

Nucleosid-Synthesen, XXIV<sup>1)</sup>

## Nucleoside von 3,6-Dihydro-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxiden

Tsann Long Su<sup>a</sup>, Bärbel Bennua<sup>a</sup>, Helmut Vorbrüggen\*<sup>a</sup> und  
Hans Jörg Lindner<sup>b</sup>

Forschungslaboratorien der Schering Aktiengesellschaft<sup>a</sup>,  
Postfach 650311, D-1000 Berlin 65,

und Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Darmstadt<sup>b</sup>,  
Petersenstr. 22, D-6100 Darmstadt

Eingegangen am 28. Juli 1980

Die Synthese von neuartigen Nucleosiden von 3,6-Dihydro-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxiden wird beschrieben. Anhand der Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **16** wird die Stereochemie dieses neuen Nucleosid-Typs diskutiert.

Nucleoside Syntheses, XXIV<sup>1)</sup>

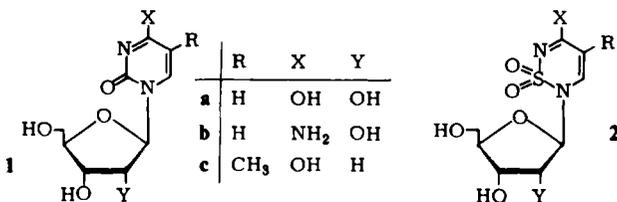
## Nucleosides of 3,6-Dihydro-2H-1,2,6-thiadiazine-1,1-dioxides

The synthesis of new nucleosides of 3,6-dihydro-2H-1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxides is described. The X-ray structure of the nucleoside **16** permits the detailed discussion of the stereochemistry.

## 1. Einleitung

Einige kürzliche Veröffentlichungen über Synthesen von 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxiden<sup>2,3,4)</sup> veranlassen uns, über eigene abgeschlossene Arbeiten auf diesem Gebiet zu berichten.

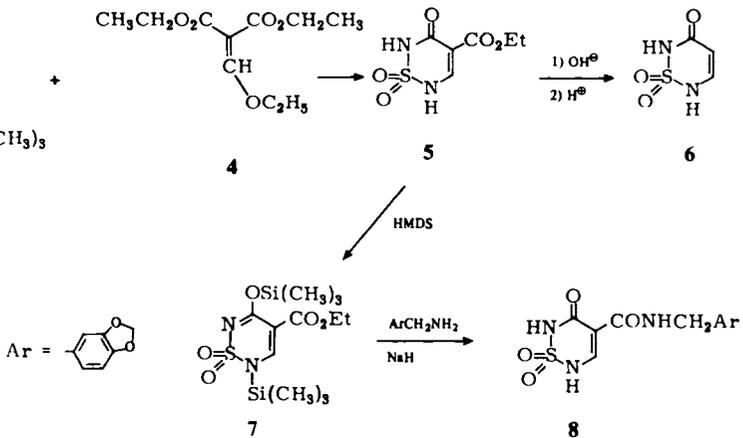
Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war die Frage, wie sich die physikalischen und biologischen Eigenschaften von Pyrimidin-nucleosiden wie Uridin (**1a**), Cytidin (**1b**) und Thymin (**1c**) verändern, wenn die in der Ebene des Pyrimidinrings liegende 2-Carbonylgruppe durch eine 2-Sulfonylgruppe wie in **2a**–**c** ersetzt wird. Man erhält dann nämlich ein 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxid-System, in dem die beiden Sauerstoffatome der Sulfonylgruppe aus der Ringebene des 1,2,6-Thiadiazins herausragen.



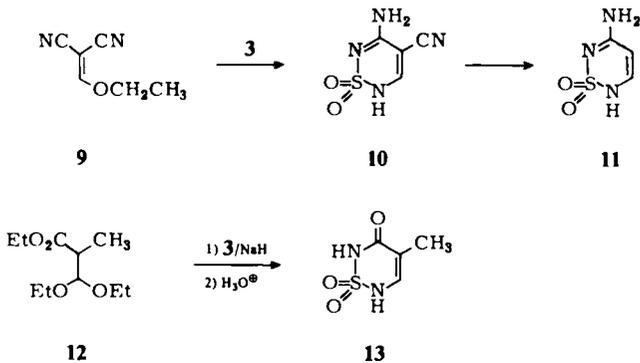
## 2. Synthese der 3,6-Dihydro-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxide

*Stud* und Mitarbeiter hatten als erste das dem 6-Methyluracil entsprechende 5-Methyl-3-oxo-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid aus Sulfamid und Diketen dargestellt<sup>5)</sup>, aber bei Beginn unserer Arbeiten war das unsubstituierte System **6** noch unbekannt.

