljeaktige residuum krystalliseres. Man får 62% utbytte av α -2-thiothymidin med smeltepunkt 152 - 153°C ($[\alpha]_D^{20} = 51,5^\circ$,

127236

8

$c = 0,58$, methanol) og β -anomer i et utbytte på 82% (smeltepunkt $182 - 183^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16^{\circ}$, $c = 0,5$, methanol).

Eksempel 7

I en av 7,55 g natrium og 205 ml ethanol friskt fremstilt natriumethylatopløsning oppløses 24,9 g thiourea. I løpet av 40 minutter tilsettes 40 g ethoxymethylenmalodinitril (holdt flytende ved svak oppvarming), og der kokes så i 6 timer under tilbake-løp. Derefter tilsettes 575 ml vann, oppløsningen syres med 60 ml iseddik og kokes i 5 minutter. De utfalte krystaller avsuges efter avkjøling av oppløsningen. Man får 57 g (98%) 2-thio-5-cyanocytosin (7). Forbindelsen er gulfarvet og kan omkrystalliseres fra dimethylformamid/vann.

10 g (7) finmales i morter og kokes med 500 ml dioxan/hexamethyl-disilazan (1:1) og 1 g ammoniumsulfat i 24 timer under tilbake-løp. Man får en olje (13,5 g, 70%) som krystalliserer lett og er 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilylamino-5-cyanopyrimidin (8).

En oppløsning av 15,2 g (8) og 24,7 g 1-klor-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribofuranose (9) i 300 ml benzen tilsettes 10,7 g sølvperklorat oppløst i 100 ml benzen ved værelsetemperatur. Man får et tykt bunnfall som omrøres i ytterligere 2 timer, der tilsettes 200 ml eddiksyreester og opparbeides på vanlig måte. Man får 30,2 g rått 2-thio-5-cyanocytidin-tribenzoat (10). Produktet oppløses i litt methylenklorid og felles med meget ether. Der felles 20 g amorft materiale som omkrystalliseres fra aceton/cyclohexan. Krystallene smelter ved $141 - 144^{\circ}\text{C}$, $([\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50,7^{\circ})$.

3 g (10) oppløses i 90 ml methanol og spaltes med 7,5 ml 1 M natriumethylatopløsning. Reaksjonsblandingen hensettes i 3 timer ved værelsetemperatur, inndampes ved 30°C til halvt volum og hen-settes over natten i kjøleskap. Der utskilles 1,12 g krystaller med smeltepunkt $192 - 195^{\circ}\text{C}$.

Analyse: 2-thio-5-cyanocytidin ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$):

Ber.: C 41,8 H 5,06 N 17,7 S 10,1

Funn.: C 42,2 H 5,50 N 17,4 S 9,85

Eksempel 8

En blanding av 206 g methoxyeddiksyre-methylester og 222 g maursyre-ethylester tildryppes i løpet av 8 timer til den isavkjølte suspensjon av 120 g natriumhydrid i olje (50%-ig). Reaksjonsbland-

ingen oppbevares over natten i kjøleskap, derpå tilsettes 1 liter isvann, der ekstraheres med ether, og vannfasen syres under sterk avkjøling med fortynnet svovelsyre (1:1). Produktet ekstraheres med ether, etherfasen vaskes med kaliumhydrogencarbonatoppløsning, tørres, inndampes og residuet fraksjoneres. Man får 66,4 g formylmethoxyeddiksyreester.

40 g formyl-methoxyeddiksyre-ethylester og 42 g kaliumcarbonat tilsettes til en varm oppløsning av 23,2 g thiourea i 34 ml vann. Etter 2 timers omrøring tilsettes 200 ml vann. Blandingen bringes på pH 3 med konsentrert saltsyre, og det utfelte bunnfall frasuges. Man får 32 g (74%) 5-methoxy-2-thiouracil, som efter omkrystallisasjon fra vann smeltet ved 270°C under spaltning.

