

Spezifische Synthese von Nucleosid-5'-carbonsäure-Derivaten mit Pyrimidinen als heterocyclische Base

Karl-Heinz Jung und Richard R. Schmidt*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 30. August 1979

Pyrimidinnucleosid-5'-carbonsäure-Derivate wurden durch Kondensation von Riburonsäure-glycosylhalogeniden mit heterocyclischen Basen nach verschiedenen Methoden hergestellt. Nach den Untersuchungen eignen sich als Ausgangskomponenten zur Synthese der β -Nucleoside am besten die benzoyl-geschützten Riburonsäure-glycosylhalogenide **3b** und **16b**. Die Verwendung von Silberperchlorat als Katalysator für die Kondensation ergab insgesamt die besten Ergebnisse bezüglich Stereoselektivität und Ausbeute. Die Methylester bzw. Ethylamide **8b**, **11b**, **18b**, **19b** und **20b** der Uridin-, Cytidin- und Thymidin-5'-carbonsäure wurden auf diese Weise stereospezifisch und mit guten Ausbeuten synthetisiert.

Stereospecific Synthesis of Nucleoside-5'-carboxylic Acid Derivatives with Pyrimidines as Heterocyclic Base

Pyrimidine nucleoside-5'-carboxylic acid derivatives were synthesized by condensation of riburonic acid glycosyl halides with heterocyclic bases via different methods. According to the investigations, the benzoyl-protected riburonic acid glycosyl halides **3b** and **16b** are valuable starting materials for the synthesis of β -nucleosides. Silver perchlorate proved to be the best catalyst in these condensation reactions with respect to stereoselectivity and yield. The methyl esters and the ethyl amides of uridine-, cytidine-, and thymidine-5'-carboxylic acid **8b**, **11b**, **18b**, **19b**, and **20b** were synthesized by this method stereospecifically and in good yield.

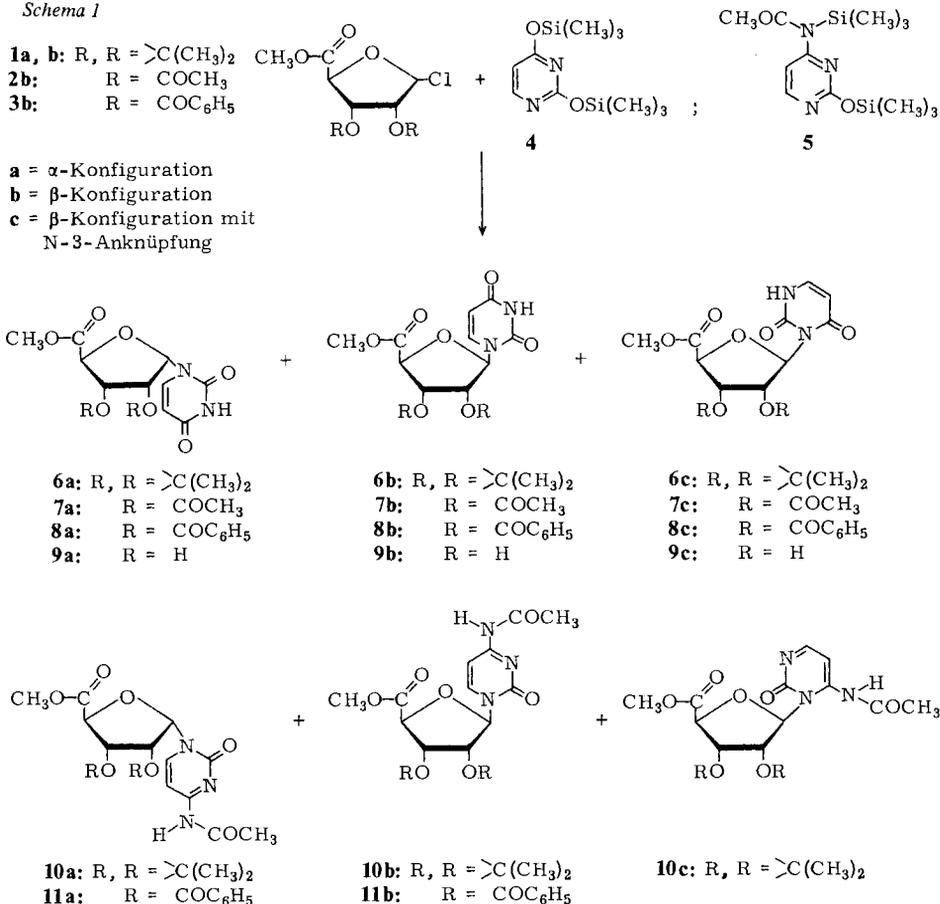
Nucleosid-5'-carbonsäure-Derivate besitzen große Bedeutung bei der Synthese von 5'-modifizierten Nucleosiden, die für biologische Untersuchungen eingesetzt werden¹⁻⁴). Außerdem kann die Carbonsäurefunktion als spezielle Schutzgruppe für die 5'-Hydroxymethylgruppe von Nucleosiden betrachtet werden⁵); sie bewirkt eine Reaktionsabstufung im übrigen Teil des Ribosegerüsts und ermöglicht damit die Durchführung von gezielten Reaktionen⁵⁻⁷). Einige *N*-alkylierte Nucleosid-5'-carbonsäureamide sind darüber hinaus physiologisch wirksam^{8,9}).

Synthesen von Nucleosid-5'-carbonsäuren wurden durch Oxidation der entsprechenden Nucleoside mit Luftsauerstoff am Platin-Katalysator^{10,11}) oder mit Übergangsmetalloxiden^{1,2}) durchgeführt. Mit diesem Verfahren wurden oft nur geringe Ausbeuten erzielt^{9,12-14}); die 5'-Hydroxymethylgruppe war häufig zu reaktionsträge gegenüber den Oxidationsmitteln, während der Heterocyclus in manchen Fällen vom Oxidationsmittel zerstört wurde. Aus diesen Gründen wurde jetzt die Synthese von β -Nucleosid-5'-carbonsäuren durch Kondensation von reaktiven Riburonsäurederivaten¹⁵⁻¹⁷) mit heterocyclischen Basen durchgeführt¹⁸). Bei *O*-Glycosidierungsreaktionen mit isopropyliden-geschützten Riburonsäure-glycosylhalogeniden wurde jedoch fast ausschließlich α -Glycosidbildung beobachtet, welche vermutlich auf eine Nachbargruppenbeteiligung der Carboxylgruppe zurückzuführen ist^{19,20}). Deshalb wurde versucht, bei der Synthese von Nucleosid-5'-carbonsäuren durch Variation der Kondensationsmethode und der Schutzgruppen eine hohe Selektivität bezüglich der β -Konfiguration zu erreichen.

A. Nucleosid-5'-carbonsäure-methylester (Schema 1)

Die Synthese von Pyrimidinnucleosiden wird überwiegend durch Kondensation von 1-Halogenzuckern oder peracylierten Zuckern mit den Trimethylsilylderivaten der heterocyclischen Basen mit verschiedenen Katalysatoren durchgeführt^{21,22}. Um den stereochemischen Verlauf der „Glycosidierungsreaktionen“ mit Riburonsäurederivaten zu untersuchen, wurden die mit verschiedenen Schutzgruppen versehenen Glycosylhalogenide **1b** – **3b**^{16,17} mit 2,4-Bis-*O*-(trimethylsilyl)uracil (**4**)²³ unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt (siehe Tab. 1).