Wir fanden schließlich wie unabhängig von uns *Hansen*<sup>2)</sup> und *Stud*<sup>3)</sup>, daß sich analog zur Whitehead-Synthese<sup>6)</sup> Sulfamid oder einfacher silyliertes Sulfamid<sup>7)</sup> **3** mit (Ethoxymethylen)malonester **4** in Gegenwart von Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan in ca. 60proz. Ausbeute zum 4-Ethoxycarbonyl-3-oxo-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid **5** kondensieren ließ. Verseifung von **5** mit wäßriger Natronlauge und Ansäuern ergab unter Decarboxylierung in 85proz. Ausbeute das Uracil-Analogon **6**.



Wegen der hohen Acidität des 3-Oxo-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid-Systems, die durch eine 4-Ethoxycarbonylgruppe noch verstärkt wird, bildet **5** mit Aminen stabile Salze, die sich auch bei längerem Erhitzen nicht in die entsprechenden 4-Carboxamide umwandeln lassen. Deshalb setzten wir **5** in Gegenwart von Hexamethyldisilazan (HMDS) mit 3,4-Methylenedioxybenzylamin und Natriumhydrid um und erhielten über die intermediär gebildete neutrale silylierte Verbindung **7** mit ca. 45% das kristallisierte Amid **8**.



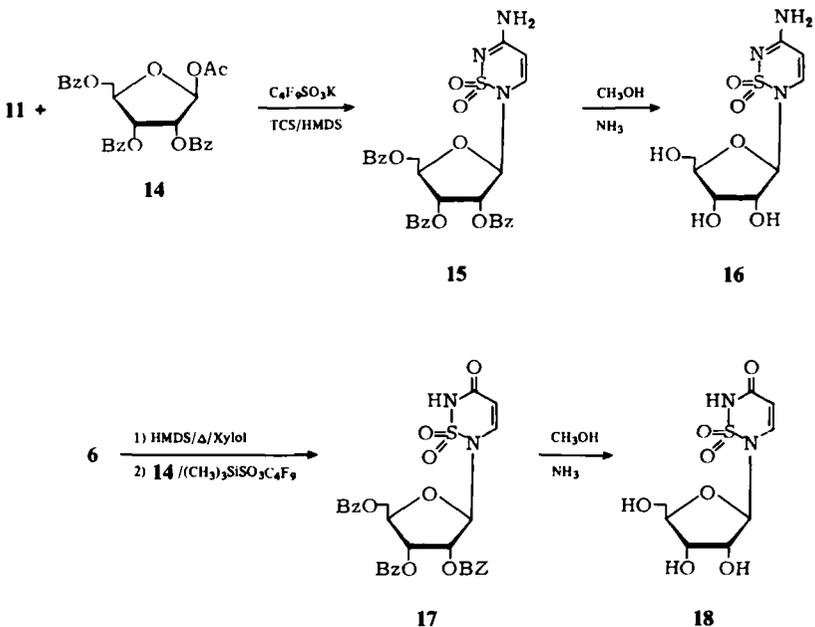
Die Kondensation von silyliertem Sulfamid **3** mit (Ethoxymethylen)malodinitril **9** führte in 60proz. Ausbeute zum 3-Amino-4-cyan-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid **10**, das durch alkalische Verseifung und Decarboxylierung zu 41% in das Cytosin-Analogon **11** umgewandelt wurde.

Umsetzung des 2-(Diethoxymethyl)propionsäure-ethylsters (**12**)<sup>9)</sup> mit silyliertem Sulfamid **3** lieferte mit Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan ein nicht isoliertes Zwischenprodukt, das beim Stehenlassen in salzsaurem wäßrigem Methanol mit ca. 33% Ausbeute zum Thymin-Analogon **13** cyclisierte. **13** wurde kürzlich auch von *Albrecht und Mitarbeitern*<sup>4)</sup> aus 3-Aminoisoxazolderivaten hergestellt.

### 3. Synthese von Nucleosiden der 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxide

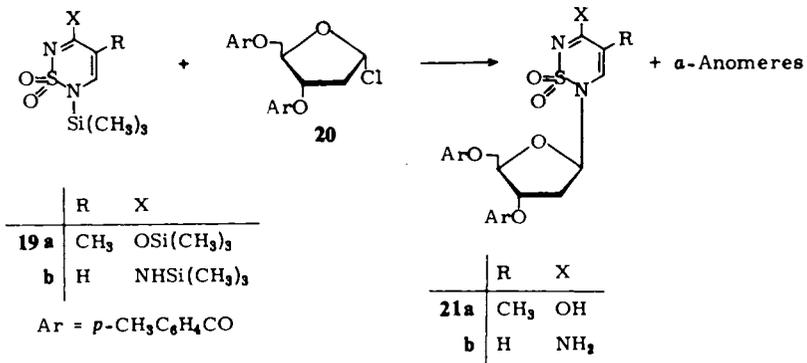
Im Gegensatz zu den Uracil- bzw. Thymin-Analoga **6** und **13**, die eine stark saure NH-Gruppe zwischen Carbonyl- und SO<sub>2</sub>-Gruppe im Ringsystem enthalten, ist das Cytosin-Analogon **11** ein fast neutrales, cyclisches sulfoniertes Amidin-System.

