

47. Synthese und Umwandlungen von Isoxazolidin-Nucleosiden

von Andrea Vasella

Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(22. XII. 76)

Synthesis and Transformations of Isoxazolidine-Nucleosides

Summary

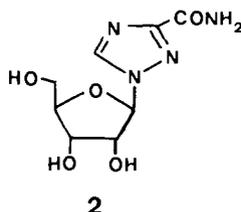
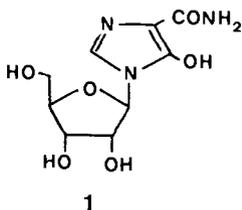
Reaction of the oxime **12** with formaldehyde, acetaldehyde or acetone in the presence of methacrylic acid methylester leads in a highly stereoselective 1,3 dipolar cycloaddition of the corresponding nitrones to the protected isoxazolidine ribosides **13**, **14**, **20**, **21** and **26** (*Scheme 1* and *2*).

Using a new, mild procedure to effect detritylation, the cycloaddition products were transformed into the alcohols **16–19**, **22–25** and **27**.

Cleavage of a mixture of the glycosides **16** and **17** yielded the *N*-unsubstituted isoxazolidine **29** in 65% optical purity while the cleavage of **27** gave optically pure **28**.

Alternatively, the isoxazolidine ribosides **13**, **14**, **16–18** and **26** were transformed *via* reductive cleavage of the isoxazolidine N–O bond and subsequent lactamization into the corresponding pyrrolidinone-ribosides **30**, **33**, **35**, **42**, **49** and **50**, the ribitolyl pyrrolidinones **31**, **34**, **36–39** and **43–46** (see *Scheme 4*) and the ribitolyl isoxazolidine **47**.

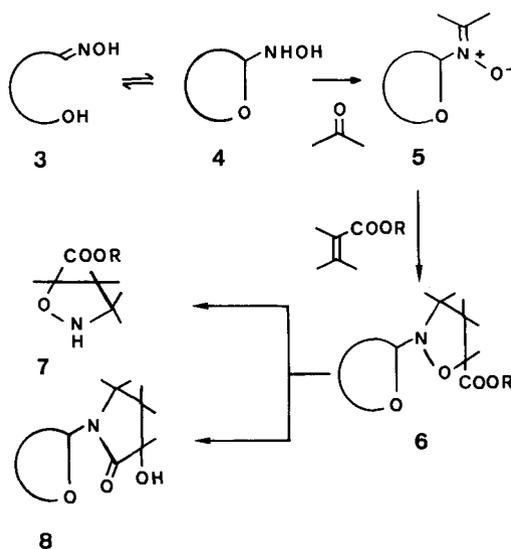
Einleitung. – Die Bedeutung der Nucleoside beruht auf den biologischen Eigenschaften, die sich sowohl bei natürlich vorkommenden wie auch bei synthetisch hergestellten Vertretern finden. Beispiele dafür sind das immunosuppressiv wirksame Bredinin (**1**) [1–3], das aus dem Kulturfiltrat von *Eupenicillium brefeldianum* isoliert wurde und das synthetisch hergestellte, antiviral wirksame Ribavirin (**2**) [4].



Die biologischen Eigenschaften bilden den unmittelbaren Anlass zur Synthese von verschiedenartig abgewandelten Analogen. Vom präparativen Standpunkt aus interessiert dabei zunächst die Methodik und dies insbesondere im Hinblick auf das Problem der Glycosidsynthese. Wegen den oft unbefriedigenden Resultaten der Glycosidsynthesen, die von den vorgebildeten Zucker- und Basenkomponenten, resp. deren Derivaten ausgehen, wurden in neuerer Zeit Verfahren entwickelt, bei denen die Nucleoside unter Verwendung eines die glycosidische Bindung bereits enthaltenden Zuckerderivates synthetisiert wurden [5–11]. Diese Verfahren dienten vor allem zum Aufbau von Nucleosiden mit fünfgliedrigem Basenteil, als deren Vertreter Bredinin und Ribavirin eingangs erwähnt wurden.

Problemstellung. – Unser Interesse am Problem der Synthese von *N*-Glycosiden führte uns dazu, eine Methode zur Synthese von Nucleosiden mit fünfgliedrigem Basenteil vom Isoxazolidintyp auszuarbeiten (vgl. *Schema 1*).

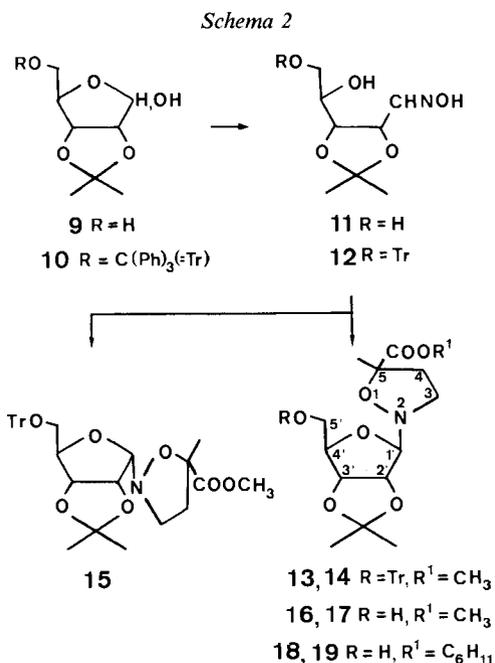
Schema 1



Dazu sollten Hydroxy-oxime geeigneter Monosaccharidderivate 3 über ihre ringtautomeren Hydroxylaminformen 4 durch Umsetzung mit Carbonylverbindungen in Nitrone 5 übergeführt werden, von denen wir erwarteten, dass sie durch 1,3-dipolare Cycloaddition an Äthylencarbonsäureester in Analogie zu bekannten Umsetzungen [12] [13] Isoxazolidin-*N*-glycoside 6 ergeben würden. Die Isoxazolidin-*N*-glycoside sollten sich einerseits in sonst nicht leicht zugängliche *N*-unsubstituierte Isoxazolidine 7 und andererseits in entsprechende Pyrrolidinoglycoside 8 umwandeln lassen.

Die Durchführbarkeit dieses Konzeptes überprüften wir mit den Oximen der 2,3-*O*-Isopropyliden-5-*O*-trityl-*D*-ribose (12) (*Schema 2*), die wir mit Formaldehyd, Acetaldehyd bzw. Aceton in Gegenwart von Methacrylsäuremethylester umsetzten. In dieser Abhandlung berichten wir über die in diesem Zusammenhang erhaltenen Ergebnisse.

Cycloadditionen. – Die Oxime der Isopropylidenribose (**11**) und der entsprechenden 5-*O*-Tritylverbindung **12** lassen sich problemlos aus den jeweiligen Hemiacetalen **9** und **10** [14] erhalten (vgl. *Schema 2*); unter Verwendung einer Arbeitsvorschrift von



Bisaz zur Herstellung der Isopropylidenribose¹⁾ betragen die Gesamtausbeuten an **11** und **12**, ausgehend von Ribose, 63 bzw. 50%. Das Oxim **11** stellt ein Öl dar und erweist sich im NMR.-Spektrum als ein Gemisch der *E*- und *Z*-Isomeren im Verhältnis 7:3. Die Zuordnung der Signale zu den Isomeren erfolgte nach Literaturangaben (vgl. z. B. [15–18]). Das Oxim **12** kristallisiert als Solvat mit einem Äquivalent Essigester in zwei bei 75, bzw. 89° schmelzenden Modifikationen **12a** und **12b**. Aus den NMR.-Spektren geht hervor, dass es sich bei **12a** um das reine *E*-Isomere handelt, das sich in Lösung langsam mit seinem *Z*-Isomeren ins Gleichgewicht setzt, bei **12b** aber um ein Gemisch der beiden Isomeren im Verhältnis 9:1. Eine cyclische Hydroxylaminform liess sich NMR.-spektroskopisch weder bei **11** noch bei **12** nachweisen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Resultaten der Untersuchungen über die Ring-Kettentautomerie von Zuckeroximen, wonach in wässriger Lösung wohl die Hydroxylaminformen der Aldohexose-oxime, nicht aber der Aldopentose-oxime nachweisbar sind [19]. Die Äquilibrierung der jeweiligen *E*- und *Z*-Oxime von **11** und **12**, die durch Mutarotation und bei **12** auch NMR.-spektroskopisch in Erscheinung tritt, dürfte jedoch über die gesuchten Hydroxylaminformen verlaufen.

Die Hydroxylaminformen von **12** lassen sich tatsächlich über die entsprechenden Nitrone abfangen, wie die Umsetzung von **12** mit Formaldehyd und Methylmetha-

¹⁾ Ich danke Herrn *Bisaz*, ETH-Zürich, für die Überlassung dieser Vorschrift.

crylat zeigt. Dabei erhielten wir in Ausbeuten von 72, 17 und 8% die drei Produkte **13**, **14** und **15**, die nur mühsam voneinander getrennt werden konnten. Das Addukt **15** wandelte sich in Chloroformlösung in **13** um und wurde nicht näher untersucht.

Aus den spektroskopischen Daten von **13** und **14** geht unmittelbar hervor, dass es sich um isomere Additionsprodukte eines oder mehrerer intermediär gebildeter Nitronen an Methacrylsäuremethylester handelt. Es galt noch, die Konfiguration der Produkte am anomeren Zentrum abzuleiten und die Frage nach der Regio- und Stereoselektivität der Addition zu beantworten.

Die Konfiguration am anomeren Zentrum von **13** und **14** lässt sich aus den NMR.-Spektren ableiten; man findet nämlich für H-C(1') von **13** ein Singulett bei 4,77 ppm und für H-C(1') von **14** ein Dublett bei 4,59 ppm mit einer Aufspaltung von 1,5 Hz. Beide Signalformen sind nur mit einer β -D-Konfiguration vereinbar [20]; infolge der abgeflachten Konformation des an einen Dioxolanring annelierten Furanoseringes erlaubt auch eine Aufspaltung von 1,5 Hz eine eindeutige Zuordnung.

Die Regiospezifität der Cycloaddition ergibt sich ebenfalls aus den NMR.-Spektren, in welchen die Signale von H-C(3) und H-C(4) von **13** und **14** als Multiplette von *ABXY*-Typ erscheinen, was das Vorliegen von 3,3-disubstituierten Isoxazolidinen ausschliesst. Die Regiospezifität entspricht somit derjenigen bekannter Additionen anderer Nitronen an Methylmethacrylat [12].

Da **13** und **14** beide β -D-Konfiguration besitzen und mit gleicher Regioselektivität gebildet werden, können sie sich nur in der Konfiguration an C(5) voneinander unterscheiden. Die Stereoselektivität der Cycloaddition ergibt sich somit aus dem Mengenverhältnis von 4:1 (60%), in dem **13** und **14** gebildet werden; unter Einbeziehung von **15**, das sich unter schwach sauren Bedingungen in **13** umwandeln lässt und bei dem es sich um das entsprechende α -D-Isomere handeln muss, beträgt das Verhältnis 82,5:17,5 (65%).

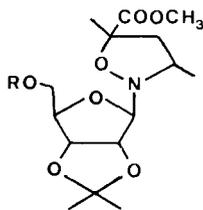
Der Konfigurationsunterschied von **13** und **14** macht sich beim Vergleich der NMR.-Spektren dieser Verbindungen mit denjenigen der entsprechenden Detritylierungsprodukte **16** und **17** deutlich bemerkbar. Im Spektrum von **16** erscheinen nämlich die Signale eines der H-C(3) und der C(5)-Methylgruppe um je 0,3 ppm bei tieferem Feld als im Spektrum der entsprechenden Verbindung **13**, während beim Übergang von **14** in **17** nur das Signal eines der H-C(3) verschoben wird, und zwar ebenfalls um 0,3 ppm. Diese Verschiebungen lassen sich durch den abschirmenden Einfluss der Tritylgruppe auf eines der H-C(3) von **13** und **14** sowie auf die CH₃-Gruppe an C(5) von **13** erklären. Sie bilden zusätzlich einen Hinweis auf die β -D-Konfiguration dieser Verbindungen.

Die Detritylierung von **13** und **14** musste infolge der Säurelabilität von **16** und **17** unter sehr milden Bedingungen erfolgen. Neben der von *Gerlach* erwähnten halolytischen Detritylierungsmethode [21] bewährte sich eine präparativ einfache Alkoholyse, bei der die Tritylverbindungen bei Raumtemperatur in 0,5- bis 1proz. alkoholischer Methylenchloridlösung in Gegenwart geringer Mengen von wasserfreiem Eisen(III)-chlorid umgesetzt wurden. Diese Methode ergab ohne Optimierung Ausbeuten von durchschnittlich 75% an gereinigtem Detritylierungsprodukt.

