

Chem. Ber. 114, 2825 – 2833 (1981)

Glycosylhydrazine, 4<sup>1)</sup>

## 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside – Synthese von Virazol

Richard R. Schmidt\* und Dieter Heermann<sup>2)</sup>Fakultät für Chemie, Universität Konstanz,  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 20. Januar 1981

Aus den Ribosehydrazonen **1a, b** und den Oxalsäure-Derivaten **2** und **13** wurden regio- und diastereoselektiv in wenigen Stufen Virazol (**11**) und das isomere 1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamid (**19**) erhalten. Die hier verfolgte aufbauende Synthesemethode wurde auch zur Herstellung des unsubstituierten Triazol-nucleosids **20** angewandt. Bei dieser Methode werden beim Triazolringschluß in einem Reaktionsschritt der erforderliche Furanosering und die  $\beta$ -Konfiguration einheitlich gebildet.

Glycosylhydrazines, 4<sup>1)</sup>

### 1*H*-1,2,4-Triazole Nucleosides – Synthesis of Virazole

Virazole (**11**) and the isomeric 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-carboxamide (**19**) were obtained regio- and diastereoselectively in a few steps from ribose hydrazones **1a, b** and the oxalic acid derivatives **2** and **13**, respectively. This reaction principle was also applied to the synthesis of the parent triazole nucleoside **20**. The method leads to the required furanose and triazole ring closures and the formation of the  $\beta$ -configuration in one reaction step.

Nach unseren früheren Untersuchungen<sup>3-5)</sup> liefern die Ribosehydrazongemische **1a** und **1b** (Schema 1, Formel A – C) mit unsymmetrischen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen regio-spezifisch und häufig diastereospezifisch  $\beta$ -verknüpfte Pyrazol<sup>4)</sup>- und Pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-nucleoside<sup>3,5)</sup>. Auf diesem Wege wurde u. a. das biologisch interessante Allopurinolribosid aufgebaut. Die breite antivirale Aktivität von Virazol (**11**)<sup>6,7)</sup> rückte 1,2,4-Triazol-nucleoside in den Blickpunkt des Interesses. Es wurden Ribosylierungen von Triazolen nach klassischen Methoden durchgeführt und dabei jedoch im allgemeinen verschieden angeknüpfte Produkte erhalten<sup>6-10)</sup>. Wir haben deshalb die aufbauende Synthese aus **1a, b** und triazolbildenden Komponenten zur Synthese von 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleosiden angewandt und einen einfachen Syntheseweg entwickelt<sup>11)</sup>.

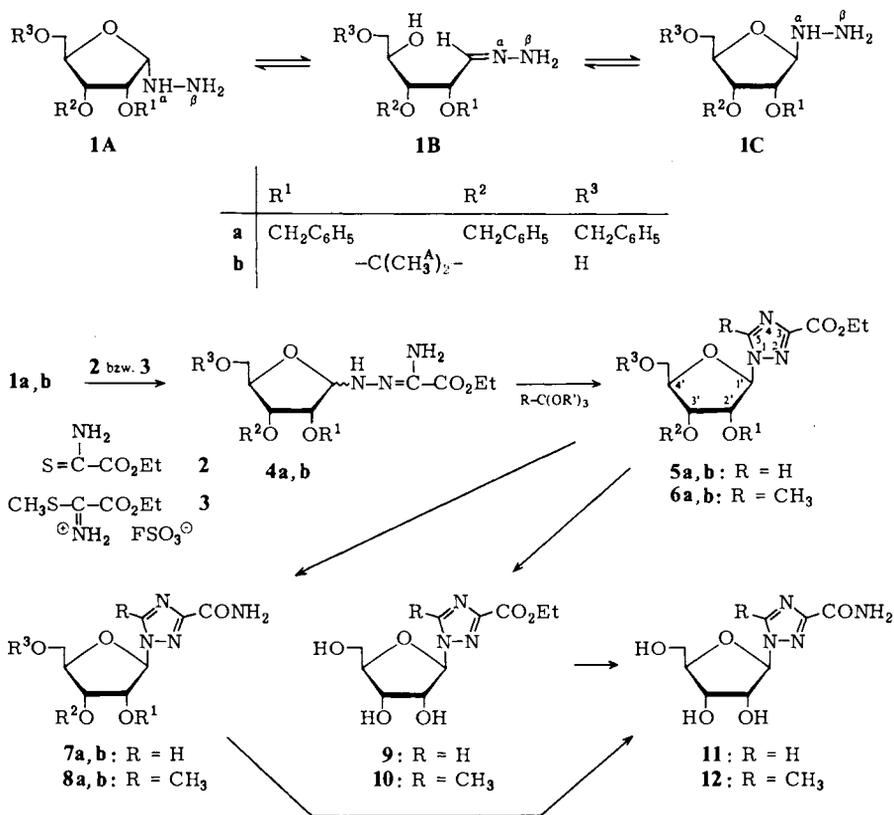
### A. 3- und 3,5-disubstituierte 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside

