

***as*-Triazin-Derivate, die möglicherweise therapeutische
Wirkung besitzen, 15. Mitt.:**

Synthese von neuen „blockierten 5-substituierten 4-Thio-6-azauridinen“

Von

Carol Cristescu

Chemisch-Pharmazeutisches Forschungsinstitut, Bukarest, Rumänien

(Eingegangen am 11. Juni 1976;
in endgültiger Form am 25. Mai 1977)

as-Triazine Derivatives With Potential Therapeutic Action,
XV. Synthesis of New “Blocked 5-Substituted 4-Thio-6-azauridines”

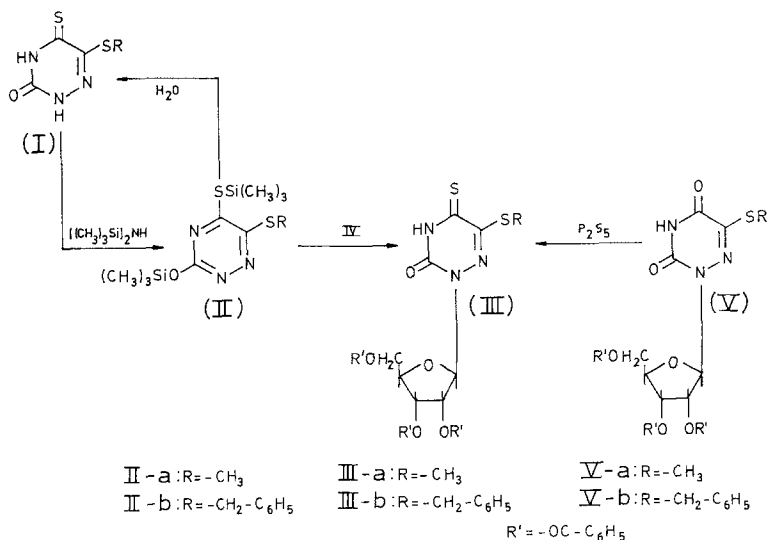
“5-Substituted 4-thio-6-azauracils” [I, 6-alkylthio-3,4-dihydro-5-thioxo-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ones] have been converted with hexamethyldisilazane in 3-trimethylsilyloxy-5-trimethylsilylthio-derivatives (II). These were condensed with 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-*D*-ribofuranose in the presence of anhydrous stannic chloride to afford the corresponding “1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)-4-thioxo-5-substituted -6-azauracil” (III).

In vorangegangenen Arbeiten^{1, 2} haben wir Nucleoside dargestellt, die sich von „5-substituierten 4-Thio-6-azauridinen“ ableiten und nicht in der Natur vorkommen.

Wir beschreiben in der vorliegenden Abhandlung die Synthese von neuen 6-Alkylthio-2-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)-5-thioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2*H*)-onen (III), die, wie ein Blick auf die Formel zeigt, ebenfalls als „4-Thio-6-azauridine“ aufgefaßt werden können.

Erhitzen von „5-substituierten 6-Azauracilen“^{3, 4} mit Hexamethyldisilazan in Anwesenheit von Trimethylchlorsilan ergab 6-Alkylthio-3-trimethylsilyloxy-5-trimethylsilylthio-1,2,4-triazine (II). Im IR-Spektrum der Silyl-Derivate II finden wir eine Bande bei 1080 cm⁻¹ (OSiMe₃), aber kein $\bar{\nu}$ (C=O) und $\bar{\nu}$ (C=S).

Die Kondensation von II mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranose⁵ (IV)* in absolutem 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur, in Anwesenheit von wasserfreiem Zinn(IV)-chlorid ergibt nur N-1-Glycosid (III) mit 80—84% Ausbeute. Die Dünnschichtchromatogramme zeigen, daß in der Reaktionsmischung keine O-Glycoside vorhanden sind. Die optimale Reaktionszeit war 6—8 Stunden.



Ein zweites bewährtes^{1,2} Verfahren betrifft die Reaktion der 6-Alkylthio-2-(2',3',5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazin-3,5-(2*H*,4*H*)-dione (V)¹ mit 0,5 Mol. P_2O_5 in Pyridin. Die übliche Aufarbeitung ergab 85—87% III-a, b. Die Identität der durch beide Methoden erhaltenen Verbindungen wurde durch Vergleiche des chromatographischen Verhaltens, des Infrarot- und des Ultraviolett-Spektrums nachgewiesen. In den IR-Spektren der Verbindungen III überdeckt die starke Absorption der Acylgruppen eine erhebliche Zahl von Schwingungen der heterocyclischen und der Phenyl-Reste. Die $\text{C}=\text{O}$ -Gruppen absorbieren im Bereich $1720 \pm 8 \text{ cm}^{-1}$. Die Banden der Acylgruppen, die an den Riboseresten gebunden sind, sind $1280, 1320 \text{ cm}^{-1} \bar{\nu} (\text{C.CO})$ und $1110, 1182 \text{ cm}^{-1} \bar{\nu} (\text{CO.O})$.