Um abzuklären, ob sich der Nachteil der schlechten Trennbarkeit von **13** und **14** durch Verwendung eines anderen Methacrylsäureesters umgehen liesse, setzten wir **12** auch mit Formaldehyd und Methacrylsäurecyclohexylester um. Tatsächlich ergab

die Detritylierung des Rohproduktes ein säulenchromatographisch bequem trennbares Gemisch zweier Alkohole; als Hauptprodukt erhielt man 66% kristallines **18** neben 19% des isomeren Alkohols **19**. Die spektroskopischen Daten von **18** und **19** zeigen den analogen Verlauf der Cycloaddition an Methyl- und Cyclohexylmethacrylat; später zu besprechende Umsetzungen zeigen, dass **13** und **18** an C(5) gleiche Konfiguration aufweisen.

Die Umsetzung von **12** mit Acetaldehyd und Methylmethacrylat ergab zwei Hauptprodukte, wovon sich eines durch Chromatographie rein erhalten liess. Die spektroskopischen Daten weisen es als Isoxazolidin der Konstitution **20** aus; insbesondere erscheint im NMR.-Spektrum das Signal der Methylgruppe an C(3) als Dublett bei 1,11 ppm und das Signal von H-C(1') als breites Singulett bei 4,95 ppm, wie es für ein β -D-Anomer kennzeichnend ist [20]. Das zweite Hauptprodukt **21** konnte nur durch Tritylierung des entsprechenden Alkohols **23** rein erhalten werden; sein NMR.-Spektrum zeigt, dass es sich um ein ebenfalls zur β -D-Reihe gehöriges Konfigurationsisomeres von **20** handelt. Detritylierung des Rohproduktes ergab ein Gemisch isomerer Alkohole, das sich chromatographisch weitgehend auftrennen liess. Dabei fiel in 24% Ausbeute der Alkohol **22** an, der auch aus **20** hergestellt wurde. Daneben fassten wir in 35% Ausbeute den isomeren Alkohol **23** und ferner in 3,5% Ausbeute ein Gemisch von zwei weiteren Isomeren **24** und **25**. Die NMR.-Spektren zeigen für alle vier Verbindungen die β -D-Konfiguration; es werden also alle Diastereomere dieser Konfiguration gebildet, die bei vorgegebener Regiospezifität der Addition denkbar sind.



20, 21 R = Tr

22-25 R = H

Im Unterschied zur Umsetzung mit Formaldehyd entstehen hier zwei Hauptprodukte, was sich auf drei Arten erklären lässt: Entweder reagieren die beiden entsprechenden β -D-konfigurierten *E*- und *Z*-Nitronen mit hoher und gleicher Stereoselektivität mit Methylmethacrylat oder sie reagieren beide mit hoher, aber entgegengesetzter Stereoselektivität oder es reagiert stark überwiegend nur ein Nitron mit geringer Stereoselektivität.

Im ersten Fall erwartet man, dass sich die Basenteile der beiden Hauptprodukte in der Konfiguration an C(3) voneinander unterscheiden, während im zweiten Fall sowohl C(3) als auch C(5) und im dritten Fall nur C(5) verschieden konfiguriert sein sollten.

Die spektroskopischen Daten der erhaltenen Verbindungen weisen auf eine diastereomere Beziehung zwischen den Basenteilen von **20** und **21**; d. h. sie sprechen gegen den zweiten Erklärungsversuch.

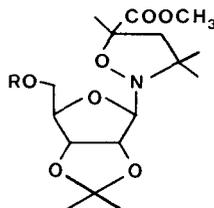
Tabelle. Chemische Verschiebungen (ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) im Isoxazolidinteil der Nucleoside

Isoxazolidin	H _A -C(4) (J _{AB} ; J _{3,4})	H _B -C(4) (J _{3,4})	$\Delta\delta$ (H _A , B)	CH ₃ -C(3)	CH ₃ -C(5)
20	2,02 (12; 8)	2,33 (8)	0,31	1,11	0,95
22	2,24 (12; 8)	2,50 (8)	0,36	1,17	1,50 (1,56) ^{a)}
21	1,82 (13; 5,5)	2,88 (7,5)	1,06	1,03	1,46
23	1,93 (13; 6)	3,03 (7)	1,08	1,33	1,52 (1,58) ^{a)}

a) Zuordnung unsicher.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Signale von H-C(4) von **20** und **22** viel geringere chemische Verschiebungsdifferenzen ($\Delta\delta$) aufweisen als die entsprechenden Signale von **21** und **23**. Dieser Unterschied der Verschiebungsdifferenzen lässt sich – unter Annahme einer bevorzugten pseudoäquatorialen Lage der Estergruppe – mit einer *trans*-Anordnung von CH₃-C(3) und CH₃-C(5) in **20** und **21** und einer entsprechenden *cis*-Anordnung in **21** und **23** erklären. Die *cis*-Anordnung bringt es nämlich mit sich, dass eines der H-C(4) ekliptisch zu zwei Methylgruppen angeordnet ist und von beiden abgeschirmt wird, das andere H-C(4) jedoch diesem Einfluss nicht unterliegt, während im Fall der *trans*-Anordnung der Methylgruppen beide H-C(4) zu je einer Methylgruppe ekliptisch angeordnet sind. Für den abschirmenden Einfluss einer Methylgruppe findet man in der Literatur Werte von ca. 0,2 ppm [22]; im vorliegenden Fall betragen die Werte 0,2 bzw. 0,5 ppm. In Übereinstimmung mit dieser Interpretation findet man auch einen differenzierteren Einfluss der Tritylgruppe auf die chemische Verschiebung der Methylgruppen an C(3) und C(5) in **20** und **21**. Die vorliegenden Daten erlauben es jedoch nicht, zwischen der wenig stereoselektiven Addition eines Nitrons und der stereoselektiven Addition von zwei Nitronen zu unterscheiden. Daher erschien es besonders interessant, die Umsetzung von **12** mit Aceton und Methylmethacrylat zu untersuchen; einmal um festzustellen, ob entsprechende Nitronen überhaupt gebildet werden und dann, um festzustellen, mit welcher Stereoselektivität die Cycloaddition abläuft.

Die Reaktion von **12** mit einem grossen Überschuss von Aceton und Methylmethacrylat ergab nach einwöchigem Kochen unter Rückfluss in 91% Ausbeute das Isoxazolidin **26**. Es wurde kein weiteres Produkt isoliert; anscheinend verläuft diese Cycloaddition sowohl regio- als auch stereospezifisch. Die Struktur von **26** wurde



26 R = Tr

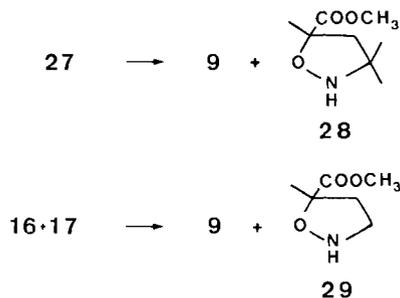
27 R = H

(bis auf die Konfiguration an C(5)) aus den spektroskopischen Daten abgeleitet und durch die Untersuchung des entsprechenden Alkohols **27** bestätigt. Die hohe Stereoselektivität dieser und der unter Verwendung von Formaldehyd ablaufenden Cycloaddition legt die Vermutung nahe, dass auch die Reaktion von **12** mit Acetaldehyd und Methylmethacrylat mit ähnlich hoher Stereoselektivität verläuft, jedoch unter Beteiligung der beiden entsprechenden β -D-konfigurierten *E*- und *Z*-Nitrone.

Diese einfache und ergiebige Darstellung von geschützten Isoxazolidin-glycosiden sollte nun, in Anbetracht der hohen Stereoselektivität, mit der sie erfolgt, den Zugang zu optisch reinen, *N*-unsubstituierten Isoxazolidinen eröffnen.

Glycosidspaltung. – Die Säurelabilität der Isoxazolidinglycoside war schon bei der Abspaltung der Tritylgruppe aufgefallen. In wässriger Essigsäure läuft z. B. die Glycosidspaltung von **27** innerhalb von 1,5 Std. zu ca. 90% ab und ergibt die 2,3-*O*-Isopropylidenribose (**9**) und das Isoxazolidin **28** (vgl. *Schema 3*). Da die Halbwertszeit der Hydrolyse von **16** unter analogen Bedingungen etwa 6 Std. beträgt, lässt sich auf einen beträchtlichen Abbau an sterischer Spannung bei der Glycosidspaltung von **27** schliessen.

Schema 3



Präparativ bequemer gestaltet sich die Glycosidspaltung bei Verwendung von Mineralsäuren, die gleichzeitig eine Umwandlung des Glycosidteils in wasserlösliche Produkte bewirken. So erhält man nach Behandlung von **27** mit methanolischer Salzsäure unter nicht optimierten Bedingungen das optisch reine Isoxazolidin **28** in 67% Ausbeute. Die Glycosidspaltung des aus der Detritylierung des Rohproduktes der Cycloaddition stammenden Gemisches an **16** und **17** verlief am besten in methanolischer Perchlorsäure und ergab das bekannte Isoxazolidin **29** [23] in einer Ausbeute von 84% und einer optischen Reinheit von etwa 65%.

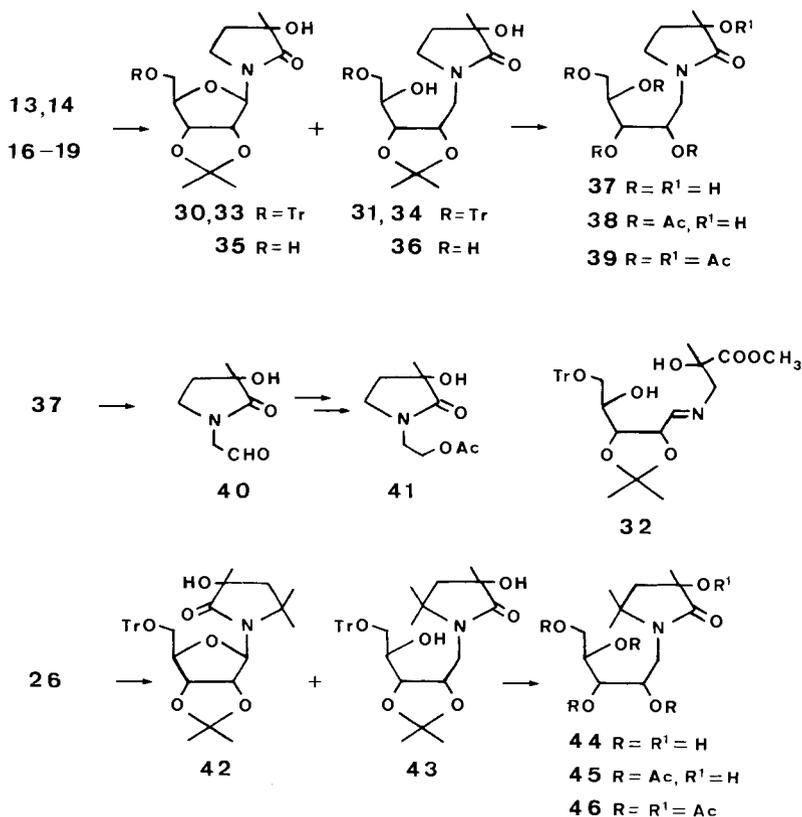
Darstellung von Pyrrolidinon-ribosiden. – Als letzte der uns gestellten Aufgaben verblieb noch die Umwandlung der Isoxazolidin-riboside in die entsprechenden Pyrrolidinon-riboside. Dazu wurde **13** in Gegenwart von *Raney*-Nickel W 6 [12] [24] hydriert und das Rohprodukt, das aufgrund des IR.-Spektrums nur wenig Lactam enthielt, mit methanolischer Natriummethanolatlösung behandelt. Chromatographie des Rohproduktes ergab die Verbindungen **30** und **31** in 62 und 31% Ausbeute (vgl. *Schema 4*).

Beim Hauptprodukt **30** handelt es sich um das gesuchte Pyrrolidinon-ribosid, das im IR.-Spektrum u. a. Hydroxybanden sowie die Absorption der Carbonylgruppe

bei 1705 cm^{-1} zeigt. Im NMR.-Spektrum tritt das Signal von H-C(1') bei 5,59 ppm als Dublett auf ($J=3,3$ Hz). Diese Werte stimmen mit den Daten analoger, β -D-konfigurierter Verbindungen überein [20] [25]. Die β -D-Konfiguration wird zusätzlich gestützt durch die Verschiebungsdifferenz der Methylsignale der Isopropylidengruppe [26].

Das zweite Produkt (31) entsteht offenbar durch weitergehende Reduktion, enthält es doch gemäss Massenspektrum zwei Wasserstoffe mehr als 30. Sein IR.-Spektrum zeigt neben intensiven OH-Banden eine im Vergleich zu 30 um 20 cm^{-1} verschobene Carbonylbande bei 1685 cm^{-1} , was sich mit dem Übergang eines *N*-Alkoxylactams in ein *N*-Alkylactam gut vereinbaren lässt (vgl. [27] [28]). Die Struktur wird bestätigt durch das NMR.-Spektrum, in welchem die Signale von H-C(1') zwischen 3 und 4 ppm auftreten. Deutlich strukturiert erscheint das Signal von H-C(2') bei 4,34 ppm als dreifaches Dublett mit den Aufspaltungen von 8, 5 und 2 Hz. Die Bildung von 31 lässt sich zwanglos durch die Weiterreduktion der intermediär auftretenden Schiff'schen Base 32 erklären (vgl. [29-31]). Die analoge Reaktion des isomeren Isoxazolidins 14 ergab erwartungsgemäss zwei neue Pyrrolidinone 33 und 34, wobei die Verwendung grösserer Katalysatormengen zu erhöhten Anteilen an 34 führte.