Wir haben deshalb zuerst **11** nach unserer Einstufen-Eintopfmethode<sup>9,10)</sup> in Gegenwart von Kaliumnonaflrat<sup>11)</sup>, Trimethylchlorsilan (TCS) und Hexamethyldisilazan (HMDS) mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose (**14**) in Acetonitril zum *O*-benzoylierten Nucleosid **15** umgesetzt. Nach Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge erhielten wir in 41proz. Ausbeute reines **15**, das bei der Verseifung mit methanolischem Ammoniak zu 81% das kristallisierte Cytidin-Analogon **16** lieferte; dessen physikalische Daten bestätigen die Struktur (vgl. die spätere Diskussion der Röntgenanalyse).



Die analoge Umsetzung des Uracil-Analogons **6** mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**14**) nach der klassischen Zweistufenmethode<sup>12</sup> ergab in 80proz. Ausbeute ein amorphes benzoilyertes Nucleosid **17**. Dessen Verseifung mit methanolischem Ammoniak führte zum freien Nucleosid **18**, das noch nicht kristallisiert erhalten werden konnte.

Die Reaktion der silylierten Thymin- und Cytosin-1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxid-Analoga **19 a** und **19 b** mit 1  $\alpha$ -Chlor-2-desoxy-3,5-di-*p*-toluoyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**20**) in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat führte in beiden Fällen zu komplizierten Gemischen, die nach chromatographischer Trennung und Verseifung mit methanolischem Ammoniak keine definierten Produkte ergaben.



Anscheinend sind allgemein 2'-Desoxynucleoside wie **21 a** und **21 b** mit stark elektronenziehenden heterocyclischen Resten instabil und zersetzen sich relativ leicht unter Bildung von Furan-Derivaten<sup>13</sup>.

#### 4. Röntgenstruktur des 3-Amino-6- $\beta$ -D-ribofuranosyl-6*H*-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxids (**16**)

Zur endgültigen Sicherung der Struktur sowie zur Aufklärung der Stereochemie wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **16** durchgeführt. Abb. 1 zeigt die gefundene Molekülstruktur mit den Bindungslängen und Bindungswinkeln. Der 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxid-Ring ist überraschenderweise nicht eben. Das Schwefelatom liegt um 0.53 Å außerhalb der Ebene der fünf restlichen Ringatome. Die Sulfonyl-Sauerstoffatome stehen pseudoaxial bzw. pseudoequatorial zum Ring. Das Nucleosid liegt in *anti*-Form mit  $\chi(\text{C}(6), \text{N}(1), \text{C}(1'), \text{O}(1')) = 55^\circ$  vor. Der Ribofuranosylring liegt in der C(2')-*endo*-Konformation vor, wobei C(2') um 0.63 Å von der durch die vier anderen Ringatome gebildeten Ebene ( $\sigma = 0.02$  Å) entfernt ist. Die C(5')-O(5')-Bindung nimmt die „*gauche-trans*“-Stellung ein ( $\chi(\text{O}(1'), \text{C}(4'), \text{C}(5'), \text{O}(5')) = 67^\circ$ ,  $\chi(\text{C}(3'), \text{C}(4'), \text{C}(5'), \text{O}(5')) = -176^\circ$ ).

Die Packung der Moleküle im Kristall (Abb. 2) wird bestimmt durch ein Netz von Wasserstoffbrücken (Tab. 1). Die 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxid-Ringe der durch die 2<sub>1</sub>-Achse in Richtung *c* gebildeten Molekülpaare sind versetzt aufeinandergepackt, wodurch in *c*-Richtung Doppelketten von auf Lücke sitzenden Basen gebildet werden.

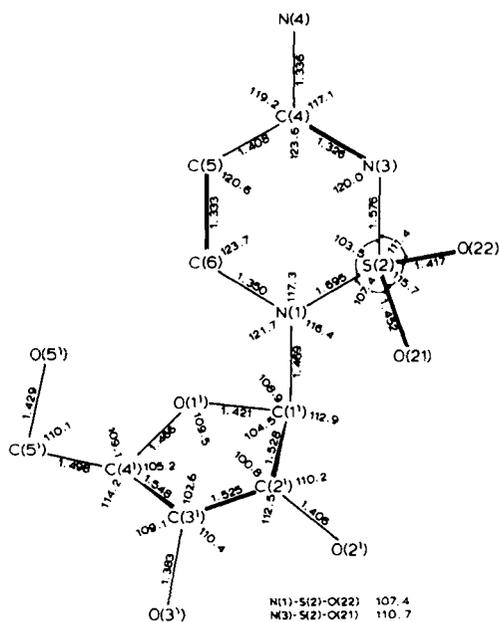


Abb. 1. Molekülstruktur mit Bindungslängen und Bindungswinkeln. Standardabweichungen:  $\sigma_{SX} = 0.006 \text{ \AA}$ ,  $\sigma_{XX} = 0.009 \text{ \AA}$ ,  $\sigma_{XSX} = 0.3^\circ$ ,  $\sigma_{XXS} = 0.5^\circ$ ,  $\sigma_{XXX} = 0.6^\circ$ , X = C, N, O