Schema 1



Die Kondensationsreaktion wurde zunächst in der Schmelze ohne Katalysator durchgeführt (Versuche 1 – 3). Einen großen Einfluß auf das Isomerenverhältnis der gebildeten Nucleoside übt die Schutzgruppe in Position 2 der Glycosylhalogenide **1b** – **3b** aus. Ausgehend vom isopropyliden-geschützten Glycosylhalogenid **1b** (Versuch 1) wurde ausschließlich das α -Nucleosid **6a** erhalten, während mit wachsender Befähigung der Schutzgruppe zur Nachbargruppenbeteiligung erwartungsgemäß die Bildung der β -

Tab. 1. Reaktionsbedingungen, Isomerenanteile und Ausbeuten der durchgeführten Nucleosidsynthesen

Ver- such	Glycosyl- halogenid	Base	Kataly- sator	allg.-Ar- beitsvor- schrift ^{a)}	Molverhältnis Zucker: Base: Katalysator	Reaktions- bedingungen	α -Nucl.	β -Nucl.	N-3-Nucl.	Reaktionsprodukte proz. Isomerenanteile ^{b)} α -Nucl. β -Nucl. N-3-Nucl.	Gesamt- Ausb. ^{c)} (%)	
1	1b	4	-	A	1:1:2	Schmelze, 140°C, 3 h	6a	- ^{d)}	-	100	58	
2	2b	4	-	A	1:1:4	Schmelze, 110°C, 18 h	7a	7b	-	25	34 ^{e)}	
3	3b	4	-	A	1:1:3	Schmelze, 110°C, 6 h	8a	8b	-	10	53	
4	1b	4	AgClO ₄	B	1:1.2:1.2	Benzol, 25°C, 15 h	6a	6b	-	75	60	
5	2b	4	AgClO ₄	B	1:1.2:1.2	Benzol, 25°C, 18 h	7a	7b	-	20	35 ^{e)}	
6	3b	4	AgClO ₄	B	1:1.3:1.3	Benzol, 25°C, 18 h	-	8b	-	-	64	
7	1b	4	SnCl ₄	C	1:1.1:1.0	C1CH ₃ CH ₂ Cl, 60°C, 3 h	-	6c	-	-	100	
8	2b	4	SnCl ₄	C	1:1.2:2.0	C1CH ₃ CH ₂ Cl, 25°C, 20 h	- ^{d)}	7b	7c	- ^{d)}	50	39 ^{e)}
9	3b	4	SnCl ₄	C	1:1.3:1.3	C1CH ₃ CH ₂ Cl, 25°C, 21 h	-	8b	8c	-	70	67
10	1b	5	SnCl ₄	C	1:1.2:1.0	C1CH ₃ CH ₂ Cl, 60°C, 4 h	10a	10b	10c	10	75	15
11	3b	5	-	A	1:1:3	Schmelze, 110°C, 5 h	11a	11b	-	25	75	24
12	3b	5	AgClO ₄	B	1:1.3:1.3	Benzol, 25°C, 17 h	-	11b	-	-	100	71
13	3b	5	SnCl ₄	C	1:1.3:1.3	C1CH ₃ CH ₂ Cl, 25°C, 20 h	-	11b	-	-	100	82
14	16b	4	-	A	1:1:3	Schmelze, 110°C, 3 h	18a	18b	-	30	70	71
15	16b	4	AgClO ₄	B	1:1.3:1.3	Benzol, 25°C, 17 h	-	18b	-	-	100	68
16	16b	5	AgClO ₄	B	1:1.3:1.3	Benzol, 25°C, 17 h	-	19b	-	-	100	68
17	16b	17	AgClO ₄	B	1:1.3:1.3	Benzol, 25°C, 17 h	-	20b	-	-	100	75

a) Siehe experimenteller Teil.

b) Prozentuale Isomerenanteile der durch Säulenchromatographie getrennten Nucleoside, auf 5% gerundet.

c) Summe aller analysenrein isolierten Isomeren.

d) Im DC als Spur nachgewiesen, bei der Säulenchromatographie jedoch nicht isoliert.

e) Die Ausbeuten bei Reaktionen mit 2b sind deshalb relativ niedrig, weil 2b als Rohprodukt (Gehalt an 2b ca. 50%) eingesetzt wurde.

Nucleoside **7b** und **8b** gegenüber den α -Nucleosiden **7a** und **8a** stark begünstigt ist (Versuche 2 und 3). Die Durchführung der gleichen Kondensationsreaktionen in Benzol mit Silberperchlorat (Versuche 4–6) ergab bezüglich der Stereochemie im Prinzip das gleiche Resultat. In allen Fällen war jedoch der Anteil der gebildeten β -Nucleoside **6b–8b** etwas höher als bei den Reaktionen ohne Katalysator. Mit dem benzoylgeschützten Riburonsäurederivat **3b** konnte nach dieser Methode der Uridin-5'-carbonsäureester **8b** stereospezifisch und in guter Ausbeute hergestellt werden (Versuch 6).

Die Verwendung von Zinn(IV)-chlorid als Katalysator^{22,24)} (Versuche 7–9) lieferte ausschließlich β -Nucleoside. Allerdings besteht hier – wie auch in anderen Fällen beobachtet^{18b,25,26)} – zusätzlich das Problem der Regioselektivität bezüglich des Angriffs am Pyrimidinring. Mit dem isopropyliden-geschützten Glycosylhalogenid **1b** als Ausgangskomponente (Versuch 7) wurde ausschließlich das N-3-verknüpfte Nucleosid **6c** erhalten. Auch mit **2b** und **3b** (Versuche 8 und 9) entstehen die N-3-verknüpften Nucleoside **7c** und **8c** neben **7b** und **8b** in so großem Ausmaß, daß Zinn(IV)-chlorid als Katalysator zumindest für die Synthese von N-1-verknüpften Uridin-5'-carbonsäuren nicht geeignet erscheint.

Mit dem α -Glycosylhalogenid **1a** anstelle von **1b** als Ausgangskomponente wurde bei den Kondensationen mit Katalysator (vgl. Versuche 4 und 7) dasselbe Ergebnis erhalten¹⁵⁾. Offensichtlich reagieren **1a** und **1b** unter diesen Bedingungen mit **4** nach dem gleichen S_N1 -artigen Mechanismus. Bei der unkatalysierten Reaktion zwischen **1a** und **4** in der Schmelze (vgl. Versuch 1), welche eher nach einem S_N2 -Mechanismus abläuft, wurden **6a** und **6b** im Verhältnis 40:60 gebildet; dabei wurde während der Reaktion eine teilweise Isomerisierung von **1a** zu **1b** beobachtet¹⁵⁾. Die Verwendung von 1,2,3-Tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranuronsäure-methylester¹⁶⁾ anstelle des Glycosylhalogenids **2b** bei der Kondensation mit Zinn(IV)-chlorid ergab die gleichen Reaktionsprodukte (vgl. Versuch 8)¹⁵⁾.

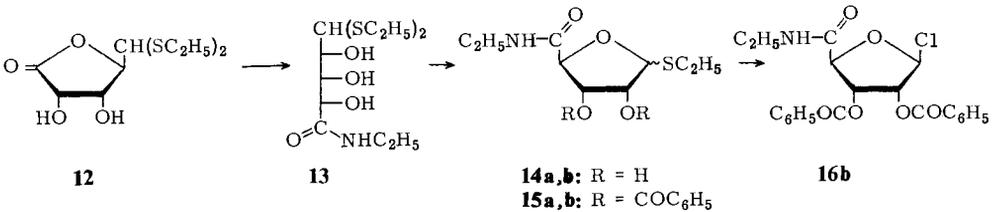
Die ungeschützten Nucleosid-5'-carbonsäureester **9a**, **9b** und **9c** wurden aus **6a**, **6b** und **6c** durch säurekatalysierte Hydrolyse der Isopropylidengruppe in wäßrigem Methanol hergestellt. Der Uridin-5'-carbonsäureester **9b**²⁷⁾ konnte auch aus dem entsprechenden acetyl-geschützten Derivat **7b** durch säurekatalysierte Umsetzung erhalten werden. Dies war ausgehend vom benzoyl-geschützten Nucleosid **8b** nicht möglich; die Abspaltung der Benzoylgruppen mit Natriummethylat führte ebenfalls zu **9b**.