Schema 4



Völlig parallel zu den besprochenen Umsetzungen gestaltet sich die Reduktion des Alkohols **16**, die kristallinen **35** neben **36** ergab. Die gleichen Verbindungen **35** und **36** erhielt man ebenfalls aus **18** in 63 und 25% Ausbeute, was beweist, dass **14** und **18** gleich konfiguriert sind.

Es erschien nun wünschenswert, die Reduktion der Isoxazolidine so zu lenken, dass wahlweise Pyrrolidinone vom Typ **30** oder **31** entstehen.

Es gelang tatsächlich, mit Hilfe eines modifizierten Nickel-Katalysators [32] aus **14** ausschliesslich **36** zu erhalten, das in Ausbeuten von 89% anfiel.

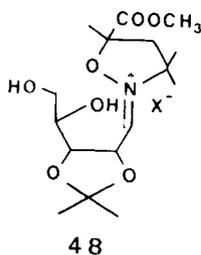
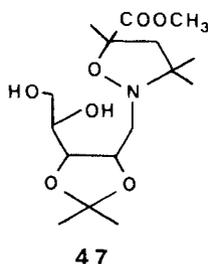
Um die Struktur von **36** zu stützen, hydrolysierten wir **36** zum Alkohol **37**, der ein kristallines Tetraacetat **38** und ein öliges Pentaacetat **39** ergab. Zusätzlich wurde **37** durch Perjodatspaltung in den Aldehyd **40** übergeführt, der nach Reduktion mit Natriumborhydrid und Acetylierung als Acetat **41** charakterisiert wurde (vgl. *Schema 4*).

Es gelang hingegen nicht, die Reduktion so zu lenken, dass ausschliesslich Pyrrolidinone vom Typ **30** entstehen; bestenfalls erhielt man aus **16** unter Verwendung eines Rhodiumkatalysators relativ erhöhte Anteile an **35**, nämlich 66,5% neben 9% an **36**.

Die sterische Hinderung der N–O-Bindung durch die geminale Dimethylgruppe in Stellung 3 verlangsamte stark die Reduktion von **26** (vgl. *Schema 4*). Wir erhielten schliesslich die erwarteten Pyrrolidinone **42** und **43** in je 25% Ausbeute. Auch hier folgt die Struktur der Produkte aus ihren spektroskopischen Daten und der Umwandlung von **43** in das Hydrolyseprodukt **44** und das entsprechende Tetra- und Pentaacetat **45** und **46**.

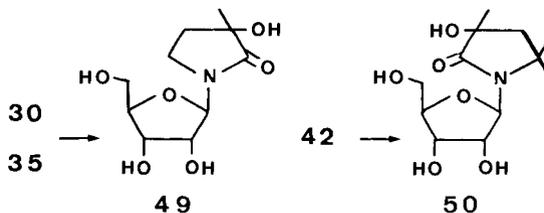
Der Vergleich der Spektren von **42** und **30** weist auf einen bedeutenden Konformationsunterschied dieser Verbindungen. So erscheint im NMR.-Spektrum von **42** das Signal von H–C(1') als Dublett ($J = 1,5$ Hz) bei höherem Feld ($\delta = 5,03$ ppm), als das Signal von H–C(2') ($\delta = 5,17$ ppm); im Spektrum von **30** hingegen erscheint das Signal von H–C(2') bei höherem Feld ($\delta = 4,88$ ppm) als jenes von H–C(1') ($\delta = 5,59$ ppm). Dies lässt sich mit der Annahme einer *anti*-Anordnung des Basenteils in **30** und einer entsprechenden *syn*-Anordnung in **42** erklären [32], wobei letztere zweifellos durch die Raumbeanspruchung der geminalen Dimethylgruppe in Stellung 3 bedingt ist [34]. Im Spektrum von **42** sprechen zudem die niedrigen Werte von $J_{1',2'} = 1,5$ Hz und $J_{3',4'} = 4,2$ Hz für einen besonders stark abgeflachten Furanosering [20].

Die sterische Abschirmung der N–O-Bindung in **26** zeigt sich auch in der Reaktionsfähigkeit dieser Verbindung bei Reduktionsversuchen mit Platinkatalysatoren in neutraler Lösung. Erst in schwach saurer Lösung entsteht eine neue kristalline



Verbindung, der aufgrund spektroskopischer Daten die Struktur **47** zukommt. Die Bildung von **47** erklärt sich durch die Reduktion eines intermediär entstehenden Immoniums **48**, das unter Bedingungen gebildet wird, bei denen in Abwesenheit eines Reduktionsmittels Glycosidspaltung eintritt. Die Bildung von **47** stützt somit die Annahme, dass bei der Spaltung von N-Glycosiden der Protonierung am (Furanose-) Ringsauerstoff die entscheidende Rolle zukommt [35].

Durch säurekatalysierte Hydrolyse lassen sich die geschützten Pyrrolidinone **30**, **35** und **42** in hohen Ausbeuten in die hochkristallinen, freien Nucleoside **49** und **50** überführen. In den NMR.-Spektren dieser Verbindungen sprechen wiederum die



grossen Unterschiede der Verschiebungsdifferenzen der Signale der jeweiligen H-Atome an C(1') und C(2') für stark verschiedene Konformationen von **49** und **50**. In diesem Zusammenhang deuten die Aufspaltungen der Signale von H-C(1') im NMR.-Spektrum von **49** ($J=4$ Hz) und **51** ($J=7$ Hz) auf eine stärkere Beteiligung des *S*-Typs am Konformerengleichgewicht von **50**, offenbar gekoppelt mit einer *syn*-Anordnung des Basenteils [36] [37], wie sie etwa bei sterisch gehinderten Nucleosiden (z. B. dem 6-Methylpyrimidin [34]) bekannt ist.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.224-0.74) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Normale Aufarbeitung bedeutet Aufnahmen im angegebenen Lösungsmittel und 3malige Verteilung zwischen diesem Lösungsmittel und der näher bezeichneten wässrigen Phase, gegebenenfalls Neutralwaschen mit Wasser oder ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit wasserfreiem $MgSO_4$, Filtrieren und Eindampfen im Rotationsverdampfer (RV.) bei einer Badtemperatur von 40–45°. Für Dünnschichtchromatogramme (DC.) verwendete man mit Kieselgel HF₂₅₄₊₃₆₆ nach Stahl (*Merck*) beschichtete Glasplatten. Substanzflecken wurden durch Besprühen mit alkoholischer Jodlösung und/oder 50proz. Schwefelsäure und anschliessendes Erhitzen sichtbar gemacht. Zur präparativen Schichtchromatographie (präp. DC.) wurde Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ (*Merck*) verwendet (Schichtdicke 2 mm). In Klammern sind die verwendeten Laufmittelsysteme und die Anzahl Durchläufe angegeben. Falls nicht näher bezeichnet, erfolgte die chromatographische Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (*Merck*). Die – nicht korrigierten – Schmelzpunkte wurden in einer im Hochvakuum (HV.) abgeschmolzenen Glaskapillare im Ölbad bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, falls nicht anders vermerkt, in $CHCl_3$ -Lösung in einem Rohr von 10 cm Länge bei 25° mit einem *Perkin-Elmer* Polarimeter, Modell 141, bei 365, 436, 546, 578 und 598 nm gemessen und der bei der D-Linie des Natriums gemessene Wert durch Extrapolation überprüft. – **NMR.-Spektren:** ¹H-NMR.-Spektren wurden, falls nicht anders vermerkt, in $CDCl_3$ -Lösung bei 100 MHz (*Varian* Modell HA-100) aufgenommen, ¹³C-NMR.-Spektren entsprechend bei 25,18 MHz (*Varian* Modell XL-100). Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten (ppm, bezogen auf Tetramethylsilan, $\delta=0$, als internen Standard) angegeben. Die Signalformen werden wie folgt abgekürzt: *s*=Singulett, *d*=Dublett, *d*×*d*=doppeltes Dublett, *d*×*d*×*d*=durch zusätzliche Kopplung aufgespaltenes doppeltes Dublett, *t*=Triplett, *q*=Quartett, *m*=Multipllett, br.=breites, unstrukturiertes

Signal. Signale, die nach Austausch mit D₂O ausbleiben, werden besternt (*). Die Kopplungskonstanten *J* entsprechen den direkt aus den Spektren abgelesenen Werten (Interpretation erster Ordnung). Die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl stimmt mit den jeweils angegebenen Zuordnungen überein. – Die IR.-Spektren wurden, falls nicht anders vermerkt, in 3proz. Lösung in CHCl₃ aufgenommen; Spektren in KBr bei einer Konzentration von 0,8 mg Substanz in 300 mg KBr. Die Lage der wichtigsten Banden wird in cm⁻¹ angegeben (*sh* = Schulter, *br.* = breit, unstrukturiert). – Die Massenspektren (MS.) wurden mit den Spektrographen *Hitachi* RMU 6M oder RMU 60, bzw. (hochaufgelöste Spektren) *AEI*, MS 50 aufgenommen. Die Spaltprodukte sind in Einheiten von *m/e* und ihre Intensität in Prozent (bezogen auf das intensivste Signal) in Klammern angegeben. – Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur; i. v. = im Wasserstrahlvakuum.

2,3-O-Isopropyliden-D-ribose-oxim (11). Eine Lösung von 200 mg **2,3-O-Isopropyliden-D-ribose** in 0,5 ml MeOH und 0,2 ml Pyridin wurde mit 203 mg NH₂OH · HCl (getrocknet über P₂O₅) 3 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde mehrfach mit Benzol eingedampft und an 15 g Kieselgel (Essigester/MeOH 9:1) chromatographiert. Nach Trocknen im HV. erhielt man 171 mg **11** (79,2%). Zur Analyse destillierte man eine Probe 2 × bei 90°/0,002 Torr. [α]_D (Endwert) = +17,9° (*c* = 0,742). – IR.: 3580, 3380–3320, 2990, 2940, 2885, 1448, 1381, 1374, 1165, 1065, 969, 932, 860. – NMR. (CD₃CN): 8,80 (*br.*, 0,72H)*; 7,38 (*d*, *J* = 8, 0,72H); 6,85 (*d*, *J* = 6, 0,28H); 5,32 (*t*, *J* = 6, 0,28H); 4,66 (*d* × *d*, *J* = 6/8, 0,72H); 4,28–4,02 (*m*, 1H); 3,76–3,40 (*m*, 3H); 3,00 (*br.*, 2H)*; 2,24 (*br.*, 2H)*; 1,44 (*s*, 3H); 1,35 (*s*, 3H). – NMR. (CDCl₃): u. a. 9,5–8,5 (*br.*, 0,38H); 7,48 (*d*, *J* = 8, 0,62H); 6,95 (*d*, *J* = 6, 0,38H); 5,36 (*t*, *J* = 8, 0,38H); 5,08–4,68 (*m*, 1,62H); 4,50–4,00 (*m*, 2H); 4,00–3,40 (*m*, 3,6H); 1,50 (*s*, 3H); 1,40 (*s*, 3H). – MS.: 190 (*M*⁺ – 15, 7), 175 (3), 173 (6), 172 (3), 159 (2), 146 (8), 144 (11), 116 (3), 115 (6), 100 (5), 98 (16), 88 (9), 86 (7), 85 (12), 83 (5), 70 (15), 69 (4), 68 (4), 60 (5), 59 (100), 57 (5), 55 (8), 53 (8), 43 (43), 41 (12).

C₈H₁₅NO₅ (205,21) Ber. C 46,82 H 7,37 N 6,83% Gef. C 46,62 H 7,39 N 6,60%

2,3-O-Isopropyliden-5-O-trityl-D-ribose-oxim (12). 1. Eine Lösung von 560 mg **10** [14] in 7 ml Pyridin wurde mit 1,07 g NH₂OH · HCl (getrocknet über P₂O₅) 3 Std. bei RT. gerührt und mit CH₂Cl₂ aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mehrfach mit Benzol eingedampft und an 15 g Kieselgel (Äther) chromatographiert. Man erhielt nach Trocknen im HV. 570 mg **12** (98,4%) als farbloses Öl, das zur Analyse mehrfach mit Benzol eingedampft und 72 Std. im HV. bei 45° getrocknet wurde. [α]_D = +14,8° → 12,4° (nach 20 Std.) (*c* = 0,947). – IR.: 3580, 3320 (*br.*), 3085, 3055, 1590, 1489, 1448, 1380, 1370, 1315, 1160, 1155, 1065, 900, 860. – NMR.: Gemisch der *E*- und *Z*-Oxime. *E*-Oxim: 8,02 (*br.*, OH)*; 7,60–7,15 (*m*, arom. H); 4,78 (*d* × *d*, *J* = 6/7,5, H–C(2)); 4,24 (*d* × *d*, *J* = 6/9, H–C(3)); 3,78 (*m*, H–C(4)); 3,74 (*m*, H'–C(5) und H''–C(5)); 2,72 (*br. d.*, *J* = 6, HO–C(4)*; 1,41 und 1,36 (*s*, CH₃). *Z*-Oxim: 7,60–7,15 (*m*, arom. H); 6,81 (*d*, *J* = 6, H–C(1)); 5,33 (*≈ t*, *J* ≈ 6, H–C(2)); 4,44 (*≈ t*, *J* ≈ 6, H–C(3)); 3,78 (*m*, H–C(4)); 3,34 (*m*, H'–C(5) und H''–C(5)); 3,00 (*br.*, HO–C(4))*; 1,41 und 1,36 (*s*, CH₃). Verhältnis *Z*-Oxim zu *E*-Oxim = 42:58.