Die Konfiguration der blockierten 4-substituierten Nucleoside (III-a, b) am C-1-Kohlenstoffatom der Kohlenhydratgruppe wurde durch Vergleich mit dem Thionations-Produkt bekannter „5-substituierter -6-

* Ohne Formelbild.

Azauridine⁴¹ festgelegt. Beide Thioderivaten waren identisch und deshalb konnte den Verbindungen III-a und III-b die β -Konfiguration zugeschrieben werden. Diese Ergebnisse sind mit der allgemein angenommenen „trans-Regel“⁶⁻⁸ im Einklang, nach der eine Halogenose, die eine Acyloxy-Gruppe in Stellung 2 trägt, ein C-1—C-2-trans-Produkt ergibt; dabei ist die Anfangskonfiguration der Halogenose am C-1 belanglos.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden am Mikroheiztisch bestimmt und sind nicht korrigiert. Proben für Analysen und Spektralmessungen wurden bei 30°/0,1 Torr 8 Stdn. über P₂O₅ getrocknet. Die Papierchromatographie wurde aufsteigend auf Schleicher & Schüll-Papier 2043-b mgl durchgeführt. Lösungsmittelgemische: S₍₁₎ = 1-Butanol/Eisessig/Wasser (5 : 3 : 2); S₍₂₎ = 1-Butanol/Wasser (86 : 14); S₍₃₎ = 2-Propanol/Wasser/konz. NH₃ (14 : 4 : 1). Die Lage der Flecke wurde im UV-Licht, 254 nm, ermittelt. Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (Merck) durchgeführt. Lösungsmittelgemische: S₍₄₎ = Benzol/EtOH (9 : 1); S₍₅₎ = Benzol/Essigester (7 : 3). Eine vorbereitende Säulenchromatographie wurde in einer LKB 4218-Säule durchgeführt, eine Fließgeschwindigkeit von 2,5 cm/Min. wurde eingehalten. Die Fraktionen wurden in 10 Min.-Intervallen aufgefangen (Ultra-Rac Fraction Collector LKB 7000). Die optische Drehung wurde an einem automatischen Hilger—Watt Polarimeter gemessen, die UV-Spektren mit dem Unicam SP 1800-Spektralphotometer. Die IR-Spektren wurden auf dem Spektralphotometer UR 10 aufgenommen.

4,5-Dihydro-6-methylthio-5-thioxo-2-(2',3',5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazin-3(2H)-on (III a)

Methode 1: Eine Mischung von 4,5-Dihydro-6-methylthio-4-thioxo-1,2,4-triazin-3(2H)-on (**I a**)³ (10 mMol), Hexamethyldisilazan (15 ml) und Trimethylchlorsilan (1 ml) wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare rote Lösung entstanden ist. Der Überschuß des Hexamethyldisilazans wurde unter Vak. abgezogen, der ölige Rückstand, 6-Methylthio-3-trimethylsilyloxy-5-trimethylsilylthio-1,2,4-triazin (**II a**), wurde wegen seiner Empfindlichkeit auch gegen Luftfeuchtigkeit ohne Destillation verwendet.

3,1 g **II a** wurden in absol. 1,2-Dichlorethan (100 ml) gelöst und mit einer Lösung von 4,03 g (8 mMol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribofuranose in 100 ml 1,2-Dichlorethan 6 Stdn. bei Raumtemp. in Gegenwart von 1,56 g (6 mMol) wasserfreiem SnCl₄ gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Wasser behandelt, die org. Phase über Celite 535 filtriert, mit gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und auf einer Kieselgel-Säule (50 g) aufgetragen. Man eluiert mit Benzol und die einheitlichen Fraktionen [DC-Kieselgel, (S₆)], werden vereinigt und in Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert; 5 g (80%) **III a**, Schmp. aus MeOH 168—170°.

(α)_D²⁵: — 194° (*c* = 0,5, CHCl₃); *Rf*: 0,91 (S₁), 0,91 (S₂), 0,89 (S₃), 0,55 (S₄) und 0,48 (S₅).

UV (EtOH): λ_{\max} 230 nm (log ϵ 4,59); 328 nm (log ϵ 3,97).

IR (CHCl₃): 1710 cm⁻¹ ν (C=O); 1280, 1320 cm⁻¹ ν (C · CO) und 1098, 1182 cm⁻¹ ν (CO · O).

C₃₀H₂₅O₈N₃S₂. Ber. C 58,15, H 4,06, N 6,48, S 10,34.
Gef. C 58,00, H 4,10, N 6,52, S 10,40.