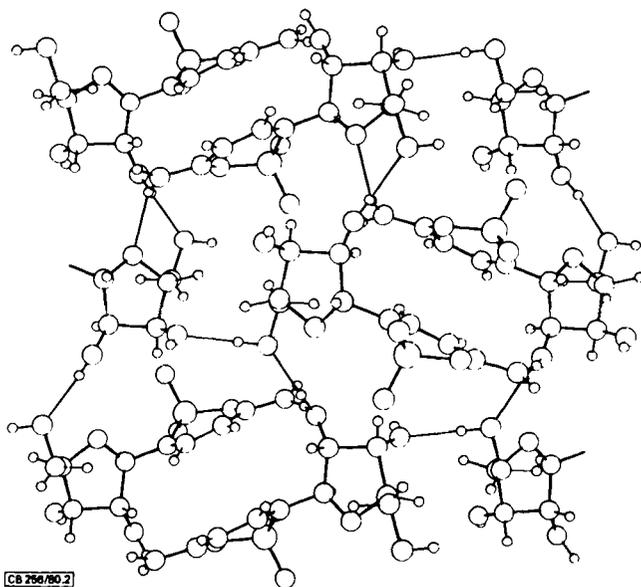


Abb. 2. Kristallpackung: Blick entlang  $c$  mit  $a$  horizontal und  $b$  vertikal

Tab. 1. Liste der Wasserstoffbrücken in der Kristallstruktur von 16

X-H...Y	X-H [Å]	H...Y [Å]	X...Y [Å]	∠ X-H-Y (°)	Symmetriebeziehung X-H zu Y
N(4)-H(41)...O(1')	0.95	2.21	3.030	144	1/2 + X, 1/2 - Y, 1 - Z
N(4)-H(42)...O(2')	1.00	2.01	2.922	150	1/2 - X, 1 - Y, 1/2 + Z
O(2')-H(O2')...O(5')	1.06	1.93	2.673	124	-X, 1/2 + Y, 1/2 - Z
O(3')-H(O3')...O(21)	0.71	2.28	2.986	173	-X, -1/2 + Y, 3/2 - Z
O(5')-H(O5')...O(3')	0.92	1.92	2.836	174	-1/2 - X, 1 - Y, 1/2 + Z

## 5. Biologische Wirksamkeit

Leider zeigten weder die 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxide **5**, **6**, **8**, **11** und **13** noch das Cytidin-Analogon **16** oder das Uridin-Analogon **18** in irgendeinem der biologischen Teste eine biologische Wirkung. So ergaben z. B. die Teste des National Cancer Instituts (NSC 320886) für **16** keine cytotostatische Wirkung. Möglicherweise wird die 5'-Hydroxylgruppe in **16** oder **18** *in vivo* nicht phosphoryliert.

Wir danken den Herren Dr. G.-A. Hoyer, Dr. A. Seeger und Dr. D. Rosenberg für die physikalischen Daten und Herrn Dr. K. Merz für die Analysen.

## Experimenteller Teil

**Substanzen und Lösungsmittel:** Acetonitril wurde gereinigt wie bereits beschrieben, Hexamethyldisilazan (HMDS), Trimethylchlorosilan (TCS), SnCl<sub>4</sub> und Trimethylsilylnonaflat<sup>12)</sup> wurden frisch destilliert. 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert und i. Vak. getrocknet.

**4-Ethoxycarbonyl-3,6-dihydro-3-oxo-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (5):** 150 g Sulfamid (1.67 mol), 254 g HMDS (1.67 mol) und 0.5 ml Pyridin wurden bei 100°C 3 h gekocht, die erhaltenen farblosen Kristalle in 500 ml Glyme gelöst und abgekühlt. 135 g NaH (55proz. Öl-Dispersion) (3.1 mol) gab man bei 0°C hinzu und rührte 2 h. Sodann wurden 337.5 g (1.57 mol) (Ethoxymethylen)malonsäure-diethylester (**4**) bei 0°C zugetropft und das Reaktionsgemisch bei 80°C 10 h gekocht. Anschließend kühlte man, verdünnte mit 500 ml Wasser und erhitze 30 min auf 90°C. Die kalte Lösung wurde mit konz. Salzsäure bis pH 5 angesäuert, mit Hexan (300 ml × 5) gewaschen, dann weiter bis pH 1 angesäuert und über Nacht stehengelassen. Das ausgefallene Rohprodukt (205.5 g, 60%) wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus ca. 800 ml Ethanol (oder ca. 600 ml Wasser) umkristallisiert. Ausb. 157.3 g **5** (46%), Schmp. 178–179°C (Lit.<sup>3)</sup> 178–179°C). Die Mutterlauge enthielt noch weitere Substanz. UV (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> (ε) = 243 (12900), 289 nm (7490). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8.25 (5-H).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (220.2) Ber. C 32.72 H 3.66 N 12.72 S 14.54  
Gef. C 32.79 H 3.69 N 12.72 S 14.51