C₂₇H₂₉NO₅ (447,51) Ber. C 72,46 H 6,53 N 3,13% Gef. C 72,71 H 6,60 N 3,09%

2. Eine Lösung von 25,10 g **2,3-O-Isopropyliden-D-ribose** und 41,2 g Triphenylchlormethan in 79 ml Pyridin wurden 4 Tage im Dunkeln bei RT. aufbewahrt und dann mit 10,5 ml abs. Methanol versetzt. Nach 3 Tagen bei RT. wurde die Lösung mit 16 g NH₂OH · HCl (getrocknet über P₂O₅) versetzt und nach 5 Std. bei RT. das Pyridin soweit möglich im HV. eingedampft. Anschliessend wurde mit CH₂Cl₂ normal aufgearbeitet, der Rückstand mit Benzol mehrfach eingedampft und aus Essigester/Hexan kristallisiert. Man erhielt 31,12 g Kristalle vom Smp. 89° und aus der Mutterlauge 5,92 g Kristalle vom Smp. 87°. Die Mutterlauge wurden an 435 g Kieselgel (Essigester/Hexan 3:7, aufgetragen in Benzol) chromatographiert. Umkristallisation ergab 6,23 g einer Fraktion vom konstanten Smp. 75°. Gesamtausbeute: 43,27 g **12** (als Solvant mit 1 mol Essigester) (61%).

Modifikation mit Smp. 89°: [α]_D = +2,85° → 10,5° (105 Std.) (*c* = 0,995). – IR.: Unterscheidet sich vom unter 1. beschriebenen IR. nur durch zusätzliche Banden bei 1730 und 1250, sowie durch Intensitätsunterschiede einiger Banden. – IR. (KBr): 3440, 3340, 3092, 3057, 3025, 1710, 1592, 1490, 1447, 1380, 1375, 1328, 1302, 1280, 1258, 1218, 1098, 1066, 990, 968, 950, 937, 925, 908, 868, 801, 785, 777, 765, 756, 710, 702, 634. – NMR., sofort nach Lösen aufgenommen: Signale des *E*-Oxims und des *Z*-Oxims (Verhältnis = 8:2) und von 1 Äqu. Essigester.

Modifikation vom Smp. 75°: – IR. und IR. (KBr): bis auf geringe Intensitätsunterschiede gleich wie Spektren der Modifikation vom Smp. 89°. – NMR.: Nur Signale des *E*-Oxims und 1 Äqu. Essigester.

5-Methoxycarbonyl-5- ξ -methyl-2-[2',3'-O-isopropyliden-5'-O-trityl- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidine **13** und **14**. 1. 225 mg mehrfach mit Benzol eingedampftes **12**, 1 g Paraformaldehyd, 3 ml Methylmethacrylat und eine Spur Eisessig wurden unter Stickstoff 2,5 Std. im Ölbad auf 65° erhitzt. Filtrieren und Eindampfen ergaben 308 mg Schaum, dessen Reinigung durch präp. DC. (Essigester/Hexan 2:8 5×) zwei Fraktionen, **A** und **B**, ergab.

A. 220 mg (**13**) (78,2%). Rf = 0,20 (Essigester/Hexan 2:8). $[\alpha]_D = -24,5^\circ$ ($c = 1,938$). – IR.: 3085, 3055, 1732, 1593, 1488, 1447, 1381, 1372, 1302, 1275, 1150, 1075, 980, 900, 865. – NMR.: 7,60–7,11 (*m*, 15H); 4,80 (*m*?, teilweise verdeckt, 1H); 4,77 (*s*, 1H); 4,56–4,20 (*m*, 2H); 3,70 (*s*, 3H); 3,36–2,94 (*m*, 4H); 2,86–2,50 (*m*, 1H); 2,08–1,82 (*m*, 1H); 1,54 (*s*, 3H); 1,34 (*s*, 3H); 1,22 (*s*, 3H). – MS.: 560 ($M^+ + 1$, 0,5), 559 (M^+ , 1), 544 (0,5), 500 (0,3), 317 (3), 316 (18), 286 (3), 244 (21), 243 (100), 228 (13), 165 (15), 149 (13), 85 (24), 83 (39), 69 (6), 57 (9), 55 (6), 47 (10), 43 (16), 41 (7).

C₃₃H₃₇NO₇ Ber. 559,2569 Gef. 559,2522

B. 45 mg (**14**) (16%). Rf = 0,24. $[\alpha]_D = +6,1$ ($c = 2,908$). – IR.: 3080, 3055, 1730, 1595, 1488, 1447, 1380, 1370, 1153, 1072, 1000, 980, 897, 862. – NMR.: 7,50–7,00 (*m*, 15H); 4,78 (*d* × *d*, $J = 1,5/6$, H–C(2')); 4,59 (*d*, $J = 1,5$, H–C(1')); 4,50 (*d* × *d*, $J = 2/6$, H–C(3')); 4,32 (*d* × *t*, $J = 2/7$, H–C(4')); 3,58 (*s*, 3H); 3,40–2,92 (*m*, 4H); 2,76–2,44 (*m*, 1H); 2,20–1,88 (*m*, 1H); 1,54 (*s*, 3H); 1,52 (*s*, 3H); 1,34 (*s*, 3H). – MS.: Bis auf Intensitätsunterschiede gleich wie MS. von **13**.

C₃₃H₃₇NO₇ Ber. 559,2569 Gef. 559,2567

2. 203 mg **12**, 204 mg Paraformaldehyd, 0,5 g Molekularsieb (4 Å), 0,05 ml Methylmethacrylat (1,2 Äqu.) und 4 ml alkoholfreies CHCl₃ wurden unter Stickstoff 2,5 Std. im Ölbad (BT. = 70°) unter Rückfluss gekocht. Filtrieren durch *Celite* und Eindampfen ergaben nach Trocknen im HV. 217 mg Rohprodukt (98%). Davon wurden 70 mg durch präp. DC. (Essigester/Hexan 2:8, 5×) getrennt und ergaben 3 Fraktionen **A**, **B** und **C**.

A. 12,0 mg (**14**) (17,6%), Ausbeute jeweils bezogen auf das gesamte Rohprodukt. **B**. 49,5 mg **13** (72,4%). Fraktion **A** und **B** wurden durch IR. und DC. identifiziert. Fraktion **C**: 5,5 mg **15** (8%); wandelte sich beim Stehenlassen in CHCl₃ in **14** um und wurde nicht näher untersucht.

5-Methoxycarbonyl-5- ξ -methyl-2-[2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidin (**16**). Von einer Lösung von 683 mg **13** in 8 ml abs. Äthanol und 4 ml Benzol wurden 7 ml abdestilliert und der Rückstand mit 1,7 g LiBr (*Merck*, getrocknet über P₂O₅) versetzt. Das Gemisch wurde 35 Min. im Ölbad erhitzt (Badtemperatur: 100°), abgekühlt und über 15 g Kieselgel filtriert (Essigester/Hexan 6:4). Die produkthaltigen Fraktionen ergaben nach Reinigung durch präp. DC. 294 mg **16** (76%). Zur Analyse wurde eine Probe bei 68°/0,002 Torr destilliert. $[\alpha]_D = -60,0^\circ$ ($c = 1,091$). – IR.: 3480, 3250, 1732, 1445, 1430, 1381, 1372, 1280, 1150, 1092, 1065 (*sh*), 977, 930, 865, 845. – NMR.: 4,87 (*d*, $J = 6$, 1H); 4,79 (*d*, $J = 6$, 1H); 4,70 (*br.*, 1H)*; 4,59 (*s*, H–C(1')); 4,43 (*m*, $w_{1/2} = 7$, H–C(4')); 3,81 (*d* × *d*, $J = 2/13$, 1H); 3,77 (*s*, 3H); 3,56 (*d* × *d*, $J = 3/13$, 1H, nach Zugabe von D₂O schärfer werdend); 3,44–2,60 (*m*, 3H); 2,16 (*m*, 1H); 1,54 (*s*, 3H); 1,52 (*s*, 3H); 1,36 (*s*, 3H). – MS.: Bis auf Intensitätsunterschiede vom MS. von **17** nicht unterscheidbar.

C₁₄H₂₃NO₇ (317,33) Ber. C 52,99 H 7,31 N 4,41% Gef. C 52,80 H 7,23 N 4,26%

5-Methoxycarbonyl-5- ξ -methyl-2-[2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidin (**17**). Eine Lösung von 90 mg **14** in 10 ml CH₂Cl₂ wurde mit 5 mg FeCl₃ versetzt und 18 Std. bei RT. gerührt. Reinigung durch präp. DC. (Essigester/Hexan 6:4) ergab 39 mg **17** (73,2%) als farbloses Öl, das zur Analyse 2× bei 70°/0,003 Torr destilliert wurde. $[\alpha]_D = -11,5^\circ$ ($c = 2,540$). – IR.: 3480, 3240, 1730, 1440, 1381 *sh*, 1371, 1150, 1104, 1060 *sh*, 975, 930, 925, 865, 840. – NMR.: 5,00 (*d*, $J = 6$, 1H); 4,90 (*d*, $J = 6$, 1H); 4,82 (*br.*, 1H)*; 4,51 (*s*, H–C(1)); 4,43 (*m*, $\approx t$, $w_{1/2} = 6$, H–C(4')); 3,78 (*s*, 3H); 3,64 (*m*, 2H); 3,54–3,14 (*m*, 1H); 3,14–2,60 (*m*, 2H); 2,36–2,04 (*m*, 1H); 1,58 (*s*, 3H); 1,54 (*s*, 3H); 1,37 (*s*, 3H). – ¹³C-NMR.: 173,76 (*s*), 112,03 (*s*), 100,76 (*d*), 88,24 (*d*), 84,11 (*d*), 83,88 (*s*), 82,75 (*d*), 63,79 (*t*), 52,45 (*q*), 51,28 (*t*), 38,38 (*t*), 26,52 (*q*), 24,78 (*q*), 23,35 (*q*). – MS.: 318 ($M^+ + 1$), 317 (M^+ , 2), 302 (5), 287 (6), 286 (8), 258 (1), 247 (1,5), 228 (6), 212 (3), 200 (6), 187 (1), 174 (6), 173 (8), 158 (5), 146 (10), 145 (100), 143 (3), 140 (2), 131 (3), 129 (6), 115 (12), 101 (11), 86 (57), 85 (14), 73 (13), 71 (26), 69 (17), 59 (35), 55 (10), 43 (35), 41 (14).

C₁₄H₂₃NO₇ (317,33) Ber. C 52,99 H 7,16 N 4,29% Gef. C 52,72 H 7,31 N 4,41%

Gemisch von 16 und 17. 5,228 g **12**, 16 g Paraformaldehyd, 60 ml Methylmethacrylat und 0,05 ml Eisessig wurden im verschlossenen Kolben 21 Std. bei RT. gerührt. Filtrieren und Eindampfen ergab

gaben ein farbloses Harz, dessen Lösung in 500 ml CH_2Cl_2 mit 45 mg FeCl_3 19 Std. bei RT. gerührt wurde. Die eingeeengte Lösung wurde an 200 g Kieselgel (Essigester/Hexan 6:4) chromatographiert und ergab 2,856 g eines im DC. nicht trennbaren Gemisches von **16** und **17** (88,3%).

5 ξ -Cyclohexyloxycarbonyl-5 ξ -methyl-2-[2', 3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidine **18** und **19**. 204 mg **12**, 213 mg Paraformaldehyd, 0,077 ml Cyclohexylmethacrylat, 4 ml CHCl_3 und 0,5 g Molekularsieb (4 Å) wurden unter Stickstoff 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus der filtrierten Lösung erhielt man nach Eindampfen und Trocknen im HV. 275 mg Schaum, der in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 27 mg FeCl_3 2 Std. bei RT. gerührt wurde. Chromatographie der eingeeengten Lösung an 30 g Kieselgel (Essigester/Hexan 1:1) ergab 2 Fraktionen A und B.