7 g 5-methoxy-2-thiouracil, 70 ml hexamethyldisilazan og 2 ml trimethylklorsilan kokes i 20 timer under tilbakeløp. Ved normaltrykk avdestilleres så alt lettkokende (inntil 125°C). Residuet befries ved vannstrålevakuum ved 100°C vannbadtemperatur for lettkokende rester og destilleres så ved 0,05 torr og 140°C i kulerør. Man får 13,2 g krystallinsk 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-methoxy-pyrimidin med smeltepunkt 64 - 65°C.

13 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-methoxy-pyrimidin i 50 ml benzen, 20 g 1-klor-2,3,5-tribenzoyl-ribofuranose i 50 ml benzen og 9 g sølvperklorat i 150 ml benzen omrøres i 2 timer ved værelsetemperatur. Oppløsningen er først klar og grønlig, senere gul-lig. Etter ca. 5 minutter begynner utskillelsen av sølvklorid. Man tilsetter 300 ml eddiksyreester, ryster nøytral med kaliumhydrogencarbonat, tilsetter så mettet natriumthiosulfatoppløsning og ryster igjen. En emulsjon som dannes, skilles ved filtrering over kiselgur. Den organiske fase rystes to ganger med koksaltoppløsning, tørres, kokes med kull og inndampes. Man får 22 g av en nesten farveløs olje. Denne oppløses i 20 ml kloroform og tilsettes 150 ml hexan. Denne prosess gjentaes med det utfelte materiale, og man får 19 g (73%) 5-methoxy-2-thiouridin-tribenzoat som farveløs harpiks, som ifølge tynnskiktskromatogram (elueringsmiddel ether) er praktisk talt enhetlig.

2,6 g av det oljeaktige 5-methoxy-2-thiouridin-tribenzoat omrøres med 100 ml ammoniakkmettet methanol over natten. Man inndamper i vakuum, ryster residuet med eddiksyreester, hvorved 5-methoxy-2-thiouridin krystalliserer. Man filtrerer og får således 800 mg

krystaller. Fra eddiksyreesteren utskilles ved henstand over natten ytterligere 100 mg krystaller. Totalutbyttet utgjør 92%. Etter omkrystallisasjon fra ethanol smelter materialet ved 221 - 222°C.

Analyse: (C₁₀H₁₄N₂O₆S)

Ber.: C 41,4 H 4,82 N 9,65 S 11,0

Funn.: C 41,3 H 4,99 N 9,68 S 11,5

$[\alpha]_D^{20} = +18,2$ (c = 0,5 i H₂O)

Eksempel 9

20 g 2-thio-5-methyl-6-azauracil kokes med 200 ml hexamethyldisilan og 10 ml trimethylklorsilan i 2 timer under tilbakeløp. Etter opparbeidelse analogt med eksempel 6 får man 38,7 g (97%) 3-trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-6-methyl-1,2,4-triazin (18) som en intenst gul olje med kokepunkt 160°C/0,02 torr.

28,7 g (18), 50 g 1-klor-2,3,5-tri-O-benzoylribofuranose og 20,7 g sølvperklorat omsettes i 400 ml benzen. Etter 30 minutters reaksjonstid hensettes oppløsningen over natten (+4°C) og opparbeides analogt med eksempel 7. Man får 77 g råprodukt som tynnskiktskromatografisk i systemet kloroform/10% isopropanol er nesten enhetlig, og etter 1 ukes henstand uten oppløsningsmiddel krystalliserer delvis. Man triturerer med benzen og får 8,8 g farveløse krystaller av 2-thio-5-methyl-6-azauridin-tribenzoat (1), som etter omkrystallisasjon fra benzen/methanol smelter ved 151 - 154°C.

20 g av det oljeaktige tribenzoat (19) omrøres med 600 ml ammoniakkmettet methanol over natten ved værelsetemperatur. Den mørkebrune oppløsning inndampes og fordeles i ether/vann. Et utfelt sort, smøraktig produkt oppløses i metylenklorid/methanol og tilsettes meget ether og vann. Vannfasen inndampes og ekstraheres nok to ganger med ether og eddiksyreester og inndampes så. Man får 7,5 g (80%) av et gult produkt. Fra ethanol utvinnes så 0,8 g amorft materiale, derpå krystalliserer 1,5 g 2-thio-5-methyl-6-azauridin (16%), som ved omkrystallisasjon fra methanol smelter ved 218 - 220°C.