**3,6-Dihydro-3-oxo-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (6):** 22 g **5** (0.1 mol) und 20 g NaOH (0.5 mol) in 200 ml Wasser wurden bei 120°C 8 h gekocht. Nach dem Ende der Reaktion kühlte man die Reaktionsmischung ab und säuerte mit 40 ml konz. Salzsäure (37proz.) an. Anschließend schüttelte man die Lösung mehrfach mit Essigester (12 × 200 ml) aus. Die Essigesterphase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingengt. Man erhielt als Rückstand farblose Kristalle, die nach Umkristallisation aus ca. 400 ml Essigester bei 152–153°C schmolzen. Ausb. 12.7 g **6**

(85%). – UV (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 215 (3870), 282 \text{ nm} (4190)$ . – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 5.45$  (d, 7 Hz, 4-H), 7.5 (d, 7 Hz, 5-H).

C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (148.1) Ber. C 24.32 H 2.70 N 18.91 S 21.62

Gef. C 24.54 H 2.75 N 18.68 S 21.46

*3,6-Dihydro-4-[(3,4-methylenedioxybenzyl)carbamoyl]-3-oxo-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (8)*: 2.2 g (10 mmol) **5**, 4.2 ml (10 mmol) HMDS und 3.20 g (20 mmol) 3,4-Methylenedioxybenzylamin erhitzte man unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren auf 140 °C, bis die Mischung homogen wurde. Dann wurden 0.24 g NaH (55proz. Öl-Dispersion) zugegeben und 35 h bei 165 °C Ölbadtemp. gehalten. Nach Zugabe von 35 ml H<sub>2</sub>O wurde mit wenig konz. Salzsäure auf pH 2 angesäuert und mit Essigester verdünnt, wobei sofort kristallines Amid **8** ausfiel, das aus Methanol umkristallisiert wurde. In zwei Portionen wurden insgesamt 1.36 g (41.8%) an reinem Amid **8** erhalten, Schmp. 210–211 °C (Zers.). – UV (CH<sub>3</sub>OH + 0.1 N NaOH):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 240 (18700), 292 \text{ nm} (17400)$ . – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 4.35$  (s, NH–CH<sub>2</sub>–Ar), 6.00 (s, O–CH<sub>2</sub>–O), 6.8 (m, Phenyl-H), 8.23 (s, 5-H).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (325.1) Ber. C 44.30 H 3.41 N 12.92 S 9.84

Gef. C 44.47 H 3.46 N 12.97 S 9.70

*3-Amino-4-cyan-6H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (10)*: 9.6 g (0.1 mol) Sulfamid, 16.2 g (0.1 mol) HMDS und 2 Tropfen Pyridin wurden 3 h auf 100 °C erhitzt und das silylierte Sulfamid in 300 ml Glyme gelöst. Nach Zugabe von 10 g (0.23 mol) NaH (55proz. Öl-Dispersion) wurde eine Lösung von 12.2 g (0.1 mol) (Ethoxymethylen)malonodinitril in 60 ml Glyme bei 0 °C zugetropft. Nach 8 h Kochen (Ölbad 100 °C) verdünnte man die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser und extrahierte mit Hexan. Die wäßr. Phase wurde dann mit wenig Kohle behandelt, filtriert und schließlich mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol (ca. 300 ml) umkristallisiert. Schmp. 279–281 °C (Lit.<sup>3)</sup> 235–236 °C Zers.). Ausb. 10.8 g (62%). – UV (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 205 (11500, \text{Endabsorption}), 290 \text{ nm} (7260)$ . – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 8.2$  (s, 5-H).

C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (172.0) Ber. C 27.90 H 2.34 N 32.55 S 18.60

Gef. C 27.90 H 2.63 N 32.11 S 18.39

*3-Amino-6H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (11)*: Eine Mischung von 3.44 g (0.07 mol) **10** und 3.0 g (0.075 mol) NaOH in 20 ml Wasser wurde 4 h auf 110 °C (Ölbad) erhitzt. Anschließend säuerte man die Reaktionsmischung mit 15 ml konz. Salzsäure an und erhitzte 2 h auf 100 °C. Nach Ende der Reaktion extrahierte man die Lösung mit Essigester (5 × 150 ml). Man erhielt aus dem Extrakt nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Einengen kristallines **11**, das nach Umkristallisation aus ca. 100 ml Ethanol bei 176–177 °C (Zers.) schmilzt. Ausb. 1.20 g (41%). – UV (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max} 249$  (6710), 276 nm (7200). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 5.4$  (d, 7 Hz, 4-H), 7.2 (d, 7 Hz, 5-H).