A. 27,9 mg **19** (19%), farbloses Öl. Rf=0,31 (Essigester/Hexan 1:1). Zur Analyse wurde das Produkt $3 \times$ bei $97^\circ/0,001$ Torr destilliert. $[\alpha]_D = -4,3^\circ$ ($c=0,824$) (nicht extrapoliert). – IR.: 3480 sh, 3250, 1727, 1450, 1385, 1375, 1290, 1160, 1107, 1065, 1010, 870. – NMR.: 4,99 (d , $J=6,5$, 1H); 4,89 (d , $J=6,5$, 1H); 4,80 (br., 2H); 4,51 (s , H-C(1')); 4,42 ($\approx t$, $J \approx 2$, H-C(4')); 3,66 (m , 2H); 3,54–3,15 (m , 1H); 3,10–2,50 (m , 2H); 2,30–2,00 (m , 1H); 2,00–1,00 (m , 19H, darunter: 1,54 (s), 1,52 (s), 1,35 (s)). + D_2O : 4,80 (m , 1H); 3,72 ($d \times d$, $J=1,5/13,5$, 1H); 3,56 ($d \times d$, $J=2/13,5$, 1H). – MS.: 386 ($M^+ + 1$, 4), 385 (M^+ , 3), 370 (7), 355 (8), 354 (11), 280 (3), 255 (4), 228 (7), 214 (14), 213 (92), 200 (4), 173 (10), 170 (6), 160 (7), 144 (5), 132 (10), 131 (100), 115 (7), 101 (5), 98 (5), 86 (50), 85 (9), 83 (14), 73 (7), 71 (19), 69 (11), 59 (27), 55 (17), 43 (32).

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (385,45) Ber. C 59,20 H 8,11 N 3,63% Gef. C 59,19 H 8,00 N 3,56%

B. 96,9 mg **18** (66%), spontan kristallisierendes Öl. Rf=0,23 (Essigester/Hexan 1:1). Zur Analyse wurde eine Probe $3 \times$ aus wenig Hexan kristallisiert und bei $97^\circ/0,002$ Torr destilliert. Smp. 64° . $[\alpha]_D = -46,1^\circ$ ($c=0,824$). – IR.: 3460 sh, 3250, 1722, 1450, 1382, 1372, 1272, 1156, 1147, 1110, 1090, 1062, 1032, 1006, 940, 868. – NMR.: 4,85 (s , H-C(2') und H-C(3')); 4,96–4,85 (br., 2H); 4,61 (s , H-C(1')); 4,41 ($\approx t$, $J \approx 2$, H-C(4')); 3,76 ($d \times d$, $J=2/13,5$, 1H); 3,58 ($\approx d \times d$, $J=\text{br.}/13,5$, 1H); 3,45–3,06 (m , 2H); 3,06–2,60 (m , 1H); 2,30–2,00 (m , 1H); 2,00–1,10 (m , 19H, darunter: 1,50 (2s), 1,33 (s)). + D_2O : 4,96–4,92 (br., 1H); 3,58 ($d \times d$, $J=3/13,5$, 1H). – MS.: Bis auf Intensitätsunterschiede gleich wie MS. von **19**.

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (385,45) Ber. C 59,20 H 8,11 N 3,63% Gef. C 59,06 H 8,10 N 3,62%

5 ξ -Methoxycarbonyl-3 ξ , 5 ξ -dimethyl-2-[2', 3'-O-isopropyliden-5'-O-trityl- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidin (**20**). 960 mg **12**, 6 ml Methylmethacrylat, 5 g Acetaldehyd und 400 mg MgSO_4 wurden 16 Std. unter Rühren im Ölbad erwärmt (Badtemp.: 60°). Filtrieren des abgekühlten Gemisches und Eindampfen des Filtrates ergaben ein Rohprodukt, aus dem sich durch Chromatographie an 18 g Kieselgel (Essigester/Hexan 3:7) 627 mg einer Hauptfraktion gewinnen liessen, die im DC. (Äther/Hexan 4:6, $3 \times$) zwei nahe beieinander laufende Flecken zeigten; Rf=0,47 und 0,50 (nach 3maligem Durchlauf). Mehrfach wiederholte präp. DC. (Äther/Hexan 4:6 und Äther/Benzol 5:95) von 200 mg dieser Hauptfraktion ergab eine einheitliche Probe der polareren Verbindung **20**. $[\alpha]_D = -43,2^\circ$ ($c=1,261$). IR.: 3080, 3055, 1730, 1595, 1485, 1448, 1380, 1370, 1300, 1170, 1145, 1070, 980, 940, 895, 860. – NMR.: 7,58–7,10 (m , 15H); 4,95 (br. s , H-C(1')); 4,85 ($d \times d$, $J=0,5/5,5$, H-C(2')); 4,50 ($d \times d$, $J=5,5/6$, H-C(3')); 4,34 (m , 1H); 3,69 (s , 3H); 3,50–3,06 (m , 3H); 2,33 ($d \times d$, $J=8/12,2$, H-C(4a)); 2,02 ($d \times d$, $J=8/12,2$, H-C(4b)); 1,54 (s , 3H); 1,34 (s , 3H); 1,11 (d , $J=6$, 3H); 0,95 (s , 3H). – MS.: 573 (M^+ , 1), 558 (0,5), 514 (0,5), 331 (2), 330 (9), 300 (3), 244 (21), 243 (100), 238 (2), 215 (1), 183 (2), 165 (14), 131 (2), 105 (4), 85 (6), 83 (8), 43 (6).

$\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_7$ Ber. 573,2726 Gef. 573,2728

5 ξ -Methoxycarbonyl-3 ξ , 5 ξ -dimethyl-2-[2', 3'-O-isopropyliden-5'-O-trityl- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidin (**21**). Eine Lösung von 124 mg **23** (s. u.) in 0,5 ml Pyridin wurde mit 114,5 mg Triphenylchloromethan versetzt, das Gemisch 5 Tage bei RT. stehengelassen und anschliessend mit CH_2Cl_2 und ges. KHSO_4 -Lösung aufgearbeitet. Man erhielt 228 mg Rohprodukt, das nach Reinigung durch präp. DC. (Essigester/Hexan 1:4) 171 mg **21** (79,6%) ergab, welches laut DC. mit dem unpolaren Hauptprodukt der Cycloaddition identisch war. $[\alpha]_D = -5,1^\circ$ ($c=1,858$). – IR.: 3085, 3060, 1730, 1594, 1488, 1459, 1382, 1375, 1290, 1158, 1110, 1078, 985, 945, 900, 862. – NMR.: 7,56–7,08 (m , 15H); 4,86 ($d \times d$, $J=1,5/6$, 1H); 4,60 (m , 2H); 4,30 ($\approx d \times t$, $w_{1/2}=16$, 1H); 3,72 (s , 3H); 3,50 (m , 1H); 3,26 (s , 1H); 3,20 (s , 1H); 2,88 ($d \times d$, $J=7,5/13$, 1H); 1,81 ($d \times d$, $J=5,5/13$, 1H); 1,53 (s , 3H);

1,46 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,03 (d, $J=6,5$, 3H). – MS.: 573 (M^+ , 0,5), 558 (0,3), 330 (11), 300 (2), 244 (21), 243 (100), 228 (4), 215 (2), 183 (2), 105 (8), 85 (3), 69 (3), 59 (3), 43 (15), 41 (3).

$C_{34}H_{39}NO_7$ Ber. 573,2726 Gef. 573,2726

5- ξ -Methoxycarbonyl-3- ξ , 5- ξ -dimethyl-2-[2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidine **22** und **23**. 130 mg Rohprodukt der Reaktion von **12** mit Methylmethacrylat und Acetaldehyd wurden in 1,2 ml Eisessig gelöst und mit 0,8 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 6 Min. wurde das Gemisch in 2N Na_2CO_3 -Lösung gegossen und mit Methylenchlorid aufgearbeitet, was 117 mg Rohprodukt ergab, das durch präp. DC. (Essigester/Hexan 3:7, 4 \times) in zwei Fraktionen **A** und **B** getrennt wurde.

A. 22 mg **23** (29,3%) als spontan kristallisierendes Öl, das zur Analyse 3 \times aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert und bei 65°/0,002 Torr sublimiert wurde. Smp. 92°. $[\alpha]_D^{20} = -28,4^\circ$ ($c=1,052$). – IR.: 3500 $_{sh}$, 3220, 1730, 1445, 1431, 1380, 1372, 1290, 1160, 1112, 1095, 1060, 995, 869, 840. – IR. (KBr, 0,7/300): 3400, 3210, 1742, 1457, 1449, 1428, 1381, 1368, 1355, 1340, 1329, 1305, 1295, 1272, 1238, 1210, 1162, 1130, 1111, 1093, 1080, 1062, 1052, 1022, 995, 984, 971, 958, 938, 920, 911, 878, 849, 829, 810, 783, 772, 740, 685, 655, 572, 522. – NMR.: 5,08 (br., 1H)*; 5,03 (d, $J=6$, 1H); 4,89 (d, $J=6$, 1H); 4,59 (s, H-C(1')); 4,44 (br. s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,72–3,40 (m, 3H); 3,03 ($d \times d$, $J=7/13$, 1H); 1,95 ($d \times d$, $J=6/13$, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,33 (d, $J=6$, 3H). – MS.: 333 ($M^++2,2$), 332 ($M^++1,10$), 331 (M^+ , 1), 316 (4), 302 (1), 301 (9), 300 (6), 286 (1), 214 (5), 188 (6), 173 (6), 160 (16), 159 (100), 144 (3), 142 (18), 129 (7), 127 (8), 115 (9), 101 (24), 100 (87), 98 (6), 85 (19), 84 (8), 73 (18), 71 (32), 70 (8), 69 (28), 59 (69), 58 (27), 55 (13), 43 (102), 41 (30).

$C_{15}H_{25}NO_7$ (331,36) Ber. C 54,37 H 7,61 N 4,23% Gef. C 54,37 H 7,57 N 4,20%

B. 20 mg **22** (26,6%) als Öl, das zur Analyse 2 \times bei 69°/0,002 Torr destilliert wurde. $[\alpha]_D^{20} = -103,7^\circ$ ($c=1,747$). – IR.: 3475, 1735, 1450, 1433, 1382, 1375, 1300, 1272, 1174, 1150, 1100, 1070, 982, 938, 860. – NMR.: 5,40–4,72 (m, 3H); 4,30 ($\approx q$, $J \approx 3$, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,00–3,10 (m, 4H); 2,50 ($d \times d$, $J=8/12,5$, 1H); 2,24 ($d \times d$, $J=8/12,5$, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,17 (d, $J=6,4$, 3H). + D_2O : 4,00–3,10 (m, 3H). – MS.: 333 (M^++2 , 1,5), 332 (M^++1 , 8), 331 (M^+ , 2), 316 (4), 301 (5), 300 (22), 286 (2), 214 (4), 213 (3), 200 (2), 188 (3), 173 (5), 172 (8), 160 (13), 159 (100), 154 (5), 144 (5), 129 (5), 127 (5), 115 (7), 112 (5), 101 (24), 100 (53), 98 (4), 95 (4), 86 (4), 85 (13), 84 (6), 73 (12), 71 (20), 70 (6), 69 (19), 60 (7), 59 (43), 43 (68), 41 (19).

$C_{15}H_{25}NO_7$ (331,36) Ber. C 54,37 H 7,61 N 4,23% Gef. C 54,12 H 7,58 N 4,16%

Isoxazolidine **22**, **23**, **24** und **25**. 2,320 g **12**, 10 ml Methylmethacrylat, 0,9 g Molekularsieb (4 Å), 3 ml Acetaldehyd und 40 mg Eisessig wurden im verschlossenen Kolben 3 Std. bei RT. stehengelassen und anschliessend unter Stickstoff 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Filtrieren, Nachwaschen mit Äther, Eindampfen und Trocknen im HV. (15 Std.) ergaben 2,67 g nach Methylmethacrylat riechenden Schaum, der in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst und nach Zugabe von 0,3 ml Äthanol und 34 mg $FeCl_3$ 20 Std. bei RT. gerührt wurde. Das Gemisch wurde i. V. auf ein kleines Volumen eingengt und an 70 g Kieselgel (Essigester/Hexan 1:1) chromatographiert. Nach Eluierung der Tritylverbindungen erhielt man 4 Fraktionen **A**, **B**, **C** und **D**.

A: 430 mg verunreinigtes **20** (vgl. unten). **B**: 511 mg **23**, wurde durch DC., IR., Smp. und Misch-Smp. identifiziert. **C**: 53 mg. Nach NMR. handelt es sich um ein Gemisch von zwei weiteren diastereomeren 5- ξ -Methoxycarbonyl-3- ξ , 5- ξ -dimethyl-2-[2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidinen **24** und **25**. Dem Isoxazolidin **24** zugeordnete Signale: 5,12 (d, $J=6$, H-C(2')); 4,53 (s, H-C(1')); 4,44 (m, H-C(4')); 3,75 (s, 3H); 2,51 ($d \times d$, $J=7/13$, 1H); 2,34 ($d \times d$, $J=8,5/13$, 1H); 1,29 (d, $J=6$, 3H). Dem Isoxazolidin **25** zugeordnete Signale: 5,00–4,76 (m, 3H); 4,27 (m, H-C(4')); 3,75 (s, 3H); 2,81 ($d \times d$, $J=6,5/12$); 1,90 ($d \times d$, $J=9/12$); 1,18 (d, $J=6$, 3H). CH_3 -Signale bei 1,54 (s), 1,53 (s), 1,51 (s), 1,36 (s). **D**: 223 mg **22**, identifiziert durch DC. und IR.