Methode 2: 6-Methylthio-2-(2',3',5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dion (**V a**)¹ (1,29 g, 2 mMol) wurde in 20 ml Pyridin (0,1—0,3% Wassergehalt) gelöst und 0,244 g P₂S₅ (11 mMol) bei 50° zugefügt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 3 Stdn. gerührt. Die klare Lösung wurde nach 10 stdg. Stehen bei Raumtemp. dekantiert. Nach Eindampfen in Vak. bei 40° wurde in CHCl₃ gelöst und mit Wasser, dann mit 0,2N-NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und in Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol auf eine Kieselgel-Säule (25 g) aufgetragen. Man eluiert mit Benzol, sammelt die Haupt-Fractionen, das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde von Methanol umkristallisiert, um 1,05 g (85%) von **III a** mit Schmp. 168—170° (Zers.) zu geben, identisch mit dem durch direkte Glykosidierung (Methode 1) gewonnenen Produkt. Misch-Schmp., IR- und UV-Spektrum, DC und Papierchromatographie der zwei Proben waren identisch.

6-Benzylthio-4,5-dihydro-5-thioxo-2-(2',3',5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazin-3(2H)-on (**III b**)

Methode 1: Ein Gemisch von 10 mMol 6-Benzylthio-4,5-dihydro-5-thioxo-1,2,4-triazin-3(2H)-on (**I b**)⁴, Hexamethyldisilazan (20 ml) und Trimethylchlorosilan (1 ml) wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß. Nach Abdestillieren des überschüssigen Hexamethyldisilazans in Vak. wurde der Rückstand (**II a**) in 200 ml absol. 1,2-Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranose (4,03 g, 8 mMol) und wasserfreies SnCl₄ (1,56 g, 6 mMol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 8 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, die Lösung mit Wasser (100 ml) behandelt und das Gemisch über eine Celite 535 Filterschicht abfiltriert; die Celite-Schicht wurde mit 1,2-Dichlorethan gewaschen. Die org. Phase wurde mit einer gesätt. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und auf einer Kieselgel-Säule (50 g) aufgetragen. Man eluiert mit Benzol; die einheitlichen Fractionen (DC-Kieselgel, S₆) wurden gesammelt und eingedampft. Das rohe Produkt wurde aus MeOH umkristallisiert; 5,85 g (84%) **III b**. Eine Analyseprobe hatte den Schmp. 160—162° (Zers.); (α)_D²⁵: —151° (c = 0,5, CHCl₃); Rf: 0,92 (S₁), 0,92 (S₂), 0,92 (S₃), 0,56 (S₄), 0,49 (S₅); UV (EtOH): λ_{\max} 230 nm (log ϵ 4,72), 326 nm (log ϵ 4,09); IR (CHCl₃): 1729 cm⁻¹ $\bar{\nu}$ (C=O), 1283, 1320 cm⁻¹ $\bar{\nu}$ (C · CO) und 1100, 1183 cm⁻¹ $\bar{\nu}$ (CO · O).

C₃₆H₂₉O₈N₃S₂. Ber. C 62,14, H 4,20, N 6,03, S 9,21.
Gef. C 62,00, H 4,40, N 6,00, S 9,23.

Methode 2: Behandlung von 1,35 g (2 mMol) von 6-Benzylthio-2-(2',3',5'-tri-O-benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dion (**V b**)¹ wie unter Methode 2 zur Darstellung von **III a** angeführt wurde, ergibt das blockierte Nucleosid **III b** in 87% Ausb.; Schmp. (aus MeOH) 160—162° (Zers.) ohne Depression im Gemisch mit dem, über Methode 1 bereiteten Produkt. Das IR- und UV-Spektrum, Dünnschichtchromatographie und Papierchromatographie der zwei Proben waren identisch.

Literatur

- ¹ 14. Mitt.: *C. Cristescu*, Rev. Roum. Chim. **20**, 1287 (1975).
- ² *U. Niedballa* und *H. Vorbruggen*, Angew. Chem. internat. Edit. **9**, 461 (1970).
- ³ *C. Cristescu* und *S. Sitaru*, Rev. Roum. Chim. **16**, 135 (1971).
- ⁴ *C. Cristescu*, Rev. Roum. Chim. **16**, 311 (1971).
- ⁵ *E. F. Recondo* und *R. Rinderknecht*, Helv. Chem. Acta **42**, 1171 (1959).
- ⁶ *R. B. Baker*, *J. P. Joseph*, *R. E. Schaub* und *J. H. Williams*, J. Org. Chem. **11**, 1786 (1954).
- ⁷ *R. B. Baker*, *J. P. Joseph* und *R. E. Schaub*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5905 (1953).
- ⁸ *R. B. Baker*, The Chemistry and Biology of Purine, Ciba Foundation Symposium, S. 120. Boston: Little, Brown and Co. 1957.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. Carol Cristescu
Chemisch-Pharmazeutisches
Forschungsinstitut
112 Vitanstr.
Bukarest 4
Rumänien