C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (147.2) Ber. C 24.49 H 3.42 N 28.56 S 21.49

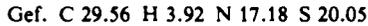
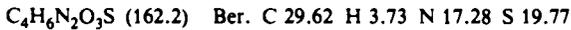
Gef. C 25.02 H 3.44 N 27.96 S 22.00

*3,6-Dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (13)*: 13.65 g (0.142 mol) Sulfamid, 29.52 ml (0.142 mol) HMDS und 3 Tropfen Pyridin wurden 3 h auf 100 °C erhitzt, nach dem Abkühlen in 200 ml absol. 1,2-Dimethoxyethan gelöst und bei –10 °C Innentemp. 18.54 g (0.425 mol) Natriumhydrid (55proz.) als Öl-Dispersion portionsweise zugegeben. Nach 90 min Rühren tropfte man dann bei 0 °C während 30 min 28.9 g (0.142 mol) 2-(Diethoxymethyl)propionsäure-ethylester<sup>7)</sup> (**12**) zu und rührte anschließend noch 1 h bei 0 °C. Nach 24 h Kochen bei 100 °C Badtemp. zeigte eine angesäuerte Probe nur Spuren **13**. Deshalb wurden weitere 29.52 ml (0.142 mol) HMDS zugefügt und nochmals 12 h gekocht.

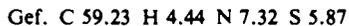
Da sich beim Stehenlassen einer mit HCl angesäuerten DC-Probe über Nacht der Fleck von **13** verstärkte, wurde das Reaktionsgemisch mit 300 ml H<sub>2</sub>O + 100 ml Methanol versetzt und bei 0 °C

vorsichtig mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Nach 40 h Rühren bei 24 °C verdampfte man das Methanol i. Vak., entfernte das Paraffinöl durch Extraktion der wäbr. Phase mit Hexan und extrahierte schließlich mit 7 × 400 ml Essigester. Nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Abdampfen kristallisierte der braune ölige Rückstand (17.3 g) nach kurzer Zeit beim Stehenlassen. Nach Waschen der Kristalle mit Essigester wurden 2.23 g **13**, Schmp. 158.5–159 °C (Lit.<sup>4)</sup> 156–158 °C), erhalten. Die Mutterlaugen dampfte man ab und chromatographierte den Rückstand (10.11 g) an 500 g Silicagel. Elution mit Essigester (900 ml) ergab eine unpolare Verbindung (0.49 g).

Weitere Elution mit Essigester (3 l) lieferte 6.4 g rohes **13**, das aus 20 ml Essigester in mehreren Portionen 4.95 g **13** ergab, insgesamt also 7.18 g (33%). – UV (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> (ε) = 214 (4070), 280 nm (3850). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.78 (s, 4-CH<sub>3</sub>), 7.27 (s, 5-H).



**3-Amino-6-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-6H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (15):** Zu einer Mischung von 0.73 g (5 mmol) **11**, 2.52 g (5 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose und 4.06 g (12 mmol) Kaliumnonafla<sup>11)</sup> in 50 ml absol. Acetonitril gab man unter Argon 0.74 ml (3.5 mmol) HMDS und 1.89 ml (15 mmol) TCS und kochte unter Feuchtigkeitsausschluß 16 h unter Rückfluß. Nach Verdünnen mit 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 50 ml gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde die organische Phase mit 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und abgedampft. Chromatographie des Rückstandes (2.63 g) an 120 g Silicagel lieferte bei Elution mit Toluol/Essigester 95:5 (4 l) 0.13 g Zuckerderivate. Weitere Elution mit Toluol/Essigester 9:1 (3 l) und 8.5:1.5 (2 l) ergab nur Spuren Material. Elution mit 8:2-Gemisch (2.5 l) lieferte schließlich 1.48 g Nucleosid **15**, das in mehreren Portionen aus Ethanol kristallisierte, Schmp. 171–172 °C. Ausb. 1.21 g (41%). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.05 (d, J = 6 Hz; 1'-H).



**Röntgenstrukturanalyse von 3-Amino-6-(β-D-ribofuranosyl)-6H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (16)**

Kristalldaten: Farblose orthorhombische Säulen, C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S, M = 279 g mol<sup>-1</sup>; Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, a = 13.918(8), b = 11.791(8), c = 6.906(5) Å, V<sub>EZ</sub> = 1133.3 Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1.637 g cm<sup>-3</sup>; μ<sub>Cu-Kα</sub> = 26.8 cm<sup>-1</sup>. Ungefähre Dimensionen des vermessenen Kristalls: 0.2 × 0.1 × 0.6 mm.