Analyse:

Ber.: C 39,3 H 4,73 N 15,3 S 11,6

Funn.: C 39,7 H 4,99 N 14,9 S 11,2

$[\alpha]_D^{20} = -84,2^0$ (c = 0,5 i methanol).

Eksempel 10

30,6 g oxaleddiksyre-ethylester-thiosemicarbazon suspenderes i 500 ml ethanol og tilsettes to ekvivalenter 1 n ethanolisk kaliumhydroxyd. Etter 5 minutter ved værelsetemperatur innstilles pH på ca. 3 med konsentrert saltsyre, og oppløsningen inndampes. Residuet kokes med eddiksyreester og filtreres varm. Derpå avdampes eddiksyreesteren, og residuet omkrystalliseres fra vann. Man får 20 g (80%) 6-aza-2-thiouracil-5-eddiksyre-ethylester (20) med smeltepunkt $186 - 188^{\circ}\text{C}$.

10 g (20) kokes med 100 ml hexamethyldisilan og 1 ml trimethylklorsilan i 1 time under tilbakeløp. Etter opparbeidelse får man 12,9 g (77%) 3-trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-1,2,4-triazin-6-eddiksyre-ethylester (21) som en farveløs olje med kokepunkt $140^{\circ}\text{C}/0,01$ torr.

19,1 g (21), 23 g 1-klor-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribofuranose og 14,5 g sølvperklorat omsettes i 400 ml benzen (reaksjonstid 1 time). Etter opparbeidelse som i eksempel 7, får man 32 g 2-thio-6-azauridin-5-eddiksyre-ethylester-tribenzoat (22) som råprodukt, som ifølge tynnskiktskromatografi er praktisk talt enhetlig, men ikke kan fåes krystallinsk. Utbyttet er kvantitativt.

21 g (22) henses med 1 liter 0,1 m natriummethylat i methanol i 24 timer. Derpå nøytraliserer man med fortynnet methanolisk svovelsyre, frafiltrerer natriumsulfatet og inndamper, og fordeler residuet i vann/ether. Vannfasen ekstraheres nok to ganger med ether og inndampes så i vakuum. Råproduktet oppløses i 50 ml vann, filtreres over 30 g "Dowex 50" (H^{+}) (eluers med 250 ml vann), den brune oppløsning avfarves med kull og inndampes. Forbindelsen omkrystalliseres først fra acetonitril, og derpå fra ethanol. Man får 4 g (38%) 2-thio-6-azauridin-5-eddiksyre-methylester med smeltepunkt $127 - 129^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 11

9,95 g 5-carbethoxy-2-thiocytosin og 10,8 g (13,4 ml) trimethylklorsilan i 50 ml benzen tilsettes 13,9 ml triethylamin dråpevis. Der omrøres ved værelsetemperatur i 21 timer, triethylaminhydrokloridet frasuges under utelukkelse av fuktighet på en nutsch, og etter avdampning av benzenet i vakuum destilleres 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilyloxy-5-carbethoxy-pyrimidinet (kokepunkt $140^{\circ}\text{C}/0,8$ torr, utbytte 8,1 g (47%)).

11 g av produktet i 90 ml benzen, 16 g 1-klør-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribofuranose i 130 ml benzen og 7 g sølvperklorat i 150 ml benzen bringes sammen og omrøres i 30 minutter ved værelsetemperatur. Man opparbeider som i eksempel 1, og får 27 g oljeaktig råprodukt som ved kromatografi på den 30-dobbelte mengde kiselgur (elueringsmiddel ether) fåes ren. Utbyttet av krystallinsk 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-ribofuranosyl)-5-carbethoxy-2-thiocytosin utgjør 13% av det teoretiske (smeltepunkt 153 - 155°C).

Analyse: ($C_{33}H_{29}H_3O_9S$):

Ber.: C 61,5 H 4,51 N 6,53 S 4,97

Funn.: C 61,1 H 4,70 N 6,21 S 5,10

300 mg av tribenzoatet i 30 ml ethanol tilsettes 1,5 ml 1 m natriumethylatopløsning og henses over natten. Derpå nøytraliseres med "Dowex 50" (H^+ -form), der inndampes, og residuet fordeles i vann/ether, vannfasen inndampes, og residuet krystalliseres fra ethanol. Man får 35 mg (23%) krystallinsk 5-carbethoxy-2-thiocytidin som ikke smelter under 200°C, men spaltes fra ca. 170°C.