Die Synthese von 1*H*-1,2,4-Triazolen mit verschiedenen Substituenten an N-1, C-3 und C-5 wird am einfachsten über Amidrazone und deren Ringschluß mit reaktiven C<sub>1</sub>-Komponenten erreicht<sup>12)</sup>. Die hierzu erforderlichen Amidrazone **4a** bzw. **b** wurden di-

Chem. Ber. 114(1981)

rekt durch Umsetzung von **1a** und **b** mit dem Thioamid des Oxalsäuremonoethylsters **2**<sup>13)</sup> hergestellt. Nach den erhaltenen Folgeprodukten reagierten dabei die eingesetzten Isomerenmische **1A** – **C** offensichtlich regiospezifisch am N<sup>β</sup>-Atom zu einem Isomerenmisch der Amidrazone. Das isolierte, kristallisierte Amidrazon **4b** weist im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum für die Isopropylidengruppe zwei Methylsignale auf (s. Tab.); die Anomerenkonfiguration konnte nicht zugeordnet werden.

Schema 1



Eine Aktivierung des Thioamids **2** zum Thioimidsäureester **3**, welche ebenfalls durchgeführt wurde, brachte keinerlei Vorteile bei der Amidrazonbildung<sup>2,11)</sup>.

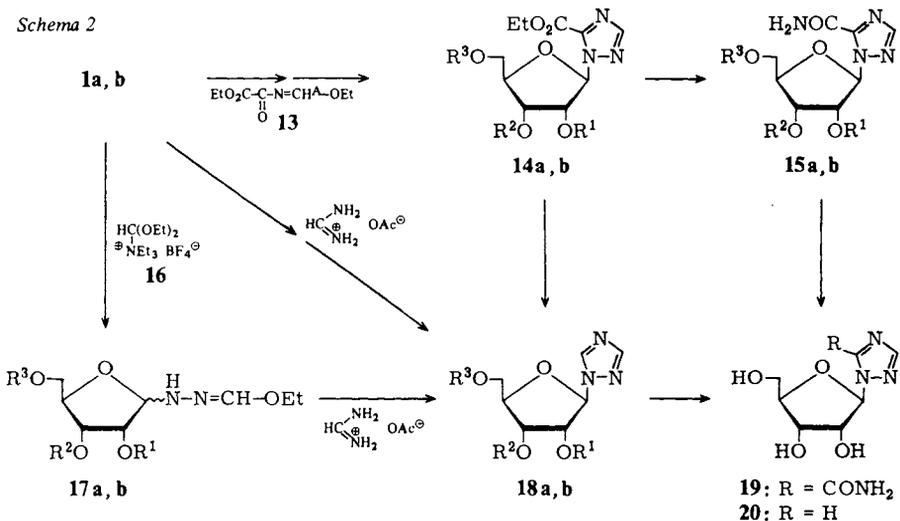
Bei der Umsetzung von **4a, b** mit Orthoameisensäureester und Orthoessigsäureester als reaktiven C<sub>1</sub>-Komponenten wurden unter gleichzeitiger Bildung des Furanoseringes ausschließlich die β-konfigurierten 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside **5a, b** und **6a, b** teils in sehr guten Ausbeuten isoliert. Zur Synthese der ungeschützten *N*-1-ribosylierten 1*H*-1,2,4-Triazolcarboxamide **11**<sup>6)</sup> und **12**<sup>6)</sup> wurden die Ester **5a, b** und **6a, b** zunächst in die Amide **7a, b** und **8a, b** übergeführt und dann beispielsweise von **7a, b** die Schutzgruppen entfernt bzw. umgekehrt zunächst aus **5a, b** und **6b** die ungeschützten Ester **9** und **10** hergestellt und dann eine Amidierung durchgeführt. Die guten Kristallisations-

eigenschaften der isopropylidengeschützten Zwischenstufen ermöglichten es so, ausgehend von **1b** über **4b**, **5b** und **9** eine regio- und diastereoselektive Synthese von Virazol (**11**) in vier Stufen unter Vermeidung chromatographischer Trennungen oder Reinigungen in einer Gesamtausbeute von 49% durchzuführen.