Intensitätsmessung: 930 Reflexe hk0 bis hk5 mit 4° ≤ δ ≤ 62.5° wurden auf einem Zweikreis-Diffraktometer (Cu-K<sub>α</sub>-Strahlung) vermessen. Eine Absorptionskorrektur wurde nicht durchgeführt. 864 Reflexe mit |F| ≥ 2σ<sub>F</sub> wurden zur Strukturbestimmung und Verfeinerung verwendet. Die Struktur wurde durch direkte Methoden aufgeklärt und durch Least-squares-Rechnungen unter Verwendung anisotroper Temperaturfaktoren für die schweren Atome und eines gemeinsamen isotropen Temperaturfaktors für alle Wasserstoffatome bis zu R = 0.059 verfeinert<sup>14)</sup>.

Die gefundenen Parameter sind in Tab. 2 zusammengestellt.

**3,6-Dihydro-3-oxo-6-(β-D-ribofuranosyl)-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (18):** 0.74 g (5 mmol) **6** wurden in 15 ml absol. Pyridin mit 40 ml HMDS 8 h bei 140 °C Badtemp. unter Rückfluß gekocht und nach Zugabe von 10 ml absol. Xylol Lösungsmittel und Reagenzien i. Vak. entfernt. Die Silylverbindung löste man zusammen mit 2.52 g (5 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (**14**) in 40 ml absol. Acetonitril, fügte 12.09 ml (6 mmol) einer 0.496 M Trimethylsilylnonaflatlösung<sup>12)</sup> in absol. 1,2-Dichlorethan zu und rührte 5 h bei 24 °C. Nach Verdünnen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Ausschütteln mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und abgedampft. Den gelblich schaumigen Rückstand (3.29 g) chromatographierte man an 150 g SiO<sub>2</sub>. Elution mit Toluol/Essigester 9:1 (5 l), 8:2 (4 l), 6:4 (2 l), 1:1 (2 l),

2:3 (1 l), 1:4 (2 l), 1:9 (1 l) lieferte nur Spuren Zucker. Elution mit Essigester (3 l) und Essigester/Isopropylalkohol 99:1 (1 l), 95:5 (1 l) ergab schließlich 2.35 g (79.4) homogenes benzoilyliertes Nucleosid 17. 1.19 g (2 mmol) 17 wurden in 70 ml gesätt. methanolischem Ammoniak 3 Tage bei 24°C stehengelassen, abgedampft, in wenig Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Nach Zusatz von wenig Aktivkohle wurde die wäßr. Phase filtriert und abgedampft, wobei 0.55 g (98%) des freien Nucleosides 18 erhalten wurden, das sich bis jetzt nicht kristallisieren ließ.

– UV (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> (ε) = 234 (4630), 276 nm (5210). – NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 5.52 (d, J = 5 Hz, 1'-H), 5.55 (d, J = 7 Hz, 4-H), 7.32 (d, J = 7 Hz, 5-H).

Tab. 2. a) Ortsparameter und deren Standardabweichungen. – b) Thermische Parameter U<sub>ij</sub> der Formel

$T = \exp[-2\pi^2 \cdot (U_{11}a^2h^2 + \dots + 2U_{12}a^*b^*hk)]$  für die schweren Atome (multipliziert mit 10<sup>3</sup>) und ihre Standardabweichungen. Isotroper Temperaturfaktor für die Wasserstoffatome:  $U = 0.011 \text{ \AA}^2$