Zur Herstellung von Cytosinnucleosiden wurde 4-*N*-Acetyl-2,4-bis-*O,N*-(trimethylsilyl)cytosin (**5**)²⁸⁾ mit den Glycosylhalogeniden **1b** und **3b** umgesetzt. Bei der Kondensation von **1b** und **5** mit Zinn(IV)-chlorid als Katalysator (Versuch 10) wurde neben dem α -Nucleosid **10a** und dem N-3-verknüpften Nucleosid **10c** zum großen Teil das gewünschte β -Nucleosid **10b** gebildet. Die Selektivität und Ausbeute bezüglich **10b** ist jedoch nicht befriedigend. Mit dem benzoyl-geschützten Glycosylhalogenid **3b** wurde bei der Kondensation in der Schmelze (Versuch 11) ein Isomerenverhältnis der Nucleoside **11a** und **11b** von 25:75 erhalten. Die stereospezifische Synthese des Cytidin-5'-carbonsäureesters **11b** gelang nicht nur mit Silberperchlorat (Versuch 12), sondern auch mit Zinn(IV)-chlorid (Versuch 13) als Katalysator. Beim silylierten 4-*N*-Acetylcytosin ist im Vergleich zum Uracil der Angriff am N-3 durch den sterischen und elektronischen Einfluß des Substituenten in Position 4 des Pyrimidinrings offensichtlich weniger begünstigt.

B. Nucleosid-5'-carbonsäure-ethylamide (Schema 2 und 3)

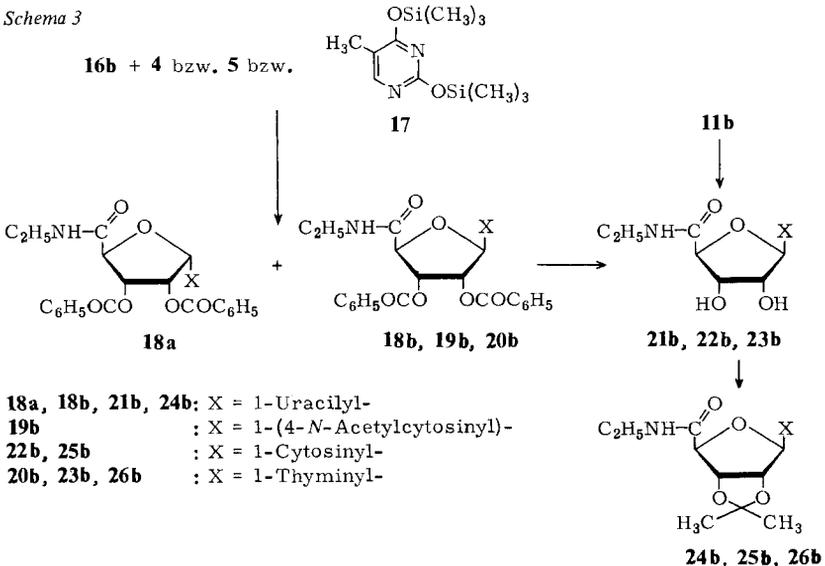
Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Kondensationsreaktionen (Kap. A) wurden pharmakologisch interessante^{8,9)} Nucleosid-5'-carbonsäure-ethylamide durch Kondensation von Riburonsäure-ethylamiden mit verschiedenen heterocyclischen Basen synthetisiert. Das erforderliche Glycosylhalogenid **16b** des benzoyl-geschützten Riburonsäure-ethylamids wurde ausgehend vom D-Riburono-5,2-lactondiethylthioacetal (**12**)¹⁷⁾ hergestellt. Nach Ringöffnung des Lactons mit Ethylamin zu **13** wurde mit Quecksilber(II)-chlorid/Quecksilberoxid der Furanosering zu **14a,b** geschlossen. Dabei wurde neben einer geringen Menge des β -Anomeren hauptsächlich das α -Anomere gebildet. Durch Einführung der Benzoylschutzgruppen wurde das Thiofuranosid **15a,b** erhalten, aus welchem mit Chlor quantitativ das β -Glycosylhalogenid **16b** hergestellt werden konnte.

Schema 2



Aufgrund der Ergebnisse bei der Synthese von Nucleosid-5'-carbonsäure-estern (Kap. A) wurde ausschließlich das benzoyl-geschützte Glycosylhalogenid **16b** als Zuckerkomponente für die Nucleosidsynthese verwendet (Tab. 1). Bei der Kondensation mit **4** ohne Katalysator (Versuch 14) entstanden die α - und β -Nucleoside **18a** und

Schema 3



18b im Verhältnis 30: 70. Mit Silberperchlorat als Katalysator (Versuch 15) wurde ausschließlich das Uridin-5'-carbonsäure-ethylamid **18b** erhalten. Nach derselben Methode wurden mit **5** und mit 2,4-Bis-*O*-(trimethylsilyl)thymidin (**17**)²⁸⁾ das Cytidin- bzw. Thymidin-5'-carbonsäure-ethylamid **19b** und **20b** stereospezifisch mit guten Ausbeuten hergestellt (Versuche 16 und 17). Die Methode der Wahl zur Herstellung von Nucleosid-5'-carbonsäure-Derivaten mit Pyrimidinen als heterocyclischer Base ist zweifellos die Kondensation von benzoyl-geschützten Glycosylhalogeniden und silylierten Heterocyclen mit Silberperchlorat als Katalysator.

Die Abspaltung der Benzoylschutzgruppen wurde bei **18b**, **19b** und **20b** mit Ammoniak in Methanol durchgeführt; bei **19b** wurde gleichzeitig die *N*-Acetylgruppe abgespalten. Auf diese Weise wurden bequem die ungeschützten Nucleosid-5'-carbonsäure-ethylamide **21b**, **22b** und **23b** erhalten. **22b** wurde außerdem durch Umsetzung des Nucleosid-5'-carbonsäureesters **11b** mit Ethylamin hergestellt. Zur Konstitutionsaufklärung (Kap. C) wurden **21b**, **22b** und **23b** nach dem Verfahren von *Hampton*²⁹⁾ in ihre Isopropylidenderivate **24b**, **25b** und **26b** übergeführt.

C. Konstitutionsaufklärung

Die Konstitution der Nucleosid-5'-carbonsäure-Derivate wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie (Tab. 2) aufgeklärt. Die Konfiguration am C-1' kann nur eindeutig bestimmt werden, wenn durch einen ankondensierten Fünfring die Beweglichkeit des Ribosegerüsts eingeschränkt ist. In diesem Fall wurde für β -Nucleoside eine sehr kleine Kopplungskonstante $J_{1',2'}$ (≤ 0.7 Hz) gefunden, während für α -Nucleoside $J_{1',2'} \geq 3.5$ Hz gemessen wurde^{30,31)}. Den isopropyliden-geschützten Nucleosid-5'-carbonsäuremethylestern **6b**, **6c**, **10b** und **10c** kann mit der Kopplungskonstante $J_{1',2'} < 0.5$ Hz die β -Konfiguration sicher zugeordnet werden. Mit den übrigen Kopplungskonstanten ($J_{2',3'} = 6$ Hz, $J_{3',4'} = 0.5 - 2$ Hz) kann auch die Konformation der Nucleoside aufgeklärt werden. Der Vergleich mit den aus den Dihedralwinkeln aller Furanosekonformationen abgeschätzten Kopplungskonstanten³²⁾ zeigt, daß die isopropyliden-geschützten Nucleoside in den Konformationen³³⁾ E_O , 1T_O und E^I vorliegen. Die Konstitution der N-3-verknüpften Nucleoside **6c**, **7c** und **8c** wurde aus der Aufspaltung von 6-H bzw. 1-H durch die Kopplung $J_{1,6} = 6$ Hz ermittelt.