## B. Unsubstituiertes und 5-substituiertes 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleosid

Die Synthese des Virazols (**11**) nach *Witkowski et al.*<sup>6,8)</sup> liefert als Nebenprodukte vor allem 5-carboxy- und 5-cyansubstituierte 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside. Durch Anwendung des aufbauenden Synthesepinzips sollte auch eine gezielte Synthese dieser Verbindungen möglich sein. Dazu wurde als C–N–C-Kondensationskomponente für die Ribosehydrazone **1a, b** das *N*-Ethoxymethylenderivat **13** des Oxalsäureestermonomids hergestellt. Von den drei elektrophilen Zentren von **13** reagierte erwartungsgemäß die Ethoxymethylengruppe am N<sup>β</sup>-Atom von **1a, b**. Die intermediär gebildeten Amidrazongemische lieferten ebenso unter Furanosidringbildung diastereoselektiv die β-Nucleoside **14a, b**. Sie wurden in die Amide **15a, b** übergeführt und aus **15b** durch Abspaltung der Isopropylidengruppe das Virazolisomere **19**<sup>6)</sup> erhalten.

Schema 2



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
a	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
b		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H

Aufgrund der bekannt geringen thermischen Stabilität von 1*H*-1,2,4-Triazolcarbon-säureestern entstanden bei der Synthese von **14a, b** als Nebenprodukte (< 10%) die unsubstituierten 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside **18a, b**. Diese Verbindungen konnten besser durch Umsetzung von **1a, b** mit dem nach *Kabus*<sup>14)</sup> erhaltenen Triethylammonium-acetal **16** zu den intermediären Ethoxymethylen-Verbindungen **17a, b** und deren Cyclisierung mit Formamidinacetat bzw. direkt durch Erhitzen mit Formamidinacetat erhal-

ten werden. Durch Abspalten der Schutzgruppen von **18a, b** wurde der Grundkörper der 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside **20**<sup>6)</sup> gewonnen.

Die Strukturen der erhaltenen Verbindungen sind durch Vergleiche mit den bekannten Endprodukten **11**, **12**, **19** und **20**, durch eine Röntgenstrukturanalyse von **5b**<sup>2,15)</sup> und durch die <sup>1</sup>H-NMR-Daten (s. Tab.) gesichert. Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten zeigen einen einfachen Zusammenhang zwischen dem Substituentenmuster am Triazolring und der chemischen Verschiebung von 3-H, 5-H und 1'-H.

Tab.: <sup>1</sup>H-NMR-Daten der hergestellten Verbindungen<sup>a)</sup>

Verbindung	Lösungsmittel	3-H (s, 1 H)	5-H bzw. 5-CH <sub>3</sub> (s)	1'-H	2 CH <sub>3</sub> <sup>Δ</sup> (2 s, 6 H)
<b>5a</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	8.52 (1 H)	6.08 (d, <i>J</i> = 3)	
<b>6a</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	2.43 (3 H)	5.93 (d, <i>J</i> = 4)	
<b>7a</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	8.38 (1 H)	5.98 (d, <i>J</i> = 3)	
<b>8a</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	2.37 (3 H)	5.80 (d, <i>J</i> = 4)	
<b>4b</b>	[D <sub>6</sub> ]DMSO	—	—	6.22 (d, <i>J</i> = 8)	1.42, 1.32
<b>5b</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	8.87 (1 H)	6.25 (d, <i>J</i> = 1.7)	1.56, 1.39
<b>6b</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	2.62 (3 H)	5.98 (d, <i>J</i> = 2)	1.55, 1.41
<b>7b</b>	CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub>	—	8.88 (1 H)	6.29 (d, <i>J</i> = 1.7)	1.55, 1.37
<b>8b</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	2.58 (3 H)	5.98 (d, <i>J</i> = 2)	1.57, 1.43
<b>9</b>	CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	—	8.95 (1 H)	6.17 (d, <i>J</i> = 3.7)	
<b>10</b>	CD <sub>3</sub> OD	—	2.60 (3 H)	5.90 (d, <i>J</i> = 3.8)	
<b>11</b> <sup>c)</sup>	[D <sub>6</sub> ]DMSO	—	8.42 (1 H)	5.81 (d, <i>J</i> = 3.7)	
<b>12</b> <sup>d)</sup>	[D <sub>6</sub> ]DMSO	—	2.48 (3 H)	5.75 (d, <i>J</i> = 4.1)	
<b>13</b>	CDCl <sub>3</sub>	—	—	—	8.38 (s, H <sup>Δ</sup> )
<b>14a</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.98	—	7.00 (d, <i>J</i> = 2)	
<b>14b</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.07	—	7.02 (d, <i>J</i> = 2)	1.57, 1.43
<b>15a</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.85	—	7.08 (d, <i>J</i> = 2)	
<b>15b</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.97	—	7.37 (s)	1.57, 1.43
<b>18a</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.03	8.38 (1 H)	6.03 (d, <i>J</i> = 3.2)	
<b>18b</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.00	8.27 (1 H)	6.00 (d, <i>J</i> < 2)	1.59, 1.46
<b>19</b> <sup>e)</sup>	[D <sub>6</sub> ]DMSO	8.12	—	6.75 (d, <i>J</i> = 3)	
<b>20</b> <sup>f)</sup>	[D <sub>6</sub> ]DMSO	8.12	8.93 (1 H)	5.82 (d, <i>J</i> = 3.5)	