Eine Lösung der Fraktion **A** in 60 ml CH_2Cl_2 wurde mit 20 mg $FeCl_3$ 15 Std. gerührt. Reinigung des Rohproduktes an 20 g Kieselgel ergab 130 mg **22**.

Gesamtausbeuten: 511 mg **23** (35,6%), 53 mg **24** und **25** (3,5%) und 353 mg **22** (24,6%).

5- ξ -Methoxycarbonyl-3,3,5-trimethyl-2-[2',3'-O-isopropyliden-5'-O-trityl- β -D-ribofuranosyl]-isoxazolidin (**26**). 5,030 g **12**, 150 ml abs. Aceton, 40 ml Methylmethacrylat, 35 g Molekularsieb (4 Å) und 0,1 ml Eisessig wurden unter Stickstoff 130 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Filtrieren, Nachwaschen mit Äther, Eindampfen und Trocknen, zuletzt 24 Std. im HV., erhielt man 5,857 g nach Methylmethacrylat riechendes honigartiges Material. Chromatographie von 4,795 g dieses Rohpro-

duktes an 170 g Kieselgel (Essigester/Hexan 3:7) ergab 4,228 g **26** als Schaum (91,4%, umgerechnet auf das gesamte Rohprodukt). $[\alpha]_D = -42,2^\circ$ ($c=1,120$). – IR.: 3090, 3055, 1730, 1592, 1478, 1450, 1382, 1373, 1305, 1190, 1161, 1071, 1010, 985, 949, 900, 863. – NMR.: 7,58–7,05 (*m*, 15H); 4,93 ($d \times d$, $J=2/6$, H–C(2'')); 4,85 (*d*, $J=2$, H–C(1'')); 4,53 ($d \times d$, $J=3,5/6$, H–C(3'')); 4,25 (*m*, H–C(4'')); 3,74 (*s*, 3H); 3,31 (*m*, 2H); 2,66 (*d*, $J=13$, 1H); 1,87 (*d*, $J=13$, 1H); 1,54 (*s*, 3H); 1,33 (*s*, 3H); 1,25 (*s*, 3H); 1,19 (*s*, 6H). – MS.: 588 (M^++1 , 0,5), 587 (M^+ , 1,5), 345 (1), 344 (4), 314 (5), 244 (21), 243 (100), 173 (1,5), 165 (17), 105 (5), 43 (8).

C₃₅H₄₁NO₇ Ber. 587,2889 Gef. 587,2886

*5*ξ-Methoxycarbonyl-3,3,5-trimethyl-2-[2',3'-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl]-isoxazolidin (**27**).

1. Eine Lösung von 1,062 g **26** in 100 ml CH₂Cl₂ wurde mit 65 mg FeCl₃ (Merck) versetzt und 15 Std. bei RT. gerührt. Nach Einengen i. V. wurde die Lösung an 45 g Kieselgel (Essigester/Hexan 3:7) chromatographiert: Erhalten nach Trocknen im HV.: 467 mg (**27**) (74,8%) als farbloses Öl. Zur Analyse wurde eine Probe 2 × bei 70°/0,002 Torr destilliert. $[\alpha]_D = -56,7^\circ$ ($c=0,853$). – IR.: 3480, 3220, 1730, 1450, 1432, 1380, 1370, 1158, 1096, 1065, 982, 935, 860, 842. – NMR.: 5,02 ($d \times d$, $J=1,5/6$, 1H); 4,90–4,68 (*m*, 2H); 4,43 (br., 1H)*; 4,36 (*m*, 1H); 3,90–3,50 (*m*, 2H); 3,78 (*s*, 3H); 2,76 (*d*, $J=13$, 1H); 2,04 (*d*, $J=13$, 1H); 1,55 (*s*, 6H); 1,37 (*s*, 6H); 1,28 (*s*, 3H). – ¹³C-NMR.: 174,08 (*s*), 111,99 (*s*), 95,85 (*d*), 87,59 (*d*), 84,69 (*d*), 81,41 (*d*), 81,31 (*s*), 63,52 (*s* und *r*), 53,41 (*r*), 52,31 (*q*), 26,85 (*q*), 26,49 (*q*), 25,01 (*q*), 24,06 (*2q*). – MS.: 346 (M^++1 , 1,5), 345 (M^+ , 2), 331 (1), 330 (4), 316 (1,5), 315 (9), 314 (34), 227 (8), 174 (12), 173 (100), 158 (47), 141 (9), 114 (22), 101 (22), 98 (8), 73 (14), 71 (19), 69 (12), 59 (30), 56 (9), 55 (10), 43 (46), 41 (14).

C₁₆H₂₇NO₇ (345,38) Ber. C 55,64 H 7,88 N 4,06% Gef. C 55,49 H 7,88 N 3,95%

2. Eine Lösung von 106 mg **26** in 5 ml abs. CH₂Cl₂ (2 × dest. über P₂O₅) wurde mit 4 mg FeCl₃ versetzt und bei RT. gerührt. Nach 24 Std. fand man im DC. nur Spuren von detrityliertem Material. Darauf wurde das Gemisch mit 0,01 ml MeOH versetzt und 13 Std. bei RT. gerührt. Reinigung durch präp. DC. ergab 44 mg **27** (64,2%).

*5*ξ-Methoxycarbonyl-3,3,5-trimethylisoxazolidin (**28**). Eine Lösung von 218 mg **27** in 5 ml Äthanol wurde mit 0,035 ml konz. Salzsäure 19 Std. bei RT. stehengelassen und anschliessend 2,5 Std. im Ölbad (Badtemp.: 70°) erwärmt. Zugabe von 1 N NaOH zum abgekühlten Gemisch bis pH=10 und Aufarbeitung mit CH₂Cl₂ ergab 110 mg gelbliches Öl, das durch präp. DC. (Essigester) aufgetrennt wurde. Es resultierten 40 mg Edukt und, nach Destillation i. V. bei 135°, 60 mg **28** (67%, bezogen auf umgesetztes Edukt). $[\alpha]_D = -145,1^\circ$ ($c=2,758$). – IR.: 1735, 1450, 1432, 1385, 1370, 1298, 1187, 1168, 1105, 1048, 1002, 980, 860. – NMR.: 5,80 (br., 1H)*; 3,79 (*s*, 3H); 2,38 (*d*, $J=12,5$, 1H); 2,02 (*d*, $J=12,5$, 1H); 1,59 (*s*, 3H); 1,32 (*s*, 3H); 1,28 (*s*, 3H). – ¹³C-NMR.: 174,74 (*s*), 86,67 (*s*), 62,30 (*s*), 53,81 (*r*), 52,22 (*q*), 27,88 (*q*), 24,47 (*q*), 22,87 (*q*). – MS.: 174 (M^++1 , 7), 173 (M^+ , 30), 159 (4), 158 (51), 143 (2), 140 (4), 126 (9), 118 (2), 115 (3), 114 (42), 109 (4), 101 (45), 98 (71), 83 (6), 81 (7), 74 (11), 73 (77), 72 (100), 69 (16), 58 (10), 57 (11), 56 (73), 55 (12), 43 (69), 42 (27), 41 (40).

C₈H₁₅NO₈ (173,21) Ber. C 55,47 H 8,73 N 8,09% Gef. C 55,34 H 8,82 N 7,86%

*5*ξ-Methoxycarbonyl-5ξ-methylisoxazolidin (**29**). 600 mg 60proz. Perchlorsäure wurde mit einer Lösung von 857 mg **16** und **17** in 31 ml abs. Methanol unter Rühren mit einem Magnetrührer 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das auf RT. abgekühlte Gemisch auf 1–2 ml eingengt, mit 1 N NaOH auf pH=10 gestellt und mit CH₂Cl₂ und ges. NaCl-Lösung aufgearbeitet. Es wurden 420 mg als leichtbewegliches Öl erhalten, das nach Chromatographie an 15 g Kieselgel (Äther) und Destillation i. V. bei 135° 312 mg **29** (84%) ergab. $[\alpha]_D = -85,9^\circ$ ($c=4,246$). – IR.: 3235, 1740, 1450, 1435, 1380, 1290, 1190, 1155, 1112, 1070, 1005, 980, 887, 855. – NMR.: 5,63 (br., 1H)*; 3,79 (*s*, 3H); 3,48–3,02 (*m*, 2H); 2,72–2,36 (*m*, 1H); 2,28–2,00 (*m*, 1H); 1,58 (*s*, 3H). – MS.: übereinstimmend mit Literaturdaten [23].

C₆H₁₁NO₃ (145,16) Ber. C 49,64 H 7,64 N 9,65% Gef. C 49,60 H 7,67 N 9,72%

Behandlung von 27 mit Essigsäure. Eine Lösung von 66 mg **27** in 1 ml 65proz. Essigsäure wurde 1,5 Std. bei RT. stehengelassen, nach welcher Zeit das Edukt gemäss DC. (Essigester/Hexan 1:1) verschwunden war. Eindampfen der Lösung im HV. und Reinigung des Rückstandes durch präp. DC. (Äther) ergab 6 mg Edukt, 27 mg 2,3-*O*-Isopropylidenribose und 10 mg **28**, identifiziert durch DC. und IR.

Behandlung von 16 und 17 mit Essigsäure. Eine Lösung von 12 mg **16** und **17** in 0,2 ml 65proz. Essigsäure wurde bei RT. stehengelassen. Nach 6 Std. wurden im DC. (Äther) ein Eduktfleck und

zwei neue, schlecht getrennte Flecken (ca. 50% Umsetzung) beobachtet. Die Flecken wurden mit Hilfe von Referenzsubstanzen der 2,3-*O*-Isopropylidenribose und dem Isoxazolidin **29** zugeordnet.

Hydrierung von 13. Eine Lösung von 68 mg **13** in 3 ml Äthanol wurde mit 0,5 ml *Raney*-Nickel-Suspension [24] 2 Std. unter Wasserstoff gerührt, bis im DC. (Essigester/Hexan 1:1) nur noch Spuren Edukt sichtbar waren. Filtrieren des Gemisches durch *Celite*, Nachwaschen mit Äthanol und Eindampfen ergab 67 mg farbloses Öl. – IR.: 1730, 1710–1680 (br., schwach). Eine Lösung des Rohproduktes in 2 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 5 mg Na in 1 ml Methanol versetzt, 48 Std. bei RT. stehengelassen und durch präp. DC. (Essigester/Hexan 1:1, 3 ×) in zwei Fraktionen A und B getrennt.

A: 40 mg 3- ξ -Hydroxy-3- ξ -methyl-1-[2',3'-*O*-isopropyliden-5'-*O*-trityl- β -D-ribofuranosyl]-2-pyrrolidinon (**30**) (62,1%). Rf=0,17 (Essigester/Hexan 1:1). $[\alpha]_D = -3,4^\circ$ ($c=4,019$). – IR.: 3550, 3340, 3085, 3060, 1705, 1595, 1490, 1449, 1382, 1375, 1272, 1155, 1080, 1005, 900, 865. – NMR.: 7,56–7,06 (*m*, 15H); 5,59 (*d*, $J=3,3$, H-C(1')); 4,88 (*d* × *d*, $J=3,3/6,6$, H-C(2'')); 4,71 (*d* × *d*, $J=3,6/6,6$, H-C(3'')); 4,30–4,08 (*m*, H-C(4'')); 3,50–3,12 (*m*, 4H); 2,62 (br., OH)*; 2,20–1,96 (*m*, 2H); 1,58 (*s*, 3H); 1,39 (*s*, 3H); 1,36 (*s*, 3H). – MS.: 529 (M^+ , Spur), 514 (2), 287 (4), 286 (35), 270 (6), 256 (8), 244 (30), 243 (100), 228 (9), 198 (5), 183 (5), 170 (7), 165 (28), 140 (4), 116 (3), 115 (2), 114 (1), 105 (17), 98 (5), 97 (2), 85 (3), 84 (3), 83 (2), 77 (4), 43 (14).

B: 20 mg 3- ξ -Hydroxy-3- ξ -methyl-1-[2',3'-*O*-isopropyliden-5'-*O*-trityl-D-ribo-2',3',4',5-tetrahydroxypentyl]-2-pyrrolidinon (**31**) (30,9%). Rf=0,05 (Essigester/Hexan 1:1). $[\alpha]_D = -27,2^\circ$ ($c=1,941$). – IR.: 3560, 3370, 3085, 3060, 1685, 1595, 1490, 1462, 1450, 1381, 1372, 1275, 1152, 1065, 1000, 898, 841. – NMR.: 7,56–7,04 (*m*, 15H); 4,34 (*d* × *d* × *d*, $J=2/5/8$, 1H); 4,22–4,00 (*m*, 2H); 3,88–3,62 (*m*, 1H); 3,62–3,00 (*m*, 5H); 2,80 (br., 1H)*; 2,36–2,00 (*m*, 2H); 1,40 (*s*, 3H); 1,37 (*s*, 3H); 1,31 (*s*, 3H). – MS.: 531 (M^+ , <1), 516 (3), 288 (4), 272 (2), 270 (5), 258 (18), 244 (18), 243 (100), 241 (5), 240 (13), 230 (5), 228 (15), 200 (14), 182 (6), 171 (18), 170 (12), 165 (30), 153 (6), 128 (6), 116 (5), 105 (8), 100 (13), 59 (5), 55 (7), 43 (11).