Die Bestimmung der Konfiguration am C-1' der acetyl- und benzoyl-geschützten Nucleoside **7a - c** und **8a - c** wurde nach Abspaltung der Schutzgruppen durch Identifizierung mit den aus den Isopropylidenderivaten **6a - c** erhaltenen Nucleosiden **9a - c** durchgeführt. Die β -Konfiguration von **11b** wurde durch direkte Überführung mit Ethylamin in **22b** nachgewiesen.

Da bei der Synthese von Nucleosid-5'-carbonsäure-ethylamiden keine Kondensationsreaktionen mit Isopropylidenderivaten durchgeführt wurden, mußten aus den benzoyl-geschützten Nucleosiden **18b**, **19b** und **20b** die entsprechenden isopropyliden-geschützten Nucleoside **24b**, **25b** und **26b** hergestellt werden. Die Kopplungskonstanten von **24b**, **25b** und **26b** ($J_{1',2'} < 0.5$ Hz, $J_{2',3'} = 6$ Hz, $J_{3',4'} = 0.5 - 1.5$ Hz) stimmen mit den entsprechenden Werten von **6b** und **10b** überein und beweisen die β -Konfiguration der hergestellten Nucleosid-5'-carbonsäure-ethylamide.

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der hergestellten Verbindungen^{a)}

Nr.	L. b)	Freq. [MHz]	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	$J_{1,2'}$	$J_{2,3'}$	$J_{3,4'}$	Sonstige
6a	A	100	6.24	4.88	5.00	4.77	3.5	6	<0.5	1.33, 1.48 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 3.81 (s, 3H, OCH ₃); 5.70 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz); 7.51 (d, 1H, 6-H); 10.08 (s, 1H, 3-H)
6b	A	100	5.57	5.16	5.35	4.69	<0.5	6	1.5	1.36, 1.54 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 3.71 (s, 3H, OCH ₃); 5.72 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 7.37 (d, 1H, 6-H); 9.65 (s, 1H, 3-H)
6c	B	60	6.41	5.12	5.32	4.66	<0.5	6	0.5	1.31, 1.47 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 3.60 (s, 3H, OCH ₃); 5.61 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 7.48 (dd, 1H, 6-H, $J_{1,6} = 6$ Hz); 11.38 (d, 1H, 1-H)
7a	A	100	6.13	5.34	5.48	4.89	3	2	2.5	2.09, 2.13 (2s, 6H, COCH ₃); 3.82 (s, 3H, OCH ₃); 5.77 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.38 (d, 1H, 6-H); 9.70 (s, 1H, 3-H)
7b	A	100	6.25	5.34	5.54	4.62	7	5	2	2.06, 2.18 (2s, 6H, COCH ₃); 3.83 (s, 3H, OCH ₃); 6.34 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 8.08 (d, 1H, 6-H); 9.82 (s, 1H, 3-H)
7c	A	100	6.46	5.73	6.01	4.55	2	7	6.5	2.10 (s, 6H, COCH ₃); 3.75 (s, 3H, OCH ₃); 5.61 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.11 (dd, 1H, 6-H, $J_{1,6} = 6$ Hz); 9.58 (d, 1H, 1-H)
8a	A	80	6.78	5.90-6.10 (m, 2H) ^{o)}	5.05	5.05	5	- ^{o)}	2	3.74 (s, 3H, OCH ₃); 5.70 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.20-8.00 (m, 1H, COC ₆ H ₅ + 6-H); 9.41 (s, 1H, 3-H)
8b	A	80	6.66	5.70	5.96	4.98	7	5	2	3.74 (s, 3H, OCH ₃); 5.88 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.20-8.10 (m, 10H, COC ₆ H ₅); 8.20 (d, 1H, 6-H); 9.75 (s, 1H, 3-H)
8c	A	80	6.77	6.15	6.46	4.91	2	7	6.5	3.80 (s, 3H, OCH ₃); 5.70 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 7.20-8.10 (m, 11H, COC ₆ H ₅ + 6-H); 9.77 (d, 1H, 1-H, $J_{1,6} = 5.5$ Hz)
9a	B	80	6.19	4.10-4.40 (m, 2H) ^{o)}	4.56	4.56	4.5	- ^{o)}	4.5	3.72 (s, 3H, OCH ₃); 5.50-5.75 (m, 3H, OH + 5-H); 5.57 ^{d)} (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.70 (d, 1H, 6-H); 11.24 (s, 1H, 3-H)
9b	B	80	5.96	4.08 ^{d)} 4.21 ^{d)}	4.40	4.40	6	4.5 ^{d)}	2.5	3.73 (s, 3H, OCH ₃); 5.45-5.85 (m, 3H, OH + 5-H); 5.75 ^{d)} (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.97 (d, 1H, 6-H); 11.32 (s, 1H, 3-H)
9c	B	60	6.15	4.40-4.80 (m, 2H) ^{o)}	4.22	4.22	2	- ^{o)}	5	3.65 (s, 3H, OCH ₃); 4.80-5.70 (m, 2H, OH); 5.58 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 7.43 (mc, 1H, 6-H); 11.10 (mc, 1H, 1-H)
10a	A	60	6.39	5.09	5.13	4.91	-	6	<0.5	1.31, 1.43 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 2.35 (s, 3H, COCH ₃); 3.87 (s, 3H, OCH ₃); 7.59 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 8.03 (d, 1H, 6-H); 10.76 (s, 1H, NH)
10b	A	60	5.77	5.28	5.54	4.83	<0.5	6	2	1.40, 1.58 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 2.31 (s, 3H, COCH ₃); 3.81 (s, 3H, OCH ₃); 7.75 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 8.07 (d, 1H, 6-H); 10.46 (s, 1H, NH)
10c	A	100	6.85	5.10	5.38	4.66	<0.5	6	2	1.36, 1.55 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 2.20 (s, 3H, COCH ₃); 3.71 (s, 3H, OCH ₃); 6.05 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.08 (d, 1H, 6-H); 9.80 (s, 1H, NH)

Tab. 2 (Fortsetzung)