<sup>a)</sup> δ-Werte, Multiplizität und Kopplungskonstanten *J* in Hz in Klammern, Aufnahmebedingungen s. exp. Teil. — <sup>b)</sup> H/D-Austausch mit CD<sub>3</sub>OD. — <sup>c)</sup> Lit. <sup>6)</sup> in [D<sub>6</sub>]DMSO: 5-H 8.91; 1'-H 5.85 (d, *J* = 3.8). — <sup>d)</sup> Lit. <sup>9)</sup> in [D<sub>6</sub>]DMSO: 1'-H 5.79 (d, *J* = 3.9). — <sup>e)</sup> Lit. <sup>6)</sup> in [D<sub>6</sub>]DMSO: 3-H 8.16; 1'-H 6.77 (d, *J* = 3.0); H/D-Austausch mit D<sub>2</sub>O. — <sup>f)</sup> Lit. <sup>16)</sup>.

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. — <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian A 60 oder Varian T 60. — Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Macherey Nagel u. Co., Korngröße 0.05–0.2 mm), „Lobar“-Fertigsäulen (Fa. Merck, Größe C, mit „Lichroprep“ Si 60, Korngröße 40–63 μ). — Dünnschichtchromatographie (DC): 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator als Schichtmaterial

(Fa. Macherey u. Nagel, „Polygram Sil G UV<sub>254</sub>“), 4 × 8 cm, Fließmittel bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

*Aminothioxoessigsäure-ethylester (Ethandisäure-ethylester-thioamid) (2)*: Unter Modifikation einer Vorschrift von Reissert<sup>13</sup> wurden 90.0 g (0.77 mol) Ethandisäure-amid-ethylester in 1 l absol. Toluol mit 42.0 g (0.19 mol) fein pulverisiertem Phosphorpentasulfid unter kräftigem Rühren 2 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 60–70 °C wurde filtriert und aus der Lösung durch Abkühlen kristallisiertes Thioamid **2** erhalten. Aus der Mutterlauge konnte nach Einengen und Ether-Extraktion weiteres Thioamid erhalten werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol Ausb. 73 g (71%), Schmp. 64–65 °C (Lit.<sup>13</sup>) Schmp. nicht angegeben).

*[(Ethoxycarbonyl)(methylthio)methylen]ammonium-fluorsulfat (3)*: Zu einer Lösung von 11.17 g (84.0 mmol) **2** in 100 ml absol. Ether wurden bei –20 °C 9.58 g (84.0 mmol) frisch destillierter Fluorsulfonsäure-methylester getropft. Anschließend wurde auf Raumtemp. erwärmt und das farblose Salz unter Feuchtigkeitsausschluss abfiltriert, dreimal mit je 30 ml absol. Ether gewaschen und bei Raumtemp. i. Vak. getrocknet. Ausb. 18.65 g (90%); Schmp. 80–82 °C. **3** ist stark hygroskopisch.

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (247.2) Ber. C 24.29 H 4.07 N 5.67 S 25.94

Gef. C 24.73 H 4.31 N 5.53 S 25.59

*Amino(2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosylhydrazono)essigsäure-ethylester (4b)*: Eine Lösung von 3.50 g (17.15 mmol) **1b**<sup>4)</sup> in 15 ml absol. Methylenchlorid wurde bei Raumtemp. mit 2.53 g (19.0 mmol) **2** versetzt. Unter Gelbfärbung und Schwefelwasserstoffaustritt erfolgte nach ca. 20 min Kristallisation des Amidrazons. Nach 2 h wurde abfiltriert und mit wenig kaltem Methylenchlorid gewaschen. Aus der Mutterlauge wurden durch Einengen weitere Kristalle erhalten. Ausb. 4.28 g (83%) farblose Nadeln aus Ethanol; Schmp. 145–146 °C.