Eksempel 12

7,35 g acetobromglucose, 8,1 g 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilylamino-5-carbethoxypyrimidin og 4,9 g sølvperklorat omrøres i 200 ml benzen først ved værelsetemperatur over natten og så ved 60°C i 1 time. Etter opparbeidelse analogt med eksempel 1 får man 9 g (75%) råprodukt. Råproduktet kromatograferes på silicagel (20 ganger mengden). Med ether/pentan/triethylamin (78:20:2) elueres 2,7 g 1-(β -D-tetraacetylglucopyranosyl)-5-carbethoxy-2-thiocytosin. Etter omkrystallisasjon fra ether/pentan (3:1) smelter forbindelsen ved 139 - 141°C.

Analyse: ($C_{21}H_{27}N_3O_{11}S$):

Ber.: C 47,7 H 5,11 N 7,95 S 6,06

Funn.: C 47,7 H 5,33 N 8,10 S 6,08

1,8 g av det krystallinske tribenzoat henses med 200 ml ammoniakkmettet methanol i 4,5 timer ved værelsetemperatur. Opparbeidelsen skjer på vanlig måte. Man får 600 mg krystallinsk 1-(β -D-glucopyranosyl)-5-carbethoxy-2-thiocytosin (fra methanol/ether) (49% av det teoretiske, smeltepunkt 118 - 120°C under sterk spaltning). Ifølge NMR-spektret foreligger ethylesteren.

Eksempel 13

14,7 g acetobromglucose oppløses i 300 ml absolutt benzen. Etter tilsetning av 13,2 g 3-trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-1,2,4-triazin oppløst i 48,3 ml absolutt benzen, tilsettes 8,3 g sølvperklorat i 100 ml benzen, og der omrøres i 3 timer ved værelsetemperatur. Der opparbeides som i eksempel 1. Fra ethanol krystalliserer 1- β -D-glucopyranosyl-2-thio-6-azauracil-2',3',4',6'-tetra-O-acetat som farveløse nåler i et utbytte av 12,5 g (68% av det teoretiske, smeltepunkt 225°C).

Forsåpning av 5 g av tetraacetatet analogt med eksempel 2, gir i 85%-ig utbytte (2,7 g) 1-(β -D-glucopyranosyl)-2-thio-6-azauracilet med smeltepunkt 246 - 250°C under spaltning.

Eksempel 14

1,5 g 1-klor-2,3,4-tri-O-acetyl-ribopyranose oppløses i 70 ml absolutt benzen. Etter tilsetning av 1,7 g 3-trimethylsilylthio-5-trimethylsilyloxy-1,2,4-triazin i 6,04 ml absolutt benzen tilsettes 1,07 g sølvperklorat i 15 ml benzen ved værelsetemperatur. Etter en times omrøring ved værelsetemperatur opparbeides analogt med eksempel 1. Etter kullbehandling blir 1,35 g 1- β -D-ribopyranosyl-2-thio-6-azauracil-2',3',4'-tri-O-acetat tilbake som en amorf forbindelse som er enhetlig ifølge tynnskiktskromatografi.

620 ml av det oljeaktige triacetat hensettes med 100 ml 0,05 M natriummethylatoppløsning i methanol i 3 timer ved værelsetemperatur. Man nøytraliserer med en ionebytter (H^+ -form), inndamper, oppløser residuet i vann og filtrerer oppløsningen over en ionebyttesøyle (H^+ -form 1 x 10 cm). Etter inndampning av eluatet får man 300 ml 1-(β -D-ribopyranosyl)-2-thio-6-azauracil, med smeltepunkt 239 - 241°C (fra methanol).