Nr.	L. ^{b)}	Freq. [MHz]	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	Sonstige
11a	A	80	6.80	6.16	5.99	5.06	5	5	4	2.16 (s, 3H, COCH ₃); 3.87 (s, 3H, OCH ₃); 7.15-7.90 (m, 11H, COC ₆ H ₅ + 5-H); 8.07 (d, 1H, 6-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 10.17 (s, 1H, NH)
11b	A	80	6.70	5.74	5.94	4.92	6	5	3	2.14 (s, 3H, COCH ₃); 3.89 (s, 3H, OCH ₃); 7.15-8.10 (m, 11H, COC ₆ H ₅ + 5-H); 8.61 (d, 1H, 6-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 10.12 (s, 1H, NH)
13	B	80	3.80	—	4.20 (m, 4H) ^{e)}		-	-	-	1.01 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 1.18 (t, 6H, SCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 2.59, 2.63 (2q, 4H, SCH ₂ CH ₃); 3.10 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 4.90 (d, 2H, OH, $J = 4$ Hz); 5.52 (d, 1H, OH, $J = 5.5$ Hz); 7.46 (t, 1H, NH)
14a	B	80	5.42	4.04 (mc, 3H) ^{e)}			4	-	-	1.02 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 1.22 (t, 3H, SCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 2.60 (q, 2H, SCH ₂ CH ₃); 3.12 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 4.95-5.15 (m, 2H, OH); 7.86 (t, 1H, NH)
15a	A	80	5.94	5.62	5.90	4.86	6	6	3.5	1.17 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 1.29 (t, 3H, SCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 2.72 (q, 2H, SCH ₂ CH ₃); 3.36 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 6.70 (t, 1H, NH); 7.15-8.20 (m, 10H, COC ₆ H ₅)
16b	A	80	6.34	5.95	6.21	4.99	<0.5	5	7	1.16 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7$ Hz); 3.36 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 6.79 (t, 1H, NH); 7.20-8.15 (m, 10H, COC ₆ H ₅)
18a	A	80	6.74	5.90-6.20	5.02		4.5	-	-	1.16 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 3.35 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 5.66 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 7.10-8.00 (m, 12H, COC ₆ H ₅ + 6-H + NH); 9.70 (s, 1H, 3-H)
18b	A	80	6.30-6.50	5.70-5.95	4.74		-	-	2.5	1.20 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 3.38 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 5.70-5.95 (m, 3H, 5-H + 2'-H + 3'-H); 6.81 (t, 1H, NH); 7.20-8.10 (m, 10H, COC ₆ H ₅); 8.17 (d, 1H, 6-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 9.38 (s, 1H, 3-H)
19b	A	80	6.45-6.60	5.75-5.95	4.81		-	-	1	1.18 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 3.36 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 7.15-8.15 (m, 12H, COC ₆ H ₅ + 5-H + NH); 8.53 (d, 1H, 6-H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz); 10.71 (s, 1H, NH)
20b	B	80	6.30-6.50	5.80-6.10	4.83		-	-	1.5	1.10 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7.5$ Hz); 1.86 (s, 3H, CH ₃); 2.23 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 7.30-8.20 (m, 11H, COC ₆ H ₅ + 6-H); 8.40 (t, 1H, NH); 11.45 (s, 1H, 3-H)
21b	B	90	5.91	4.18 ^{d)}	3.98 ^{d)}	4.24	6	4.5 ^{d)}	2.5	1.04 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃ , $J = 7$ Hz); 3.12 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₃); 4.40-4.60 (m, 2H, OH); 5.60 (d, 1H, 5-H, $J_{5,6} = 8$ Hz); 8.20-8.40 (m, 2H, 6-H + NH); 11.31 (s, 1H, 3-H)

Tab. 2 (Fortsetzung)

Nr. L. ^{b)}	Freq. [MHz]	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	J _{1,2'}	J _{2,3'}	J _{3,4'}	Sonstige
22b	90	5.73	3.80 (m, 3H) ^{e)}	3.80— 4.17 ^{d)}	4.30 4.01 ^{d)}	4	4.5 ^{d)}	4.5 ^{d)}	1.04 (t, 3H, NCH ₂ CH ₂ , J = 7 Hz); 3.14 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₂); 5.30—5.50 (m, 2H, OH); 5.75 (d, 1H, 5-H, J _{5,6} = 7.5 Hz); 7.21 (s, 2H, NH ₂); 8.11 (d, 1H, 6-H); 8.50 (t, 1H, NH)
23b	90	5.86	4.21 ^{d)}	4.01 ^{d)}	4.23	6.5	4.5 ^{d)}	2.5	1.04 (t, 3H, NCH ₂ CH ₂ , J = 7 Hz); 1.78 (d, 3H, CH ₃ , J = 1 Hz); 3.12 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₂); 5.40—5.55 (m, 2H, OH); 8.09 (d, 1H, 6-H, J = 1 Hz); 8.28 (t, 1H, NH); 11.32 (s, 1H, 3-H)
24b	80	5.88	5.09	5.09	4.40	<0.5	6	0.5	0.97 (t, 3H, NCH ₂ CH ₂ , J = 7.5 Hz); 1.31, 1.48 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 3.07 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₂); 5.61 (d, 1H, 5-H, J _{5,6} = 8 Hz); 7.65—7.90 (m, 2H, 6-H + NH); 11.27 (s, 1H, 3-H)
25b	90	5.35	5.23	5.25	4.52	<0.5	6	1.5	1.01 (t, 3H, NCH ₂ CH ₂ , J = 7 Hz); 1.32, 1.51 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 3.17 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₂); 6.09 (d, 1H, 5-H, J _{5,6} = 7.5 Hz); 6.57 (t, 1H, NH); 6.98 (s, 2H, NH ₂)
26b	80	5.84	5.08	5.08	4.38	<0.5	6	1	0.96 (t, 3H, NCH ₂ CH ₂ , J = 7.5 Hz); 1.31, 1.48 (2s, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.77 (s, 3H, CH ₃); 3.06 (mc, 2H, NCH ₂ CH ₂); 7.62 (s, 1H, 6-H); 7.74 (t, 1H, NH); 11.30 (s, 1H, 3-H)

a) δ-Werte, Kopplungskonstanten J in Hz, Aufnahmebedingungen s. experimenteller Teil.

b) Lösungsmittel: A = CDCl₃, B = [D₆]DMSO.

c) Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten wurden nicht ermittelt.

d) Wurde nach H/D-Austausch (mit CF₃CO₂D) ermittelt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Metallblock. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian EM 360, Bruker CP 80 CW, Bruker HX 90, Jeol JNM MH 100. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Macherey & Nagel, Korngröße 0.05–0.2 mm), „Lobar“-Fertigsäulen (Fa. Merck, Größe B und C; mit Kieselgel „LiChroprep“ Si 60, Korngröße 40–63 μ), Mitteldrucksäulen^{34,35} (Größe B; mit Kieselgel „LiChroprep“ Si 60, Korngröße 15–25 μ). – Dünnschichtchromatographie (DC): 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator als Schichtmaterial (Fa. Macherey & Nagel, „Polygram Sil G UV₂₅₄“), 4 \times 8 cm, Fließmittel bei den einzelnen Verbindungen angeben; Detektion durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) bzw. durch Besprühen mit 15proz. Schwefelsäure und Trocknen bei 120°C.

Allgemeine Arbeitsvorschriften für Nucleosidsynthesen (Molverhältnisse und Reaktionsbedingungen siehe Tab. 1)

Methode A: Das Glycosylhalogenid wurde unter Rühren mit der silylierten heterocyclischen Base ohne Lösungsmittel zusammengeschmolzen. Dabei wurde ein Vakuum von 40–50 Torr angelegt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in wenig heißem Methanol gelöst, mit viel Chloroform versetzt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft.

Methode B: Zu einer Lösung des Glycosylhalogenids und der silylierten heterocyclischen Base in absol. Benzol (2.5 ml pro mmol Glycosylhalogenid) wurde unter Eiskühlung die Lösung von Silberperchlorat in absol. Benzol (7 ml pro mmol Silberperchlorat) zugepfropft. Das Silberperchlorat wurde direkt vor Gebrauch zweimal durch azeotrope Destillation mit Benzol getrocknet. Die Reaktionsmischung wurde unter Lichtausschluß bei Raumtemp. weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde etwas Methanol zugegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit viel Essigester gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft.

Methode C: Zu einer Lösung des Glycosylhalogenids und der silylierten heterocyclischen Base in absol. 1,2-Dichlorethan (7.5 ml pro mmol Glycosylhalogenid) wurde unter Eiskühlung das Zinn(IV)-chlorid, gelöst in wenig 1,2-Dichlorethan, zugepfropft. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung geschüttelt. Die Emulsion wurde durch eine mit Kieselgur bedeckte Glasfritte gesaugt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft.

N^1 -(2,3-O-Isopropyliden- α -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-1 \rightarrow N^1 -uracil (**6a**) und N^1 -(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow N^1 -uracil (**6b**) sowie N^3 -(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow N^3 -uracil (**6c**); Versuch 1 und 4: Das nach Methode A bzw. B aus 6.9 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer „Lobar“-Fertigsäule (Größe C) mit Chloroform/Methanol (98.5:1.5) chromatographiert (für Säulen-Größe B wurde Chloroform/Methanol = 99.2:0.8 verwendet). Die reinen Fraktionen von **6a** wurden abgetrennt und die Mischfraktionen eingedampft und in einem zweiten Durchlauf getrennt. DC: R_F -Werte (Chloroform/Methanol = 97:3) 0.28 (**6a**), 0.24 (**6b**). Beide Produkte fielen als farbloser Schaum an.