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (303.3) Ber. C 47.52 H 6.98 N 13.98 Gef. C 47.41 H 6.99 N 13.79

*1-(2,3,5-Tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonsäure-ethylester (5a)*: Zu einer Lösung von 0.87 g (2.0 mmol) **1a**<sup>4)</sup> in 7 ml absol. Methylenchlorid wurden bei Raumtemp. 0.27 g (2.0 mmol) **2** gegeben. Dabei färbte sich die Lösung gelb, und intensiver Schwefelwasserstoffgeruch trat auf. Nach 4 h wurde eingengt, mit 10 ml absol. Toluol versetzt und das intermediär gebildete **4a** mit 4 ml Orthoameisensäure-triethylester auf 100 °C erhitzt. Nach 4 h wurde eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 95:5) gereinigt. Ausb. 0.59 g (54%) farbloses Öl; DC (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 95:5) R<sub>F</sub> 0.60.

C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (543.6) Ber. C 68.49 H 6.12 N 7.73 Gef. C 67.97 H 6.17 N 7.20

*1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonsäure-ethylester (5b)*: Eine Lösung von 0.61 g (2.0 mmol) **4b** und 2.12 g (20.0 mmol) Orthoameisensäure-trimethylester in 5 ml absol. Toluol wurde 5 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde eingengt und das erhaltene Öl entweder säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 93:7) gereinigt oder durch Zusatz eines Impfkristalls bei ca. 55 °C kristallisiert. Die Kristalle waren nach Waschen mit kaltem Benzol analysenrein. Ausb. 0.51 g (81%) farblose Kristalle, Schmp. 137–138 °C.

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (313.3) Ber. C 49.84 H 6.11 N 13.41 Gef. C 49.73 H 6.12 N 13.14

*5-Methyl-1-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonsäure-ethylester (6a)*: Analog **5a** wurde aus 0.70 g (1.50 mmol) **1a**<sup>4)</sup>, 0.20 g (1.50 mmol) **2** und 2 ml Orthoessigsäure-trimethylester ein Produkt erhalten, das säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 94:6) gereinigt wurde. Ausb. 0.48 g (ca. 55%) farbloses Öl, das analytisch nicht ganz rein erhalten wurde (Verunreinigung durch wenig 2,3,5-Tri-O-benzylribose). DC (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 94:6) R<sub>F</sub> 0.62.

*1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-carbonsäure-ethylester (6b)*: Analog **5b** wurde aus 0.61 g (2.0 mmol) **4b** und 2 ml Orthoessigsäure-trimethylester ein Produkt erhalten, das säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 96:4) gereinigt wurde; DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 96:4)  $R_F$  0.44. Ausb. 0.45 g (70%) farblose Kristalle; Schmp. 76 °C aus Cyclohexan.

$C_{14}H_{21}N_3O_6$  (327.3) Ber. C 51.37 H 6.47 N 12.84 Gef. C 51.81 H 6.60 N 12.47

*1-(2,3,5-Tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (7a)*: 0.18 g (0.33 mmol) **5a** wurden in 30 ml bei 0 °C mit Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst. Nach 12 h bei Raumtemp. wurde eingengt und **7a** direkt analysenrein erhalten. Ausb. 0.17 g (100%) farbloses Öl.

$C_{29}H_{30}N_4O_5$  (518.6) Ber. C 67.69 H 5.88 N 10.89 Gef. C 67.36 H 6.01 N 10.56

*1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (7b)*: Wie vorstehend beschrieben, wurde aus 0.22 g (0.70 mmol) **5b** quantitativ **7b** kristallisiert erhalten. Ausb. nach Umkristallisation aus Methanol/Heptan 0.17 g (86%); Schmp. 152–153 °C.

$C_{11}H_{16}N_4O_5$  (284.3) Ber. C 46.48 H 5.67 N 19.71 Gef. C 46.45 H 5.73 N 19.66

*5-Methyl-1-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (8a)*: Analog **7a** wurden aus 0.56 g (1.0 mmol) **6a** und 30 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol **8a** als farbloses Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 90:10); DC (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 90:10)  $R_F$  0.41. Ausb. 0.49 g (91%), farbloses Öl.

$C_{30}H_{32}N_4O_5$  (526.6) Ber. C 68.42 H 6.12 N 10.26 Gef. C 68.63 H 6.12 N 10.02

*1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (8b)*: Analog **7a** wurden aus 0.15 g (0.46 mmol) **6b** 0.14 g (quant.) **8b** als Kristalle erhalten. Ausb. nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Heptan 0.12 g (88%) farblose Kristalle, Schmp. 163–164 °C.