Eksempel 15

50 mmol (6,36 g) 2-thiocytosin kokes i en blanding av 100 ml hexamethyldisilazan, 60 ml dioxan og 1 ml trimethylklorsilan i 96 timer ved 150°C badtemperatur. Overskudd av blanding avdestilleres ved normaltrykk (kokepunkt inntil 128°C). Residuet destilleres i kulerør ved 160°C luftbad og 0,01 torr. Destillatet er en lysegul seigtflytende olje.

Utbytte: 12,4 g (91%) 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilylamino-pyrimidin.

45,5 mmol (12,4 g) 2-trimethylsilylthio-4-trimethylsilylamino-pyrimidin oppløses i 200 ml absolutt benzen og tilsettes en oppløsning av 55 mmol (26,46 g) 2',3',5'-tribenzoyl-ribofuranosylklorid i 120 ml benzen. Til den dannede grønnlig-blå oppløsning tilsettes 45,5 mmol (9,44 g) sølvperklorat. Oppløsningen farves straks gul, og der utfelles et farveløst fnøkket materiale. Suspensjonen omrøres i 18 timer ved 24°C, fortynnes så med kloroform og tilsettes 5 ml ethanol. Etter tilsetning av mettet natriumhydrogencarbonat-oppløsning (inntil pH ca. 8) tilsettes natriumthiosulfat inntil der dannes to klare faser. Den organiske fase fraskilles, og vannfasen ekstraheres flere ganger med kloroform. De forenede organiske faser tørres over natriumsulfat og inndampes. Residuet (30,68 g) kromatograferes på aluminiumoxyd (aktivitetstrinn II nøytral), og der fåes 19,8 g farveløs sirup som krystalliserer fra methanol.

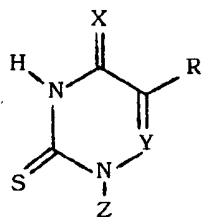
Utbytte: 18,2 g (70%) 2-thiocytidintribenzoat. Smeltepunkt 193 - 195°C.

10 mmol (5,71 g) 2-thiocytidintribenzoat oppløses i 200 ml methanolisk ammoniakk, hensettes i 48 timer ved 24°C og inndampes. Residuet oppløses i vann og ekstraheres flere ganger med ether og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra ethanol.

Utbytte: 2,12 g (82%) 2-thiocytidin med smeltepunkt 208 - 209°C. Man fikk også 2,07 g (80%) 2-thiocytidin ved forsåpning av 10 mmol (5,71 g) 2-thiocytidintribenzoat med 1,05 ml 1 M natrium-methylatoppløsning i 50 ml absolutt methanol.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser av den generelle formel:



I

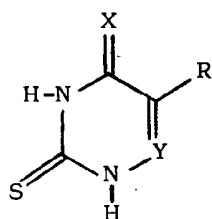
hvor X er oxygen eller NH,

Y er nitrogen eller CH,

R er hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer, halogen, nitro, nitril, laverealkylamino eller laverealkoxy eller $-(CH_2)_n-CO-A$ hvor n er 0, 1 eller 2, og A er alkoxy med 1 - 5 carbonatomer, amino eller laverealkylamino, og

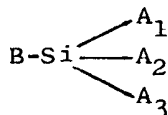
Z er en sukkerrest,

karakterisert ved at man av en forbindelse av den generelle formel:



II

hvor X, Y og R er som ovenfor angitt, fremstiller den tilsvarende disilylforbindelse med et silyleringsreagens, idet der som silyleringsreagens kan anvendes forbindelser av den generelle formel:



III

hvor A_1 , A_2 og A_3 er laverealkyl, og B er en elektroforflyttende gruppe, som f.eks. halogen, acetamido eller trimethylsilylamino, eventuelt i nærvær av et tertiært amin, og at disilylforbindelsen omsettes med et på vanlig vis beskyttet halogensukker i nærvær av

127236

16

sølvperklorat ved 0 - 60°C til det beskyttede N₁-nucleosidet, og at beskyttelsesgruppene avspaltes fra den erholdte forbindelse på i og for seg kjent vis, idet en estergruppe på den heterocycliske 6-ring eventuelt overføres til en amidgruppe.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1489919

U.S. patent nr. 3352849

Chem. Pharm. Bull. 10, 308 (1962), Biochem. 7, 1427 (1968),

Chem. Ber. 101, 1095 (1968)