Versuch 7: Das nach Methode C aus 4.3 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde mit wenig Chloroform verrührt. Das als farbloses Pulver zurückbleibende **6c** wurde abgesaugt. Schmp. 263 °C. DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 94:6) 0.40.

$C_{13}H_{16}N_2O_7$ (312.3)	Ber.	C 50.00	H 5.16	N 8.97
6a :	Gef.	C 49.83	H 5.13	N 8.78
6b :	Gef.	C 50.13	H 5.16	N 8.77
6c :	Gef.	C 49.81	H 5.16	N 8.90

*N*¹-(2,3-Di-O-acetyl- α -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*¹)-uracil (**7a**), *N*¹-(2,3-Di-O-acetyl- β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*¹)-uracil (**7b**) und *N*³-(2,3-Di-O-acetyl- β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*³)-uracil (**7c**): Versuch 2 und 5 bzw. 8: Das nach Methode A bzw. B bzw. C aus 7.0 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer „Lobar“-Fertigsäule (Größe B) mit Essigester/Petrolether (40–60 °C) (90:10) chromatographiert. DC: R_F -Werte (Essigester/Petrolether [40–60 °C]) = 90:10) 0.48 (**7b**), 0.40 (**7a**), 0.33 (**7c**). Alle Produkte fielen als farbloser Schaum an.

$C_{14}H_{16}N_2O_9$ (356.3)	Ber.	C 47.20	H 4.53	N 7.86
7a :	Gef.	C 47.42	H 4.53	N 7.96
7b :	Gef.	C 47.26	H 4.50	N 7.73
7c :	Gef.	C 46.70	H 4.59	N 7.11

*N*¹-(2,3-Di-O-benzoyl- α -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*¹)-uracil (**8a**), *N*¹-(2,3-Di-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*¹)-uracil (**8b**) und *N*³-(2,3-Di-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*³)-uracil (**8c**): Versuch 3 und 6: Das nach Methode A bzw. B aus 2.0 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer Mitteldrucksäule (Größe B) mit Toluol/Aceton (80:20) chromatographiert. Die reinen Fraktionen von **8b** wurden abgetrennt und die Mischfraktionen eingedampft und in einem zweiten Durchlauf getrennt. DC: R_F -Werte (Toluol/Aceton = 80:20, 2x entwickelt) 0.36 (**8b**), 0.33 (**8a**). Beide Produkte fielen als farbloser Schaum an.

Versuch 9: Das nach Methode C aus 2.0 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer Mitteldrucksäule (Größe B) mit Toluol/Aceton (75:25) chromatographiert. DC: R_F -Werte (Toluol/Aceton = 75:25) 0.34 (**8b**), 0.22 (**8c**).

$C_{24}H_{20}N_2O_9$ (480.4)	Ber.	C 60.00	H 4.20	N 5.83
8a :	Gef.	C 59.85	H 4.34	N 5.62
8b :	Gef.	C 59.47	H 4.24	N 5.75
8c :	Gef.	C 60.06	H 4.19	N 5.77

*N*¹-(α -D-Ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*¹)-uracil (**9a**): Eine Lösung von 1.07 g (3.43 mmol) **6a** in 18 ml Methanol wurde mit 0.12 ml (6.9 mmol) Wasser und 0.25 ml (3.4 mmol) Thionylchlorid versetzt und 40 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 0.77 g (82%) **9a**; Schmp. 232 °C; $[\alpha]_{589}^{20} = -9.4^\circ$ (0.88proz. in DMSO); DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 85:15) 0.43.

$C_{10}H_{12}N_2O_7$ (272.2)	Ber.	C 44.13	H 4.44	N 10.29	Gef.	C 44.05	H 4.43	N 10.41
------------------------------	------	---------	--------	---------	------	---------	--------	---------

*N*¹-(β -D-Ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow *N*¹)-uracil (**9b**)

a) Eine Lösung von 0.28 g (0.90 mmol) **6b** in 5 ml Methanol wurde mit 0.032 ml (1.8 mmol) Wasser und 0.065 ml (0.90 mmol) Thionylchlorid versetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 0.18 g (74%) **9b**; Schmp. 243–245 °C, $[\alpha]_{589}^{20} = +1.3^\circ$ (0.96proz. in DMSO); DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 85:15) 0.43.

b) Eine Lösung von 0.52 g (1.46 mmol) **7b** in 10 ml absol. Methanol wurde mit 0.5 ml einer bei 0 °C gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 2.5 h auf 60 °C erhitzt. Nach Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 0.26 g (65%) **9b**.

c) Eine Lösung von 0.23 g (0.48 mmol) **8b** in 5 ml absol. Methanol wurde mit 0.50 ml (0.10 mmol) 0.20 M CH₃ONa (in Methanol) bei Raumtemp. gerührt. Nach 20 h wurde der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 57 mg (44%) **9b**.

C₁₀H₁₂N₂O₇ (272.2) Ber. C 44.13 H 4.44 N 10.29 Gef. C 43.91 H 4.46 N 10.42

N³-(β-D-Ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1→N³)-uracil (**9c**): Eine Lösung von 0.24 g (0.76 mmol) **6c** in 4 ml Methanol wurde mit 0.028 ml (1.6 mmol) Wasser und 0.055 ml (0.76 mmol) Thionylchlorid versetzt und 4 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Petrolether (40–60°C) umkristallisiert. Ausb. 0.10 g (48%) **9c**; Schmp. 119°C; DC: R_F-Wert (Chloroform/Methanol = 90:10) 0.13.

C₁₀H₁₂N₂O₇ (272.2) Ber. C 44.13 H 4.44 N 10.29 Gef. C 43.43 H 4.35 N 10.27

4-N-Acetyl-N¹-(2,3-O-isopropyliden-α-D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1→N¹)-cytosin (**10a**), 4-N-Acetyl-N¹-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1→N¹)-cytosin (**10b**) und 4-N-Acetyl-N³-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1→N³)-cytosin (**10c**): Versuch 10: Das nach Methode C aus 8.5 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer Kieselgelsäule (Ø 3 cm, Länge 50 cm) mit Chloroform/Methanol (97:3) chromatographiert. DC: R_F-Werte (Chloroform/Methanol = 97:3) 0.34 (**10a** + **10b**), 0.20 (**10c**). Das Produkt mit R_F 0.34 enthält die Isomeren **10a** und **10b** im Verhältnis 1:10; Schmp. 172–175°C. Das Produkt mit R_F 0.20 wurde durch Chromatographie an einer „Lobar“-Fertigsäule (Größe B, Essigester/Aceton = 95:5) weiter gereinigt. DC: R_F-Wert (Essigester/Aceton = 95:5) 0.36 (**10c**).

C₁₅H₁₉N₃O₇ (353.3) Ber. C 50.99 H 5.42 N 11.89

10b: Gef. C 50.76 H 5.39 N 11.68

10c: Gef. C 50.78 H 5.46 N 11.90

4-N-Acetyl-N¹-(2,3-di-O-benzoyl-α-D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1→N¹)-cytosin (**11a**) und 4-N-Acetyl-N¹-(2,3-di-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1→N¹)-cytosin (**11b**): Versuch 11–13: Das nach Methode A bzw. B bzw. C aus 2.0 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer Mitteldrucksäule (Größe B) mit Toluol/Aceton (60:40) chromatographiert. DC: R_F-Werte (Toluol/Aceton = 60:40) 0.42 (**11b**), 0.33 (**11a**). Beide Produkte fielen als Schaum an.

C₂₆H₂₃N₃O₉ (521.5) Ber. C 59.88 H 4.45 N 8.06

11a: Gef. C 59.15 H 4.98 N 7.82

11b: Gef. C 59.68 H 4.57 N 7.78

D-Riburonsäure-ethylamid-diethylthioacetal (**13**): 64.0 g (0.254 mol) **12**¹⁷⁾ wurden in einer Mischung von 300 ml Methanol und 90 ml Ethylamin gelöst. Nach 3 h wurde eingedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 54.4 g (72%) **13**. Schmp. 65–70°C.