$C_{12}H_{18}N_4O_5$  (298.3) Ber. C 48.32 H 6.08 N 18.78 Gef. C 48.32 H 6.02 N 18.84

*1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carbonsäure-ethylester (9)*

a) Aus **5a**: 0.5 g Palladium-Schwarz wurden in 10 ml absol. Ethanol bis zur Sättigung mit Wasserstoff vorhydriert. Dazu wurden 0.50 g (0.92 mmol) **5a** in 10 ml Ethanol und 0.50 ml 9.5 N ethanolische Salzsäure gegeben, und die Hydrierung wurde fortgesetzt. Nach 10 h wurde vom Katalysator abfiltriert, mit schwach basischem Ionenaustauscher (IRA 45, OH<sup>⊖</sup>-Form) neutralisiert und eingengt. Rohausb. 0.26 g (quant.) farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR, s. Tab. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung ins Amid **11** übergeführt.

b) Aus **5b**: Zu einer Lösung von 0.42 g (1.34 mmol) **5b** in 12 ml Aceton/Wasser (1:1) wurde stark saurer Ionenaustauscher (3 ml Merck I, H<sup>⊕</sup>-Form) bei Raumtemp. gegeben. Nach 30 h wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert und dreimal mit je 20 ml 40 °C warmem Ethanol gewaschen. Die eingengten Filtrate lieferten ein farbloses, viskoses Öl, das mit dem obigen Produkt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch identisch war. Rohausb. 0.35 g (ca. 95%).

*5-Methyl-1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carbonsäure-ethylester (10)*: Aus **6b**: Wie für **9** unter b) beschrieben, wurde **10** als farbloses Öl mit 92% Rohausb. erhalten.

*1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (11)*

a) Aus **7a**: Wie für **9** unter a) beschrieben, wurden aus 0.52 g (1.0 mmol) **7a** 0.21 g (86%) **11** als farblose Kristalle erhalten. Schmp. 174–176 °C aus Ethanol (Lit. <sup>6)</sup> 174–176 °C).

$C_8H_{12}N_4O_5$  (244.2) Ber. C 39.35 H 4.95 N 22.94 Gef. C 39.25 H 4.83 N 22.88

b) *Aus 7b*: Wie für **9** unter b) beschrieben, wurden aus 0.28 g (1.0 mmol) **7b** 0.22 g (90%) **11** als farblose Kristalle erhalten. Schmp. 174–175 °C aus Ethanol.

c) *Aus 9*: Wie für **7a** beschrieben, wurden aus 0.36 g (1.30 mmol) **9** 0.25 g (76%) **11** als farblose Kristalle erhalten. Schmp. 174–176 °C aus Ethanol. Die erhaltenen Produkte sind mit einer auf unabhängigen Weg<sup>6)</sup> hergestellten Probe identisch (<sup>1</sup>H-NMR, IR).

*5-Methyl-1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (12)*: Wie für **7a** beschrieben, aus 0.29 g (1.0 mmol) **10** (Rohprodukt, s. o.); Ausb. 0.22 g (86%), farblose Kristalle, Schmp. 208–209 °C aus Isopropylalkohol (Lit.<sup>9)</sup> 209–211 °C aus Methanol).

$C_9H_{14}N_4O_5$  (258.2) Ber. C 41.86 H 5.46 N 21.70 Gef. C 42.00 H 5.49 N 21.89

*[(Ethoxymethylen)amino]oxoessigsäure-ethylester [N-(Ethoxymethylen)ethandisäure-amid-ethylester] (13)<sup>17)</sup>*: Zu einer Lösung von 34.80 g (0.12 mol) (Diethoxymethyl)triethylammonium-tetrafluoroborat (**16**)<sup>14)</sup> in 60 ml absol. Methylenchlorid wurden bei 0 °C 4.68 g (0.04 mol) Ethandisäure-amid-ethylester gegeben. Nach wenigen min wurde eine leicht gelbe, klare Lösung erhalten. Nach 1 h wurde auf Raumtemp. erwärmt, noch 2 h gerührt, dann wurden mit 200 ml absol. Ether vorhandene Salze ausgefällt, unter Feuchtigkeitsausschluß wurde abfiltriert und zweimal mit je 20 ml absol. Ether gewaschen. Die Filtrate wurden eingengt, der entstandene Orthoester über eine 20-cm-Vigreuxkolonne im Wasserstrahlvak. abdestilliert und der Rückstand im Hochvak. destilliert. Ausb. 5.62 g (81%), Sdp. 64 °C/0.01 Torr.

$C_7H_{11}NO_4$  (173.2) Ber. C 48.55 H 6.40 N 8.09 Gef. C 49.16 H 6.75 N 7.82

*1-(2,3,5-Tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carbonsäure-ethylester (14a)*: Zu einer Lösung von 1.32 g (3.0 mmol) **1a**<sup>4)</sup> in 15 ml absol. Methylenchlorid wurden bei 0 °C 0.52 g (3.0 mmol) **13**, gelöst in 5 ml absol. Methylenchlorid, gegeben. Anschließend wurde auf Raumtemp. erwärmt und nach 30 min das Lösungsmittel unter Feuchtigkeitsausschluß entfernt. Das farblose Öl wurde, in 40 ml absol. Xylol gelöst, 40 min auf 130 °C erhitzt und anschließend säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 95:5) gereinigt. Ausb. 1.22 g (75%), farbloses Öl; DC (Kieselgel, Chloroform/Aceton = 95:5)  $R_F$  0.72.

