

PATENTCHRIFT 147 775

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 29 Absatz 1 des Patentgesetzes

				Int. Cl. ³	
(11)	147 775	(45)	22.04.81	3(51)	C 07 H 19/08
(21)	WP C 07 h / 191 394	(22)	20.02.76		
(31)	PV 1055-76	(32)	19.02.76	(33)	CS

(71) siehe (72)

(72) Cech, Dieter, Dr.rer.nat. Dipl.-Chem., DD; Holy, Antonin, Dr. Dipl.-Chem., CS

(73) siehe (72)

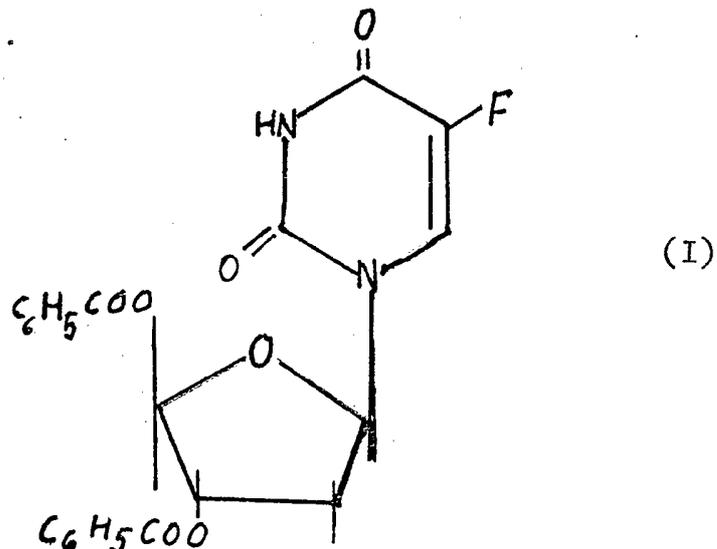
(74) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, Büro für Neuerer- und Patentwesen, 1086 Berlin, Unter den Linden 6, Postfach 1297

(54) Herstellungsverfahren von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridin

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridin in der Formel I. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxyuridin der Formel II in Lösung von Chloroform oder Essigsäure mit gesättigter Fluorlösung in Essigsäure oder Chloroform bei Raumtemperatur versetzt und nach Erhitzen des gewonnenen Produktes zum Sieden mit Triäthylamin aus Äthanol oder Methanol kristallisiert. - Formel I und II -

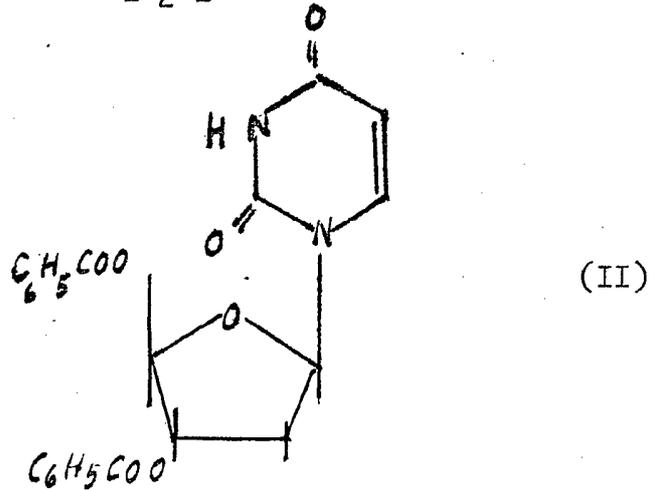
Herstellungsverfahren von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridin

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridin der Formel I.