C₁₁H₂₃NO₄S₂ (297.4) Ber. C 44.42 H 7.79 N 4.71 S 21.56

Gef. C 44.29 H 7.68 N 4.63 S 21.36

1-Desoxy-1α,β-ethylthio-D-ribofuranuronsäure-ethylamid (**14a,b**): Zu einer Lösung von 20.1 g (67.6 mmol) **13** in 240 ml Acetonitril/Wasser (1:1) wurden 14.7 g (67.8 mmol) gelbes Quecksilberoxid gegeben. Innerhalb von 3 h wurden noch 12.8 g (47.3 mmol) Quecksilber(II)-chlorid in kleinen Portionen zugesetzt. Die Reaktion muß dünnschichtchromatographisch verfolgt werden. DC: R_F-Werte (Toluol/Aceton = 30:70) 0.42 (**14a,b**), 0.62 (**13**). Es wurde gerade soviel Quecksilber(II)-chlorid zugegeben, bis kein Ausgangsprodukt **13** mehr nachzuweisen war. Nun wurde abfiltriert und zuerst mit Acetonitril/Wasser (1:1), dann mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (Ø 6 cm, Länge 10 cm) mit

Chloroform/Methanol (90:10) chromatographiert. DC: R_F -Werte (Chloroform/Methanol = 90:10) 0.55 (**14a,b**), 0.63 (**13**). Ausb. 12.0 g (75%) **14a,b**. Schmp. 94–96 °C (aus Benzol).

$C_9H_{17}NO_4S$ (235.3) Ber. C 45.94 H 7.28 N 5.95 S 13.63

Gef. C 46.08 H 7.17 N 5.73 S 13.47

2,3-Di-O-benzoyl-1-desoxy-1 α,β -ethylthio-D-ribofuranuronsäure-ethylamid (15a,b): Zu einer Lösung von 1.00 g (4.25 mmol) **14a,b** in 8 ml absol. Pyridin wurden bei 0 °C 1.96 ml (17 mmol) Benzoylchlorid langsam zugetropft. Nach 15 h wurde 1 ml Methanol zugegeben und weitere 1.5 h gerührt. Dann wurde mit Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule (\varnothing 3 cm, Länge 12 cm) mit Toluol/Essigester (65:35) chromatographiert. R_F -Werte (Toluol/Essigester = 65:35) 0.48 (**15b**), 0.40 (**15a**). Eine Abtrennung des nur in geringer Menge vorhandenen **15b** vom Hauptprodukt **15a** wurde nicht durchgeführt. Ausb. 1.47 g (78%) **15a,b**. Schmp. 82 °C (aus Petrolether [40–60 °C]/Ether).

$C_{23}H_{25}NO_6S$ (443.5) Ber. C 62.29 H 5.68 N 3.16 S 7.23

Gef. C 62.44 H 5.70 N 3.28 S 7.03

2,3-Di-O-benzoyl-1 β -chlor-1-desoxy-D-ribofuranuronsäure-ethylamid (16b): In eine Lösung von 0.89 g (2.0 mmol) **15a,b** in 25 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff (unter Erhitzen gelöst) wurde bei Raumtemp. 5 min Chlor eingeleitet. Nach 15 min wurde eingedampft und der Rückstand 10 min i. Hochvak. bei 30–40 °C getrocknet. Ausb. 0.81 g (100%) **16b** (zähes Öl). Wegen rascher Zersetzung muß **16b** sofort weiterverwendet werden.

N^1 -(2,3-Di-O-benzoyl- α -D-ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 $\rightarrow N^1$)-uracil (18a) und N^1 -(2,3-Di-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 $\rightarrow N^1$)-uracil (18b): Versuch 14 und 15: Das nach Methode A bzw. B aus 2.0 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer Mitteldrucksäule (Größe B) mit Toluol/Essigester (20:80) chromatographiert. DC: R_F -Werte (Toluol/Essigester = 20:80) 0.37 (**18b**), 0.23 (**18a**). Beide Produkte fielen als Schaum an.

$C_{25}H_{23}N_3O_8$ (493.5) Ber. C 60.85 H 4.70 N 8.51

18a: Gef. C 59.99 H 5.05 N 8.68

18b: Gef. C 61.14 H 4.87 N 8.53

4-N-Acetyl- N^1 -(2,3-di-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 $\rightarrow N^1$)-cytosin (19b): Versuch 16: Das nach Methode B aus 3.2 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer Mitteldrucksäule (Größe B) mit Chloroform/Methanol (98.5:1.5) chromatographiert. DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 95:5) 0.47. Das Produkt fiel als Schaum an.

$C_{27}H_{26}N_4O_8$ (534.5) Ber. C 60.67 H 4.90 N 10.48 Gef. C 60.51 H 4.78 N 10.27

N^1 -(2,3-Di-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 $\rightarrow N^1$)-thymin (20b): Versuch 17: Das nach Methode B aus 2.0 mmol Glycosylhalogenid erhaltene Rohprodukt wurde an einer Kieselgelsäule (\varnothing 3 cm, Länge 6 cm) mit Toluol/Essigester (20:80) chromatographiert. DC: R_F -Wert (Toluol/Essigester = 20:80) 0.48. Schmp. 227–229 °C (aus Essigester).

$C_{26}H_{25}N_3O_8$ (507.5) Ber. C 61.53 H 4.97 N 8.28 Gef. C 61.70 H 4.90 N 8.36

N^1 -(β -D-Ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 $\rightarrow N^1$)-uracil (21b): Eine Lösung von 0.66 g (1.34 mmol) **18b** in 10 ml absol. Methanol wurde bei Raumtemp. mit Ammoniak gesättigt. Nach 8 h wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.29 g (76%) **21b**; Schmp. 248–255 °C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = +15.8^\circ$ (1.34proz. in DMSO).

$C_{11}H_{15}N_3O_6$ (285.3) Ber. C 46.32 H 5.30 N 14.73 Gef. C 46.52 H 5.34 N 14.87

N^1 -(β -D-Ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 $\rightarrow N^1$)-cytosin (22b)

a) Ausgehend von **19b**: Eine Lösung von 0.51 g (0.95 mmol) **19b** in 7 ml absol. Methanol wurde bei Raumtemp. mit Ammoniak gesättigt. Nach 8 h wurde eingedampft. Das zurückbleibende Öl

wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und bei 4°C zur Kristallisation stehengelassen. Nach 15 h wurde das Produkt abgesaugt. Ausb. 0.22 g (82%) **22b**. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 235°C (Zers.); $[\alpha]_{578}^{25} = +27.7^\circ$ (1.08proz. in DMSO); DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 70:30) 0.36.

$C_{11}H_{16}N_4O_5$ (284.3) Ber. C 46.48 H 5.67 N 19.71 Gef. C 46.33 H 5.63 N 19.65

b) Ausgehend von **11b**: Eine Lösung von 36 mg (0.069 mmol) **11b** in 1 ml absol. Methanol wurde mit 0.5 ml Ethylamin versetzt. Nach 4 h wurde eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Ionenaustauschersäule (\varnothing 2 cm, Länge 23 cm, Dowex 1 \times 2, 200–400 mesh, OH⁻-Form) mit Methanol/Wasser (1000 ml, linearer Gradient von 30:70 bis 80:20) chromatographiert; Detektion: UV-Monitor 254 nm. Ausb. 17.6 mg (90%) **22b** (Ö); zur Kristallisation wurde in wenig Methanol gelöst und mit dem unter a) erhaltenen **22b** angeimpft).

