

EINE EINFACHE SYNTHESE VON 5-AZAPYRIMIDIN-NUCLEOSIDEN *)

H. Vorbrüggen und U. Niedballa

Experimentelle Forschung Pharma der Schering AG

1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172

(Received in Germany 20 July 1970; received in UK for publication 31 July 1970)

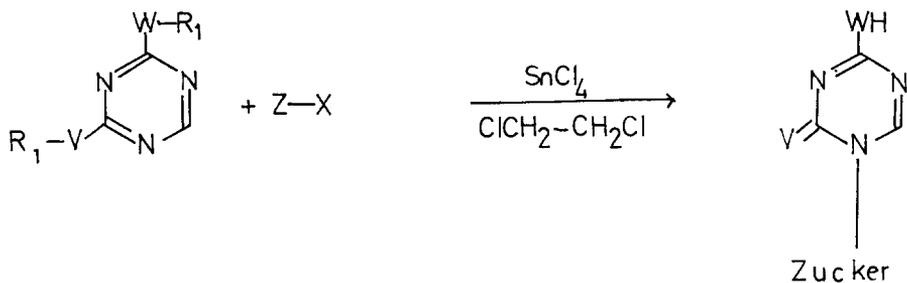
Die cancerostatischen 5-Azapyrimidin-nucleoside wurden 1964 erstmals von A. Piskala und F. Sorm ⁽¹⁾ über eine komplizierte vielstufige Synthese dargestellt. L.J. Hanka und Mitarbeiter ⁽²⁾ isolierten 1966 5-Azacytidin als Antibiotikum aus *Streptoverticillium ladakanus*.

Eine kürzlich von M.W. Winkley und R.K. Robins ⁽³⁾ veröffentlichte Silyl-Hilbert-Johnson-Synthese ⁽⁴⁾ von 5-Azacytidinen, die nur geringe Ausbeuten ergab, veranlaßt uns, über die Anwendung unserer Friedel-Crafts-katalysierten Hilbert-Johnson-Reaktion ⁽⁵⁾ auf die Synthese von 5-Azapyrimidin-nucleosiden sowie ihrer neuen 2-Thioanaloga zu berichten. Wir erhielten bei der Umsetzung der Bissilylverbindungen mit den in der Tabelle beschriebenen Zuckerderivaten in Gegenwart von SnCl_4 in 1,2-Dichloräthan oder Acetonitril die 5-Azapyrimidin-nucleoside in meist guten Ausbeuten, sodaß diese Verbindungen erstmals in beliebiger Menge zugänglich werden.

Das neue 2-Thio-5-azacytosin wurde durch Kondensation von Guanylthioharnstoff mit Triäthylorthoformiat in N,N-Dimethylformamid bei 150° erhalten und mit Hexamethyldisilazan und wenig Trimethylchlorsilan in Pyridin in die kristalline und stabile N,S-Bissilylverbindung überführt.

Bei der Reaktion der Bissilylverbindungen der 5-Azacytosine (V=O) mit 3,5-Ditoluyl-2-desoxy-ribofuranosylchlorid wurde ein kristallines α/β -Anomerengemisch in 77% Gesamtausbeute isoliert, aus dem durch Kristallisation 42% des bereits beschriebenen reinen β -Anomeren (6) erhalten wurde. Beim Schwefelanalogen (V=S) konnte bis jetzt nur das kristalline α -Anomere isoliert werden.

Während die Verseifung der geschützten 5-Azapyrimidin-nucleoside zu freien Nucleosiden bekannt ist (1) und mit methanolischem Ammoniak glatt verläuft, sind bis jetzt alle Versuche, freie 2-Thio-5-azanucleoside herzustellen, gescheitert.



R ₁	V	#	Zuckerkomponente	X	Kat. (a)	t h	T	Ausb. % (b)	Fp. (°C)	[α] _D (°) (e)
Si(CH ₃) ₃	O	NH	2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranose	-OAc	1,45	2	22	70	186-87	-33,1
Si(CH ₃) ₃	O	NH	2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose	-OAc	1,45	3	22	55	210-12	+10,6
Si(CH ₃) ₃	O	NH	2,3,4-Tri-O-acetyl-D-ribofuranosyl	-OAc	1,45	2	22	52	128-36 (d)	+30,6
Si(CH ₃) ₃	O	NH	2-Desoxy-3,5-di-O-p-toluyld-D-ribofuranose	Cl	0,72	2	22	42 (c)	196	-23,7
Si(CH ₃) ₃	S	NH	2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranose	-OAc	2,8	0,5	10	81	201-03	-24,2
Si(CH ₃) ₃	S	NH	2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose	-OAc	2,74	0,5	10	59	246-47	+20,8
Si(CH ₃) ₃	S	NH	2,3,4-Tri-O-acetyl-D-ribofuranose	-OAc	2,74	1	10	52	237-39	+72,0

(a) mMol SnCl₄/mMol Zuckerkomponente, Lösungsmittel: V=O 1,2-Dichloräthan
V=S Acetonitril

(b) Ausbeute an isolierten β-Anomeren

(c) Gesamtausbeute 77%

(d) als Solvat aus Äthanol

(e) c=1 in CHCl₃

Referenzen

- (*) Nucleosidsynthesen, 4. Mitteilung. 3. Mitteilung:
U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 82, 449 (1970)
- (1) A. Piskala und F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*
29, 2060 (1964)
- (2) L.J. Hanka, J.S. Evans, D.J. Mason und A. Dietz,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 619, (1967)
- (3) M.W. Winkley und R.K. Robins, *J. Org. Chem.*
35, 491 (1970)
- (4) T. Nishimura, B. Shimizu und I. Iwai, *Chem. pharmac. Bull.*
(Japan) 11, 1470 (1963); E. Wittenburg, *Z. Chem.* 4, 303 (1964)
- (5) U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.*
82, 449 (1970)
- (6) J. Pliml und F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*
29, 2576 (1964)