$C_{31}H_{33}N_3O_6$  (543.6) Ber. C 68.49 H 6.12 N 7.73 Gef. C 68.21 H 6.17 N 7.49

Außerdem wurden 60 mg (4%) **18a** (s. u.) erhalten.

*1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carbonsäure-ethylester (14b)*: Zu einer Lösung von 2.04 g (10.0 mmol) **1b**<sup>4)</sup> in 10 ml absol. Tetrahydrofuran wurden bei 0 °C 1.73 g (10.1 mmol) **13**, gelöst in 5 ml absol. Tetrahydrofuran, gegeben. Nach 30 min wurde unter Feuchtigkeitsausschluß eingengt, das erhaltene Öl in 30 ml absol. Xylol 30 min auf 120 °C erhitzt und dann säulenchromatographisch an einer „Lobar“-Fertigsäule (Größe C, Chloroform/Methanol = 97:3) gereinigt. Ausb. 1.75 g (56%), farbloser Feststoff, Schmp. 76–77 °C; DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 97:3)  $R_F$  0.38.

$C_{13}H_{13}N_3O_6$  (313.3) Ber. C 49.84 H 6.11 N 13.41 Gef. C 49.65 H 6.12 N 13.56

Außerdem wurden 0.17 g (7%) **18b** (s. u.) erhalten.

*1-(2,3,5-Tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid (15a)*: Wie für **7a** beschrieben, aus 0.22 g (0.40 mmol) **14a**; Ausb. 0.21 g (quant.), farblose Kristalle vom Schmp. 104–105 °C.

$C_{29}H_{30}N_4O_5$  (514.6) Ber. C 67.69 H 5.88 N 10.89 Gef. C 67.70 H 5.96 N 10.76

*1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid (15b)*: Wie für **7a** beschrieben, aus 0.15 g (0.48 mmol) **14b**; Ausb. 0.12 g (90%), farblose Kristalle, Schmp. 78 °C aus Ethylacetat/Petrolether (Sdp. 50–70 °C).

$C_{11}H_{16}N_4O_5$  (284.3) Ber. C 46.48 H 5.67 N 19.71 Gef. C 46.24 H 5.63 N 19.73

*1-(2,3,5-Tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol (18a)*

a) *Über 17a*: 1.30 g (3.0 mmol) **1a**<sup>4)</sup> und 4.35 g (15.0 mmol) **16**<sup>14)</sup> wurden in 25 ml absol. Methylchlorid 1 h bei 0 °C gerührt. Nach weiteren 2 h bei Raumtemp. wurden durch Zusatz von 50 ml absol. Ether vorhandene Salze ausgefällt, dann abfiltriert und zweimal mit je 20 ml absol. Ether nachgewaschen. Die Filtrate wurden unter Feuchtigkeitsausschluß eingengt und dadurch 2.0 g **17a** als Rohprodukt, leicht gelbes Öl, erhalten. Ohne weitere Reinigung wurde in 20 ml absol. Ethanol gelöst, mit 1.04 g (10.0 mmol) Formamidinacetat versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Es wurde filtriert, eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 96:4) gereinigt. Ausb. 0.78 g (55%) farbloses Öl, DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 96:4)  $R_F$  0.51, (Aceton/Petrolether (Sdp. 40–60 °C) = 23:77)  $R_F$  0.38.

$C_{28}H_{29}N_3O_4$  (471.6) Ber. C 71.32 H 6.20 N 8.91 Gef. C 71.46 H 6.09 N 8.87

b) *Mit Formamidinacetat*: Eine Lösung von 0.45 g (1.04 mmol) **1a**<sup>4)</sup> in 10 ml absol. Acetonitril wurde mit 2.08 g (20 mmol) Formamidinacetat versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde dreimal mit je 30 ml siedendem Methylchlorid extrahiert, der Extrakt eingengt und wie oben säulenchromatographisch gereinigt. Ausb. 0.29 g (59%) farbloses Öl. Die erhaltenen Produkte und das bei der Herstellung von **14a** erhaltene **18a** sind identisch (<sup>1</sup>H-NMR, IR, DC).