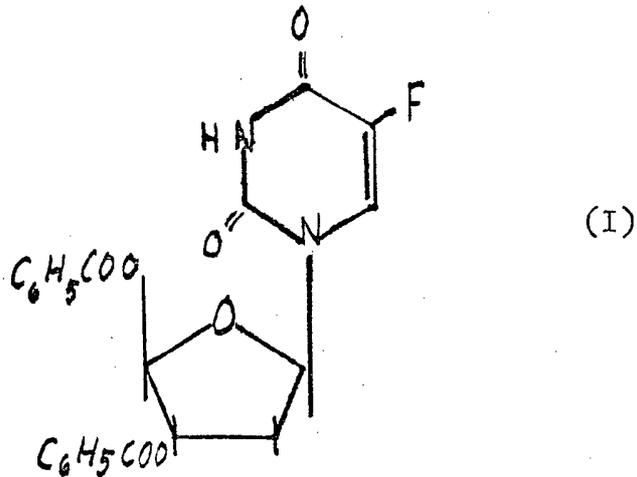


Diese Verbindung wird bisher durch Benzoylierung von 2'-Desoxy-5-fluoruridin oder durch Reduktion von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-2'-halogen-5-fluoruridin hergestellt (A.Holy, D.Cech, Colect. Czech. Chem. Commun 39, 3157 (1974)).

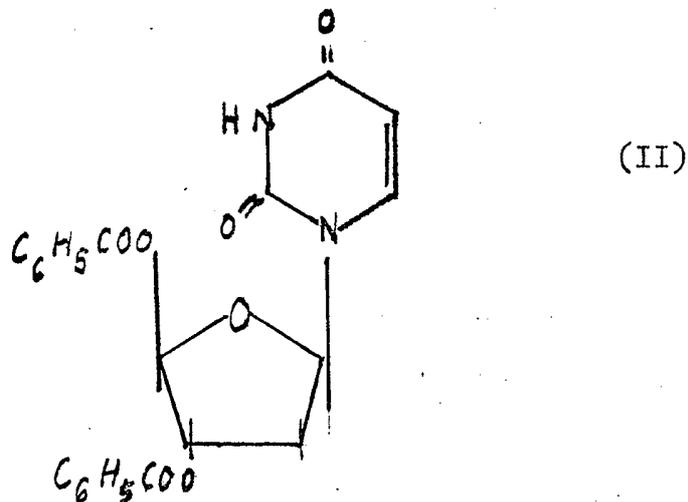
Die diesbezügliche Erfindung ergänzt mögliche Synthesen dieser Verbindung, und zwar durch direkte Fluorierung von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxyuridin der Formel II.



Die Verbindung der Formel II wird durch Benzoylierung des natürlichen 2'-Desoxyuridins oder durch Reduktion von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-2'-halogenuridin gewonnen. (A.Holy, Collect. Czech.Chem.Comm. 37, 4072(1972)). Das Herstellungsverfahren von 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridin der Formel I



wird nach der Erfindung dadurch gekennzeichnet, daß man 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-uridin der Formel II



in Lösung von Chloroform oder Essigsäure mit gesättigter Lösung des Fluors in Essigsäure oder Chloroform bei Raumtemperatur versetzt und nach Erhitzen des gewonnenen Produktes zum Sieden mit Triäthylamin aus Äthanol oder Methanol kristallisiert.

Oben angeführtes Herstellungsverfahren ist leicht in großem Ausmaß durchführbar. Zum Unterschied von üblichen Methoden wird in die Lösung des Ausgangsstoffes nicht direkt Fluor eingeführt, sondern seine vorher vorbereitete gesättigte Lösung in dem entsprechenden Lösungsmittel, vorteilhaft in Essigsäure oder in Chloroform, wird zur Lösung der reagierenden Verbindung zugegeben. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß man die Fluormenge genau dosieren kann (sein Gehalt in Lösung wird jodometrisch bestimmt) und nicht seinen Überschuß verwendet, und ferner, daß man ohne Gefahr in gläsernen Apparaturen arbeiten kann. Bei Einhaltung der Versuchsbedingungen entstehen auch keine Nebenprodukte im wesentlichen Ausmaß.

Der Vorteil des nach dieser Erfindung gewonnenen 3', 5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridins liegt darin, daß es durch Methanolyse und zwar unter üblichen Bedingungen in 2'-Desoxy-5-fluoruridin überführt werden kann, welches durch seine bacteriostatische und virostatistische Wirksamkeit bei einigen Krebserkrankungen verwendet wird.