Hydrierung von 14. Eine Lösung von 135 mg **14** in 2 ml Methanol wurde mit 4 ml *Raney*-Nickel-Suspension [24] 30 Min. unter Wasserstoff gerührt. Filtrieren durch *Celite* und Eindampfen ergab ein farbloses Öl, dessen Lösung in 1 ml Methanol mit einer Lösung von 2 mg Na in 1 ml Methanol versetzt wurde. Nach 15 Std. bei RT. wurde die Lösung eingedampft und durch präp. DC. (Essigester/Hexan 1:1) in eine unpolare Fraktion A und eine polarere Fraktion B getrennt.

A: 30 mg 3- ξ -Hydroxy-3- ξ -methyl-1-[2',3'-*O*-isopropyliden-5'-*O*-trityl- β -D-ribofuranosyl]-2-pyrrolidinon (**33**) (23,4%). $[\alpha]_D = -33,0^\circ$ ($c=1,252$). – IR. und MS. sind von den entsprechenden Spektren von **30** nicht zu unterscheiden. – NMR.: 7,54–7,06 (*m*, 15H); 5,56 (*d*, $J=3,7$, H-C(1'')); 4,88 (*d* × *d*, $J=3,7/6,6$, H-C(2'')); 4,70 (*d* × *d*, $J=3,5/6,6$, H-C(3'')); 4,30–4,10 (*m*, H-C(4'')); 3,66–3,08 (*m*, 4H); 3,08–2,84 (br., 1H)*; 2,24–1,90 (*m*, 2H); 1,58 (*s*, 3H); 1,36 (*s*, 3H); 1,32 (*s*, 3H).

B: 57 mg 3- ξ -Hydroxy-3- ξ -methyl-1-[2',3'-*O*-isopropyliden-5'-*O*-trityl-D-ribo-2',3',4',5'-tetrahydroxypentyl]-2-pyrrolidinon (**34**) (44,4%). $[\alpha]_D = -41,3^\circ$ ($c=1,343$). – IR. und MS. sind von den entsprechenden Spektren von **31** nicht zu unterscheiden. – NMR.: 7,58–7,02 (*m*, 15H); 4,54–4,02 (*m*, 2H); 4,02–2,76 (*m*, 9H); 2,40–1,84 (*m*, 2H); 1,39 (*s*, 3H); 1,35 (*s*, 3H); 1,29 (*s*, 3H). + D₂O: 4,02–2,76 (*m*, 7H).

Hydrierung von 16. 1. Eine eisgekühlte Lösung von 247 mg **16** in 5 ml Methanol wurde mit 3 ml *Raney*-Nickel Suspension [24] 1 Std. unter Wasserstoff gerührt. Filtrieren durch *Celite*, Nachwaschen mit Methanol und Eindampfen ergab 197 mg Öl. – IR.: 1730, 1675 (schwach). Reinigung durch präp. DC. (CH₂Cl₂/Methanol 94:6) ergab zwei Fraktionen A und B.

A: 84 mg 3- ξ -Hydroxy-3- ξ -methyl-1-[2',3'-*O*-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl]-2-pyrrolidinon (**35**) (39,2%). Zur Analyse wurde eine Probe 2 × aus Äther/CH₂Cl₂/Hexan kristallisiert und bei 100–105°/0,001 Torr destilliert. Rf=0,44. Smp. 86–87°. $[\alpha]_D = -24,9^\circ$ ($c=2,512$). – IR.: 3650, 3560 *sh*, 3400, 1695, 1490, 1455, 1434, 1385, 1375, 1272, 1157, 1100 *sh*, 1077, 1042 *sh*, 970, 940, 855. – NMR. (CD₃CN): 5,45 (*d*, $J=3,5$, H-C(1'')); 4,82 (*d* × *d*, $J=3,5/6,8$, H-C(2'')); 4,68 (*d* × *d*, $J=3,2/6,8$, H-C(3'')); 3,95 ($\approx q$, $J \approx 4$, H-C(4'')); 3,70–3,20 (*m*, 5H); 2,30 (br., 1H)*; 2,16–1,93 (*m*, 2H); 1,54 (*s*, 3H); 1,34 (*s*, 3H); 1,28 (*s*, 3H). – MS.: 288 ($M^+ + 1,3$), 287 (M^+ , 1), 272 (15), 256 (8), 229 (18), 212 (8), 199 (13), 198 (58), 180 (11), 170 (24), 156 (5), 145 (5), 144 (62), 143 (3), 142 (6), 141 (8), 140 (7), 129 (7), 128 (3), 127 (4), 126 (31), 116 (56), 115 (17), 114 (8), 113 (23), 100 (8), 98 (37), 87 (10), 86 (55), 85 (20), 84 (15), 73 (10), 72 (34), 71 (40), 69 (23), 68 (100), 59 (80), 57 (35), 55 (30), 43 (100), 41 (23).

C₁₃H₂₁NO₆ (287,51) Ber. C 54,34 H 7,37 N 4,88% Gef. C 54,25 H 7,38 N 4,88%

B: 21 mg 3 ξ -Hydroxy-3 ξ -methyl-1-[2',3'-*O*-isopropyliden-D-ribo-2',3',4',5'-tetrahydroxypentyl]-2-pyrrolidinon (**36**) (9,7%). $R_f=0,23$. $[\alpha]_D = -32,6^\circ$ ($c=1,444$). – IR.: 3550 *sh*, 3380 *br.*, 1675, 1490, 1460, 1435, 1382, 1373, 1281, 1160, 1070, 1045 *sh*, 940, 882, 842. – NMR. (CD_3CN): 4,31 ($d \times d \times d$, $J=2,6/5,4/9$, H-C(1'a)); 4,16–3,0 (*m*, 11H); 2,16–1,86 (*m*, 2H); 1,43 (*s*, 3H); 1,31 (*s*, 6H). + D_2O : 4,16–3,20 (*m*, 8H); 3,09 (*br.*, 3H). – MS.: 290 ($M^++1,2$), 275 (2), 274 (9), 258 (2), 240 (4), 232 (4), 214 (5), 201 (11), 200 (53), 182 (7), 171 (16), 170 (20), 153 (7), 143 (9), 129 (30), 128 (7), 116 (12), 114 (8), 113 (7), 112 (6), 111 (44), 110 (8), 103 (21), 101 (7), 100 (20), 98 (11), 87 (7), 85 (44), 83 (65), 73 (7), 71 (8), 59 (100), 57 (16), 55 (17), 47 (12), 43 (51), 41 (11).

2. Eine Lösung von 68 mg **16** in 2 ml Methanol wurde mit 1,5 ml Raney-Nickel-Suspension [32] 1 Std. unter Wasserstoff kräftig gerührt. Filtrieren durch *Celite*, Nachwaschen mit Methanol und Eindampfen ergaben ein farbloses Öl, das 3 \times mit $CHCl_3$ eingedampft und dann 2 Std. im HV. getrocknet wurde: 58 mg **36** (89,8%), nach DC. (Essigester/Hexan 1:1) einheitlich; identifiziert aufgrund von DC. und IR.

3. Zu einer Lösung von 2 mg Na in 2 ml Äthanol gab man 78 mg **16** und 35 mg Rh/Alox 10% (*Baker-Engelhard*) und rührte das Gemisch während 24 Std. unter Wasserstoff. Anschliessend wurde filtriert, das Filtrat mit einer Lösung von 5 mg Na in 1 ml Äthanol 2 Std. stengelassen und durch präp. DC. gereinigt. Es wurden 2 Fraktionen **A** und **B** erhalten, die durch DC.- und IR.-Vergleich identifiziert wurden: **A:** 45 mg **35** (66,5%). **B:** 7 mg **36** (8,9%).

Überführung des Cyclohexylesters 18 in 35 und 36. Eine Lösung von 150 mg **18** in 5 ml Äthanol wurde mit ca. 1 ml Raney-Nickel-Suspension [24] 40 Min. unter Wasserstoff gerührt. Filtrieren und Eindampfen ergaben ein farbloses Öl, dessen Lösung in 1 ml Methanol mit einer Lösung von 5 mg Na in 1 ml Methanol versetzt wurde. Nach 2 Std. bei RT. wurde das Gemisch im RV. eingeeengt. Chromatographie an 15 g Kieselgel (Essigester/Hexan 9:1) ergab nacheinander 3 Fraktionen **A**, **B** und **C**.

A: 12 mg verunreinigtes Edukt (durch IR. und DC. identifiziert).

B: 65 mg aus Äther/ CH_2Cl_2 /Hexan kristallisierendes Öl, das sich nach Smp., Misch-Smp., NMR. und $[\alpha]_D = -24,3^\circ$ ($c=2,171$) von **35** nicht unterschied. Ausbeute: 63%.

C: 24 mg Öl, nach NMR. und $[\alpha]_D = -32,8^\circ$ ($c=1,744$) identisch mit **36**. Ausbeute: 23%.

3 ξ -Hydroxy-3 ξ -methyl-1-[D-ribo-2',3',4',5'-tetrahydroxypentyl]-2-pyrrolidinon (**37**). Eine Lösung von 480 mg **31** in 11 ml Methanol wurde mit 130 mg Dowex 50 WX-2 (100/200 mesh, H^+ -Form; *Fluka*) 19 Std. bei RT. gerührt. Filtrieren und Eindampfen, zuletzt 5 \times mit Benzol, ergab nach 30 Min. Trocknen im HV. 512 mg Öl, das 7 \times mit je 4 ml Cyclohexan ausgekocht und 15 Std. im HV. getrocknet wurde. Man erhielt 229 mg **37** als farbloses Öl (97%), das im Eisschrank kristallisierte, nach DC. aber noch Spuren von Tritylverbindungen enthielt. – NMR. (D_2O): 4,60–3,82 (*m*, 9H); 2,85–2,46 (*m*, 2H); 1,85 (*s*, 3H). – MS.: 250 (M^++1 , <1), 218 (5), 201 (6), 200 (25), 188 (13), 182 (7), 171 (6), 170 (10), 160 (7), 159 (68), 158 (40), 144 (8), 141 (11), 140 (38), 129 (48), 128 (29), 116 (35), 113 (11), 112 (21), 111 (100), 110 (22), 103 (7), 101 (10), 100 (90), 98 (47), 84 (10), 83 (13), 82 (10), 78 (8), 73 (11), 72 (13), 71 (17), 70 (10), 69 (14), 68 (10), 61 (11), 60 (10), 59 (32), 57 (21), 55 (62), 45 (36), 43 (94), 41 (23).

3 ξ -Acetoxy-3 ξ -methyl-1-[D-ribo-2',3',4',5'-tetraacetoxy-pentyl]-2-pyrrolidinon (**39**). 1. Eine Lösung von 27 mg **37** in 0,6 ml Pyridinⁿ und 0,3 ml Acetanhydrid wurde bei RT. 17 Std. stengelassen. Mehrfaches Eindampfen mit Benzol und Reinigung durch präp. DC. (CH_2Cl_2 /Methanol 97:3, 2 \times) ergab 33 mg **39** (66,3%) als farbloses Öl, das zur Analyse 2 \times bei 100°/0,002 Torr destilliert wurde. $[\alpha]_D = +21,0^\circ$ ($c=0,948$). – IR.: 1750–1740, 1705. – NMR.: 5,42–5,12 (*m*, 3H); 4,62–4,50 (*m*, 2H); 3,90–3,10 (*m*, 4H); 2,84–2,15 (*m*, 2H); 2,17 (*s*, 3H); 2,13 (*s*, 6H); 2,08 (*s*, 3H); 2,06 (*s*, 3H); 1,50 (*s*, 3H). – MS.: 461 (M^++2 , 2), 460 (M^++1 , 5), 400 (5), 399 (14), 358 (5), 357 (16), 340 (17), 339 (83), 298 (11), 297 (42), 279 (9), 255 (15), 254 (20), 238 (15), 237 (29), 213 (10), 212 (68), 195 (14), 178 (9), 177 (18), 171 (9), 170 (100), 152 (12), 149 (6), 140 (8), 111 (25), 110 (32), 100 (80), 98 (10), 82 (6), 81 (6), 71 (5), 69 (6), 55 (14), 43 (99), 41 (4).

$C_{20}H_{29}NO_{11}$ (459,44) Ber. C 52,28 H 6,36 N 3,05% Gef. C 51,98 H 6,41 N 3,09%

2. Das Rohprodukt der Behandlung von 42,5 mg **31** mit 4 mg Dowex 50 in 2 ml Methanol (vgl. oben) wurde 1 Std. im HV. getrocknet und dann mit 0,5 ml Acetanhydrid und einer Spur 60proz. Perchlorsäure 25 Std. bei RT. stengelassen. Das Gemisch wurde 30 Min. mit überschüssiger ges. $NaHCO_3$ -Lösung gerührt und dann mit CH_2Cl_2 aufgearbeitet. Man erhielt 64 mg gelbes Öl, das nach präp. DC. 26 mg **39** (70,7%) ergab.