*N*¹-(β -D-Ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 \rightarrow *N*¹)-thymidin (**23b**): Eine Lösung von 0.48 g (0.95 mmol) **20b** in 14 ml absol. Methanol wurde bei Raumtemp. mit Ammoniak gesättigt. Nach 6 h wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.20 g (70%) **23b**; Schmp. 245–248°C (Zers.); $[\alpha]_{578}^{25} = +1.9^\circ$ (1.38proz. in DMSO).

$C_{12}H_{17}N_3O_6$ (299.3) Ber. C 48.16 H 5.73 N 14.04 Gef. C 48.36 H 5.72 N 14.26

*N*¹-(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 \rightarrow *N*¹)-uracil (**24b**): 79 mg (0.28 mmol) **21b** wurden in 2.8 ml absol. Aceton mit 0.17 ml (1.38 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und 9.4 mg (0.028 mmol) Bis(4-nitrophenyl)phosphat gerührt. Nach 5 h wurde mit Chloroform verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an einer Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol (95:5) chromatographiert. DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 95:5) 0.36. Ausb. 74 mg (81%) **24b**; Schmp. 173–177°C.

$C_{14}H_{19}N_3O_6$ (325.3) Ber. C 51.69 H 5.89 N 12.92 Gef. C 51.86 H 5.81 N 13.15

*N*¹-(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 \rightarrow *N*¹)-cytosin (**25b**): 61.1 mg (0.215 mmol) **22b** wurden in 2 ml absol. Aceton mit 0.13 ml (1.1 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und 87.7 mg (0.258 mmol) Bis(4-nitrophenyl)phosphat gerührt. Nach 6.5 h wurde mit Essigester verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an einer Mitteldrucksäule (Größe B) mit Chloroform/Methanol (87:13) chromatographiert. DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 85:15) 0.35. Ausb. 35.6 mg (51%) **25b**; Schmp. 132–139°C; $M^+ = 324$; **25b** enthielt auch nach Trocknen i. Hochvak. bei 80°C noch Chloroform.

$C_{14}H_{20}N_4O_5$ (324.3); **25b** \times 0.2 CHCl₃: Ber. C 48.98 H 5.85 N 16.09
Gef. C 50.27 H 5.64 N 15.16

*N*¹-(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyluronsäure-ethylamid)-(1 \rightarrow *N*¹)-thymidin (**26b**): 88.5 mg (0.296 mmol) **23b** wurden in 3 ml absol. Aceton mit 0.36 ml (3.0 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und 10.1 mg (0.030 mmol) Bis(4-nitrophenyl)phosphat gerührt. Nach 4 h wurde mit Chloroform verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an einer Kieselgelsäule (\varnothing 3 cm, Länge 6 cm) mit Chloroform/Methanol (95:5) chromatographiert. DC: R_F -Wert (Chloroform/Methanol = 95:5) 0.42. Ausb. 94.9 mg (94%) **26b**; Schmp. 185–190°C.

$C_{15}H_{21}N_3O_6$ (339.3) Ber. C 53.09 H 6.24 N 12.38 Gef. C 52.89 H 6.38 N 12.14

Literatur

- 1) R. R. Schmidt, U. Schloz und D. Schwille, Chem. Ber. **101**, 590 (1968).
- 2) R. R. Schmidt und H. J. Fritz, Chem. Ber. **103**, 1867 (1970).
- 3) P. J. Harper und A. Hampton, J. Org. Chem. **35**, 1688 (1970).
- 4) M. Kawana, R. J. Rousseau und R. K. Robins, J. Org. Chem. **37**, 288 (1972).
- 5) R. R. Schmidt, R. Machat und U. Schloz, Chem. Ber. **106**, 1256 (1973).
- 6) K. L. Nagpal und J. P. Horwitz, J. Org. Chem. **36**, 3743 (1971).
- 7) R. R. Schmidt, D. Heermann und K.-H. Jung, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1856.
- 8) Abbot Laboratories, North Chicago III (Erf. R. N. Prasad, H. H. Stein und K. R. Tietje), D.O.S. 2460553 (10. 7. 1975) [Chem. Abstr. **83**, 147702c (1975)].
- 9) G. Lösch, Dissertation, Univ. Stuttgart 1978.
- 10) G. P. Moss, C. B. Reese, K. Shofield, R. Shapiro und L. Todd, J. Chem. Soc. **1963**, 1149.
- 11) H. Ungar-Waron, E. Hurwitz, J.-C. Jaton und M. Sela, Biochim. Biophys. Acta **138**, 513 (1967).
- 12) A. S. Jones, A. R. Williamson und M. Winkley, Carbohydr. Res. **1**, 187 (1965).
- 13) R. E. Harmon, C. V. Zenarosa und S. K. Gupta, Chem. Ind. (London) **1969**, 1141.
- 14) R. S. Goody, A. S. Jones und R. T. Walker, Tetrahedron **27**, 65 (1971).
- 15) K.-H. Jung, Dissertation, Univ. Stuttgart 1977.
- 16) R. R. Schmidt, K.-H. Jung und P. Hermentin, Chem. Ber. **111**, 3311 (1978).
- 17) K.-H. Jung und R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1426.
- 18) Synthesen von Nucleosid-carbonsäuren durch Kondensation wurden mit Glucuron- und Xyluronsäurederivaten sowie mit Pseudoglycalen von Hexuronsäuren durchgeführt: ^{18a}) M. L. Wolfrom und P. McWain, J. Org. Chem. **30**, 1099 (1965). – ^{18b}) F. W. Lichtenthaler, A. Heerd und K. Strobel, Chem. Lett. **1974**, 449. – ^{18c}) A. A. Akrem, V. A. Timoshchuk und I. A. Mikhailopulo, Carbohydr. Res. **43**, 195 (1975). – ^{18d}) T. Kondo, N. Nakai und T. Goto, Tetrahedron **29**, 1801 (1973). – ^{18e}) R. R. Schmidt und R. Angerbauer, Carbohydr. Res. **72**, 272 (1979), und dort zit. Lit.
- 19) R. R. Schmidt und P. Hermentin, Angew. Chem. **89**, 78 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 48 (1977).
- 20) R. R. Schmidt und P. Hermentin, Chem. Ber. **112**, 2659 (1979).
- 21) E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095 (1968).
- 22) U. Niedballa und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. **82**, 449 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 461 (1970).
- 23) E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 2132 (1968).
- 24) U. Niedballa und H. Vorbrüggen, J. Org. Chem. **39**, 3654 (1974).
- 25) A. H. Haines, Tetrahedron Lett. **1973**, 2807.
- 26) U. Niedballa und H. Vorbrüggen, J. Org. Chem. **39**, 3660 (1974).
- 27) Die Synthese von **9b** wurde von A. A. Akrem, A. G. Lapko, I. A. Mikhailopulo und V. A. Timoshchuk, Carbohydr. Res. **54**, C1 (1977), auf einem anderen Weg durchgeführt. ¹H-NMR-Daten und Schmp. stimmen überein, während im spezifischen Drehwert eine Diskrepanz gefunden wurde: $[\alpha]_{589}^{20} = +1.3^\circ$ (0.36proz. in DMSO); Lit.: $[\alpha]_{589}^{20} = -32^\circ$ (1.3proz. in DMSO).
- 28) T. Nishimura und I. Iwai, Chem. Pharm. Bull. **12**, 352 (1964).
- 29) A. Hampton, J. Am. Chem. Soc. **83**, 3640 (1961).
- 30) C. D. Jardetzky, J. Am. Chem. Soc. **84**, 62 (1962).
- 31) M. J. Robins und M. MacCoss, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4654 (1977).
- 32) M. Smith und C. D. Jardetzky, J. Mol. Spectrosc. **28**, 70 (1968).
- 33) J. C. P. Schwarz, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 505.
- 34) G. Helmchen und B. Glatz, unveröffentlichte Untersuchungen.
- 35) D. Flockerzi, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart 1978.

[294/79]