*1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol (18b)*

a) *Über 17b*: Wie für **18a** unter a) beschrieben, wurden aus 2.04 g (10.0 mmol) **1b**<sup>4)</sup> und 11.6 g (40.0 mmol) **16**<sup>14)</sup> über **17b** und Zusatz von 3.12 g (30.0 mmol) Formamidinacetat ein Produkt erhalten, das säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 97:3) gereinigt wurde. Ausb. 1.26 g (52%), farbloses Öl; DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 97:3)  $R_F$  0.65; (Chloroform/Aceton = 83:17)  $R_F$  0.34.

$C_{10}H_{15}N_3O_4$  (241.2) Ber. C 49.78 H 6.27 N 17.42 Gef. C 49.32 H 6.46 N 16.93

b) *Mit Formamidinacetat*: Wie für **18a** beschrieben, wurde aus 0.38 g (1.88 mmol) **1b**<sup>4)</sup> und 2.08 g (20.0 mmol) Formamidinacetat ein Öl erhalten, das säulenchromatographisch (s. o.) gereinigt wurde. Ausb. 0.29 g (64%) farbloses Öl. Die erhaltenen Produkte und das bei der Herstellung von **14b** erhaltene **18b** sind identisch (<sup>1</sup>H-NMR, IR, DC).

*1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid (19)*: Wie für **9** unter b) beschrieben, aus 0.28 g (1.0 mmol) **15b**; Ausb. 0.20 g (82%), farblose Kristalle, Schmp. 148–149 °C aus Ethylacetat/Methanol (Lit.<sup>6)</sup> 148–150 °C).

*1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol (20)*

a) *Aus 18a*: Wie für **9** unter a) beschrieben, aus 0.50 g (1.06 mmol) **18a**; Ausb. 168 mg (79%), farblose Kristalle, Schmp. 142–143 °C aus Methanol (Lit.<sup>16)</sup> 142–143 °C).

$C_7H_{11}N_3O_4$  (201.2) Ber. C 41.79 H 5.51 N 20.89 Gef. C 41.64 H 5.66 N 20.76

b) *Aus 18b*: Wie für **9** unter b) beschrieben, aus 0.38 g (1.58 mmol) **18b**; Ausb. 0.23 g (75%), farblose Kristalle, Schmp. 142–143 °C aus Methanol. Die erhaltenen Produkte sind mit authentischem Material<sup>16)</sup> identisch (Schmp., Misch.-Schmp. und <sup>1</sup>H-NMR).

- 1) 3. Mitteil.: s. Lit.<sup>5)</sup>
- 2) Aus der Dissertation *D. Heermann*, Univ. Stuttgart 1978. – Durchführung der Untersuchungen im Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80, von 1975 – 1977.
- 3) *R. R. Schmidt, J. Karg* und *W. Guilliard*, *Angew. Chem.* **87**, 69 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 51 (1975).
- 4) *R. R. Schmidt, J. Karg* und *W. Guilliard*, *Chem. Ber.* **110**, 2433 (1977).
- 5) *R. R. Schmidt, W. Guilliard* und *J. Karg*, *Chem. Ber.* **110**, 2445 (1977).
- 6) *J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell* und *L. N. Simon*, *J. Med. Chem.* **15**, 1150 (1972).
- 7) *L. Dudycz, D. Shugar, E. De Clercq* und *J. Descamps*, *J. Med. Chem.* **20**, 1354 (1977); *E. De Clercq* und *P. F. Torrence*, *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides.* **5**, 187 (1978).
- 8) *J. T. Witkowski, R. K. Robins, G. P. Khare* und *R. W. Sidwell*, *J. Med. Chem.* **16**, 935 (1973).
- 9) *S. R. Naik, J. T. Witkowski* und *R. K. Robins*, *J. Heterocycl. Chem.* **11**, 57 (1974).
- 10) *A. S. Narang* und *R. Vince*, *J. Med. Chem.* **20**, 1684 (1977).
- 11) Kürzlich wurden ausgehend von **1a** und **3** auch von anderer Seite Bemühungen in dieser Richtung unternommen: *Y. Ito, Y. Nii, S. Kobayashi* und *M. Ohno*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2521.
- 12) *D. G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie* und *L. R. Newlands*, *Chem. Rev.* **70**, 151 (1970).
- 13) *A. Reissert*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **37**, 3721 (1904).
- 14) *S. Kabuss* und *W. Tritschler*, *Synthesis* **1971**, 312.
- 15) Durchführung: *J. J. Stezowski* und *E. Eckle*, Univ. Stuttgart 1978.
- 16) *J. T. Witkowski* und *R. K. Robins*, *J. Org. Chem.* **35**, 2635 (1970).
- 17) Siehe dazu *S. Kabuss, W. Tritschler* und *A. Lienemann*, *Synthesis* **1975**, 272.

[11/81]