	x	y	z	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>	
H(1)	0.1151 (3)	0.4266 (4)	0.4588 (8)	N(1)	9 (2)	24 (2)	17 (1)	6 (3)	-7 (2)	4 (2)
S(2)	0.1493 (1)	0.3421 (1)	0.6450 (2)	S(2)	15 (1)	19 (1)	16 (1)	5 (1)	1 (1)	2 (1)
O(21)	0.1023 (4)	0.2333 (4)	0.6190 (9)	O(21)	37 (2)	29 (2)	33 (1)	12 (2)	-2 (2)	10 (2)
O(22)	0.1272 (3)	0.4001 (4)	0.8190 (9)	O(22)	28 (2)	46 (3)	37 (1)	8 (3)	10 (2)	14 (2)
N(3)	0.2612 (4)	0.3304 (5)	0.6161 (9)	N(3)	13 (2)	33 (3)	23 (1)	12 (3)	-1 (2)	10 (2)
C(4)	0.2980 (4)	0.3283 (5)	0.4391 (10)	C(4)	19 (2)	17 (2)	18 (1)	-4 (3)	5 (3)	1 (3)
N(4)	0.3897 (4)	0.2962 (5)	0.4222 (10)	N(4)	18 (2)	40 (3)	29 (1)	2 (3)	-2 (3)	14 (2)
C(5)	0.2482 (4)	0.3652 (5)	0.2733 (11)	C(5)	20 (2)	24 (3)	22 (1)	3 (3)	2 (3)	3 (3)
C(6)	0.1623 (4)	0.4144 (5)	0.2893 (10)	C(6)	19 (3)	16 (2)	17 (1)	7 (3)	9 (3)	1 (2)
C(1')	0.0169 (4)	0.4719 (5)	0.4671 (10)	C(1')	10 (2)	17 (2)	13 (1)	1 (3)	2 (3)	0 (2)
C(2')	0.0092 (4)	0.5923 (4)	0.3875 (9)	C(2')	14 (3)	16 (2)	15 (1)	0 (3)	-2 (3)	3 (2)
C(3')	-0.0979 (4)	0.5986 (5)	0.3417 (11)	C(3')	19 (3)	24 (3)	21 (1)	-7 (3)	-6 (3)	9 (2)
C(4')	-0.1196 (4)	0.4778 (5)	0.2653 (11)	C(4')	15 (2)	22 (3)	18 (1)	0 (3)	-9 (3)	4 (3)
O(1')	-0.0429 (3)	0.4061 (3)	0.3438 (6)	O(1')	21 (2)	18 (2)	20 (1)	0 (2)	-10 (2)	1 (2)
O(2')	0.0370 (3)	0.6713 (3)	0.5296 (7)	O(2')	29 (2)	20 (2)	24 (1)	-9 (2)	-5 (2)	-7 (2)
O(3')	-0.1502 (3)	0.6171 (4)	0.5090 (7)	O(3')	18 (2)	48 (3)	33 (1)	-24 (3)	3 (2)	9 (2)
C(5')	-0.1200 (5)	0.4682 (5)	0.0490 (13)	C(5')	36 (3)	25 (3)	30 (2)	-4 (3)	-20 (4)	5 (3)
O(5')	-0.1475 (3)	0.3562 (4)	-0.0076 (8)	O(5')	32 (2)	28 (2)	30 (1)	-16 (2)	-11 (2)	12 (2)
H(N4)	0.419 (4)	0.261 (5)	0.532 (10)							
H'(N4)	0.436 (4)	0.312 (5)	0.314 (8)							
H(C5)	0.279 (4)	0.366 (5)	0.166 (9)							
H(C6)	0.143 (5)	0.453 (7)	0.139 (11)							
H(C1')	0.001 (3)	0.467 (4)	0.627 (8)							
H(C2')	0.045 (4)	0.598 (5)	0.210 (10)							
H(C3')	-0.096 (5)	0.669 (6)	0.226 (11)							
H(C4')	-0.192 (5)	0.458 (6)	0.361 (11)							
H(O2')	0.071 (5)	0.728 (6)	0.433 (10)							
H(O3')	-0.140 (5)	0.643 (7)	0.600 (13)							
H(C5')	-0.146 (5)	0.515 (5)	-0.030 (11)							
H'(C5')	-0.044 (7)	0.467 (8)	-0.022 (14)							
H(O5')	-0.213 (4)	0.365 (5)	-0.013 (9)							

CB 266/80 Tab. 2a u. b)

- 1) XXIII. Mittell.: *H. Vorbrüggen* und *G. Höfle*, Chem. Ber. **114**, 1256 (1981), vorstehend.
- 2) *H. Hansen*, *K. H. König* und *W. Rohr*, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 950.
- 3) *P. Goya* und *M. Stud*, J. Heterocycl. Chem. **15**, 253 (1978).
- 4) *H. A. Albrecht*, *J. F. Blount*, *F. M. Konzelmann* und *J. T. Plati*, J. Org. Chem. **44**, 4191 (1979).
- 5) *R. Die*, *J. Diez*, *G. Garcia-Munoz*, *R. Madronero* und *M. Stud*, J. Heterocycl. Chem. **9**, 973 (1972).

- 6) 6a) C. W. Whitehead, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5867 (1955). – 6b) Bristol Myers Co. (Erf. P. F. Juby und R. A. Partyka), US-Pat. 4.031.093 (21. Juni 1977) [Chem. Abstr. **87**, 102.377s (1977)].
- 7) R. Appel und M. Montenarh, Chem. Ber. **108**, 1442 (1975).
- 8) N. C. Deno, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2233 (1947).
- 9) H. Vorbrüggen und B. Bennua, Tetrahedron Lett. **1978**, 1339.
- 10) H. Vorbrüggen und B. Bennua, Chem. Ber. **114**, 1279 (1981), nachstehend.
- 11) Wir danken Dr. H. Niederprüm, Anorganische Abteilung, Bayer AG, D-5090 Leverkusen, für die großzügige Überlassung des Reagenzes. Kleinere Proben von  $C_4F_9SO_3K$  können kostenlos von Dr. Niederprüm erhalten werden, die Substanz ist jedoch auch in technischen Mengen verfügbar.
- 12) H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz und B. Bennua, Chem. Ber. **114**, 1234 (1981).
- 13) Vgl. H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz und U. Niedballa, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 988.
- 14) G. M. Sheldrick, SHELX-77, ein Programm zur Kristallstrukturbestimmung, Univ. of Cambridge, England 1977.

[256/80]