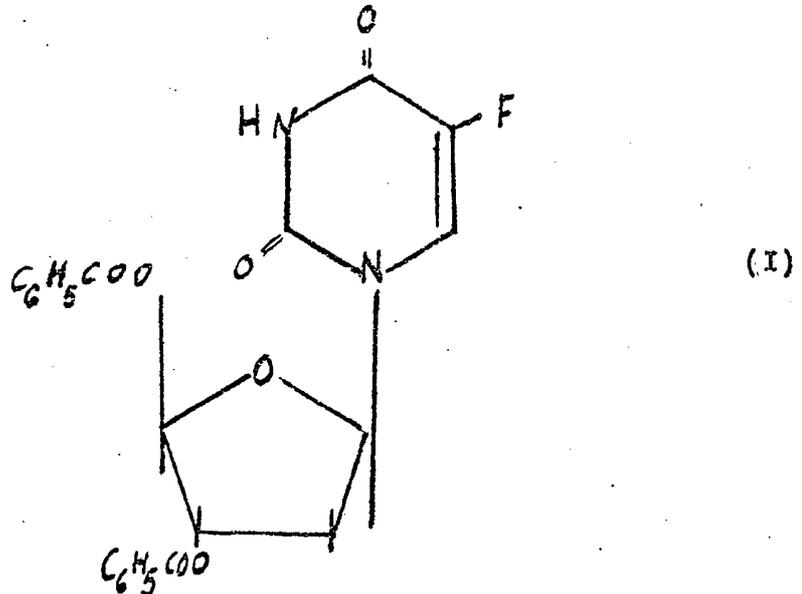
Der Vorteil des nach der Erfindung gewonnenen Zwischenproduktes besteht weiterhin, daß seine physikalischen Eigenschaften eine einfache Reinigung durch Kristallisation erlauben.

Im weiteren wird die Erfindung in dem Ausführungsbeispiel näher erklärt:

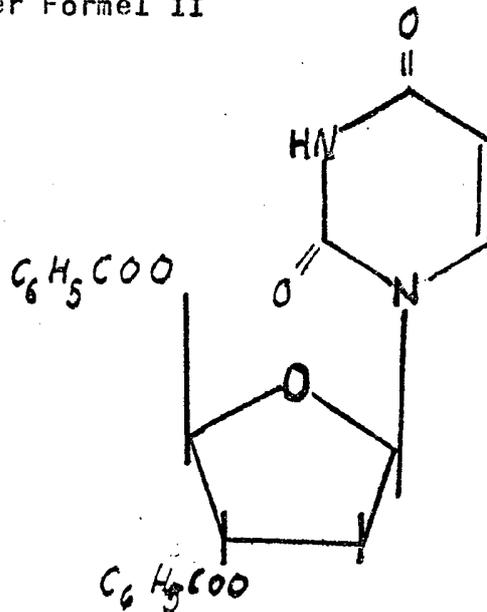
Zur Lösung von 1,3 g (3 MMol) 3', 5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxyuridin in 200 ml Essigsäure wird eine gesättigte Lösung von 114 mg (3 MMol) Fluor in Essigsäure zugegeben. Nach einer Stunde Stehen wird das Gemisch im Vakuum abgedampft und der Rest stufenweise mit Essigsäure und Toluol codestilliert. Der Rückstand wird mit 50 ml Triäthylamin 30 Minuten unter Rückfluß gekocht, das Gemisch wird im Vakuum abgedampft und der Rest mit Toluol im Vakuum codestilliert. Durch Kristallisation aus Athanol gewinnt man 1,1 g (82 %) 3', 5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridin, Schmp. > 250°C.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 3', 5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxy-5-fluoruridin der Formel I



dadurch gekennzeichnet, daß man 3', 5'-Di-O-benzoyl-2'-desoxyuridin der Formel II



in Lösung von Chloroform oder Essigsäure mit gesättigter Fluorlösung in Essigsäure oder Chloroform bei Raumtemperatur versetzt und nach Erhitzen des gewonnenen Produktes zum Sieden mit Triäthylamin aus Äthanol oder Methanol kristallisiert.