*3*ξ-Hydroxy-3ξ-methyl-1-[D-ribo-2',3',4',5'-tetraacetoxy-pentyl]-2-pyrrolidinon (**38**). 1. Eine eisgekühlte Lösung von 48 mg **37** in 0,5 ml Pyridin wurde mit 0,45 ml Acetanhydrid versetzt, das Gemisch 1,5 Std. bei 0° stehengelassen, anschliessend mit 15 ml ges. NaHCO₃-Lösung 1 Std. bei RT. gerührt und dann mit CH₂Cl₂ aufgearbeitet. Reinigung des Rohproduktes durch präp. DC. (CH₂Cl₂/Methanol 94:6) ergab 66 mg **38** (82%) als spontan kristallisierendes Öl, das zur Analyse 3 × in CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert und im HV. getrocknet wurde. Smp. 107–108°. [α]_D = +47,0° (c = 0,854). – IR.: 3660, 3550–3380, 1745, 1695. – NMR.: 5,40–5,10 (m, 3H); 4,50–4,00 (m, 3H); 3,95–3,04 (m, 5H, darunter s bei 3,12*); 2,16, 2,14, 2,10, 2,08 und 1,38 (je 1s, 3H). – MS.: 418 (M⁺+1, 3), 357 (5), 340 (4), 339 (15), 315 (9), 298 (6), 297 (35), 256 (6), 255 (17), 213 (10), 212 (18), 195 (14), 170 (52), 129 (15), 128 (50), 111 (10), 100 (83), 85 (15), 84 (23), 69 (10), 57 (10), 56 (37), 43 (100), 41 (17).

C₁₈H₂₇NO₁₀ (451,40) Ber. C 51,79 H 6,52 N 3,36% Gef. C 51,71 H 6,45 N 3,26%

2. Eine Lösung von 36 mg **36** in 4 ml Methanol wurde mit 9 mg Dowex 50 23 Std. bei RT. gerührt, anschliessend filtriert und mehrfach mit Benzol eingedampft. Die eisgekühlte Lösung des Rückstandes in 0,45 ml Pyridin wurde darauf mit 0,4 ml Acetanhydrid 1,5 Std. bei 0° stehengelassen und dann analog wie oben beschrieben aufgearbeitet. Reinigung durch präp. DC. (CH₂Cl₂/Methanol 94:6) ergab 30,3 mg **38** (58,3%), das aus Äther/Hexan kristallisierte und nach Smp., Misch-Smp. und IR. mit dem aus **31** erhaltenen Produkt identisch war.

*1-Formylmethyl-3*ξ-hydroxy-3ξ-methyl-2-pyrrolidinon (**40**). Eine eisgekühlte Lösung von 193 mg **37** in 6 ml Wasser und 1 ml Methanol wurde mit 499,5 mg Natriumperjodat (3,01 Äqu.) 30 Min. gerührt. Nach Filtrieren wurde das Gemisch mit einer ges. NaCl-Lösung versetzt und 5 × mit CHCl₃ und 4 × mit Essigester extrahiert. Trocknen der organischen Phase und Eindampfen ergab 65 mg **40**. Die wässrige Phase wurde eingedampft und mit Methanol mehrfach extrahiert. Aus dem eingedampften Extrakt fielen nach präp. DC. (Essigester/Methanol 96:4, 2 ×) weitere 50 mg **40** an. – MS.: 157 (M⁺, <1), 142 (1), 129 (22), 128 (26), 111 (20), 100 (54), 72 (6), 71 (16), 57 (7), 56 (5), 55 (6), 44 (7), 43 (65), 42 (100).

1-[2'-Acetoxyäthyl]-3ξ-hydroxy-3ξ-methyl-2-pyrrolidinon (**41**). Eine Lösung von 9,0 mg NaBH₄ in 2 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 45 mg **40** in 3 ml Äthanol versetzt, das Gemisch 30 Min. bei RT. gerührt und anschliessend eingedampft. Die eisgekühlte Lösung des Rückstandes in 0,5 ml Pyridin wurde mit 0,25 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei 5° stehengelassen. Nach mehrfachem Eindampfen des Gemisches mit Benzol ergab die Reinigung des Rückstandes durch präp. DC. (Essigester) 30 mg **41** (51,7%) als hygroskopisches Öl, das zur Analyse 2 × bei 80°/0,002 Torr destilliert wurde. [α]_D = +26,6° (c = 1,441). – IR.: 3560, 3370, 1740, 1695, 1465, 1440, 1390, 1371, 1282, 1242, 1167, 1137, 1120, 1085, 1057, 995, 967, 937, 900. – NMR.: 4,23 (t, J = 5,5, 2H); 3,84–3,18 (m, 5H); 2,38–1,94 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,42 (s, 3H). +D₂O: 3,84–3,18 (m, 4H). – MS.: 202 (M⁺+1, 1,5), 201 (M⁺, 1), 184 (2), 183 (17), 158 (6), 144 (6), 141 (80), 140 (10), 128 (14), 123 (8), 116 (6), 113 (22), 111 (7), 101 (13), 100 (100), 98 (14), 88 (9), 71 (20), 70 (13), 57 (12), 56 (23), 55 (10), 44 (6), 43 (97), 42 (69), 41 (7).

C₉H₁₅NO₄ (201,22) Ber. C 53,72 H 7,51 N 6,96% Gef. C 53,77 H 7,59 N 6,82%

Behandlung von 26 mit Raney-Nickel. 1. Eine Lösung von 2,21 g **26** in 5 ml Methanol wurde mit ca. 10 ml Raney-Nickel-Suspension [29] 11,5 Std. unter Wasserstoff gerührt. Filtrieren durch Celite und Eindampfen ergab einen farblosen Schaum, dessen Lösung in 10 ml Methanol mit einer Lösung von 20 mg Na in 5 ml Methanol versetzt wurde. Nach 15 Std. wurde das eingedampfte Gemisch an 50 g Kieselgel (Essigester/Hexan 2:8) chromatographiert und 3 Fraktionen A, B und C isoliert.

A: 620 mg eines Gemisches, das durch präp. DC. (Essigester/Hexan 1:9, 3 ×) in zwei Fraktionen A₁ und A₂ getrennt wurde. A₁: 193 mg Edukt (8,7%). A₂: 209 mg 5ξ-Äthoxycarbonyl-3,3,5-trimethyl-2-[2',3'-O-isopropyliden-5'-O-trityl-β-D-ribofuranosyl]-isoxazolidin (9,2%). [α]_D = –48,1° (c = 7,024). – IR.: gleich wie das IR.-Spektrum von **26**. – NMR.: 7,62–7,40 (m, 5H); 7,40–7,10 (m, 10H); 4,98 (d × d, J = 2,2/6,2, H–C(2')); 4,88 (d, J = 2,2, H–C(1')); 4,56 (d × d, J = 3,4/6,2, H–C(3')); 4,38–4,06 (m, 3H); 3,30 (m, 2H); 2,66 (d, J = 13, 1H); 1,86 (d, J = 13, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,30 (t, J = 7,0, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,88 (s, 6H). – MS.: 602 (M⁺+1, 1), 601 (M⁺, 2), 586 (0,5), 528 (0,5), 359 (1), 358 (2), 328 (5), 245 (2), 244 (22), 243 (100).

B: 540 mg 3ξ-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-1-[2',3'-O-isopropyliden-5'-O-trityl-β-D-ribofuranosyl]-2-pyrrolidinon (**42**) (25,6%). [α]_D = +17,4° (c = 0,644). – IR.: 3550, 3080, 3060, 1695, 1595, 1487,

1447, 1375, 1370, 1190, 1155, 1137, 1072, 990, 962, 887, 865. – NMR.: 7,60–7,04 (*m*, 15H); 5,17 ($d \times d$, $J=1,5/6,4$, H–C(2'')); 5,03 (*d*, $J=1,5$, H–C(1'')); 4,87 ($d \times d$, $J=4,2/6,4$, H–C(3'')); 4,28 ($d \times d \times d$, $J=4,2/4,5/7$, H–C(4'')); 3,38 ($d \times d$, $J=7/9,8$, H–C(5'')); 3,15 ($d \times d$, $J=4,2/9,8$, H–C(5'')); 2,15 und 1,90 (*AB*-System, $J=13$ und 8, 2H–C(4)); 2,06 (br., 1H)*; 1,57 (*s*, 3H); 1,48 (*s*, 3H); 1,35 (br.*s*, 9H). – MS.: 543 ($M^+ + 1 = 15$, 1), 542 ($M^+ - 15$, 2), 315 (2), 314 (14), 298 (4), 284 (7), 256 (9), 244 (22), 243 (100), 226 (4), 198 (6), 165 (21), 126 (4), 105 (7), 85 (7), 83 (7), 77 (5), 69 (9), 59 (7), 57 (5), 43 (35), 41 (9).

C: 559 mg 3- ξ -Hydroxy-3,5,5-trimethyl-1-[2',3'-*O*-isopropyliden-5'-*O*-trityl-*D*-ribo-2',3',4',5'-tetrahydroxypentyl]-2-pyrrolidinon (**43**) (26,6%). $[\alpha]_D = -19,8^\circ$ ($c=3,128$). – IR.: 3560, 3380 br., 3080, 1672, 1595, 1485, 1457, 1448, 1420, 1379, 1369, 1311, 1150, 1061, 1000, 945, 895. – NMR.: 7,60–7,36 (*m*, 5H); 7,36–7,14 (*m*, 10H); 4,48 ($d \times d \times d$, $J=2,2/6,0/8,2$, H–C(2'')); 4,19 ($d \times d$, $J=6,0/8,4$, H–C(3'')); 3,98 ($d \times d$, $J=2,2/14,4$, H–C(1'')); 3,96–3,60 (*m*, 1H); 3,60–2,90 (*m*, 5H); 2,14 und 1,94 (*AB*-System, $J=13$, 2H–C(4)); 1,46 (*s*, 3H); 1,32 (*s*, 9H); 1,27 (*s*, 3H). + D₂O: 3,60–3,26 (*m*, 2H); 3,07 ($d \times d$, $J=8,2/14,4$, H–C(1'b)). Entkopplungen: Einstrahlen bei 4,48 \rightarrow 4,19 (*d*, $J=8,4$); 3,98 (*d*, $J=14,4$); 3,07 (*d*, $J=14,4$). Einstrahlung bei 3,07 \rightarrow 4,48 (br.), 4,19 (br.). – MS.: 545 ($M^+ + 1 = 15$, 2), 544 ($M^+ - 15$, 4), 482 (1), 317 (2), 316 (11), 298 (12), 287 (6), 286 (37), 268 (19), 258 (15), 244 (21), 243 (100), 240 (6), 228 (28), 199 (17), 198 (10), 181 (5), 165 (31), 156 (15), 144 (9), 138 (12), 128 (8), 105 (12), 100 (7), 85 (7), 70 (10), 69 (7), 59 (8), 43 (20).

2. Eine Lösung von 105 mg **26** in 4 ml Methanol wurde mit 1 ml Raney-Nickel-Suspension [32] unter Wasserstoff gerührt und noch 3 \times nach je 45 Min. 0,5 ml derselben Suspension zugegeben. Nach 6,5 Std. wurde filtriert und das Filtrat eingedampft: 93 mg Rohprodukt. Eine Lösung des Rohproduktes in 7 ml Methanol, in dem man 7 mg Na gelöst hatte, wurde 15 Std. bei RT. stehengelassen. Präp. DC. (Essigester/Hexan 3:7) des Eindampfrückstandes ergab 7 mg **42** (7%) und 66 mg **43** (66,2%).

5- ξ -Methoxycarbonyl-3,5,5-trimethyl-2-[2',3'-*O*-isopropyliden-*D*-ribo-2',3',4',5'-tetrahydroxypentyl]-isoxazolidin (**47**). Zu einer während 45 Min. vorhydrierten Suspension von 9 mg 10proz. Pt/C in 1,5 ml abs. Äthanol wurde eine Lösung von 126 mg **27** in 1,2 ml abs. Äthanol gegeben und das Gemisch unter Wasserstoff gerührt. Gemäss DC. (Essigester) hatte sich das Edukt nach 3 Std. nicht umgesetzt, so dass man die Suspension mit 0,03 ml konz. Salzsäure versetzte (pH des Gemisches ≈ 3) und weitere 15 Std. unter Wasserstoff rührte. Anschließend wurde filtriert und die Lösung mit methanolischer Natriummethanolatlösung basisch gestellt. Aufarbeitung mit CH₂Cl₂ ergab 65 mg **47** (51,2%) als spontan kristallisierendes Öl, das zur Analyse 4 \times aus Hexan umkristallisiert und bei 80°/0,002 Torr sublimiert wurde. Smp. 90–91°. $[\alpha]_D = +54,7^\circ$ ($c=1,365$). – IR. (KBr): 3485, 3180 br., 1738, 1470, 1448, 1382, 1372, 1328, 1313, 1260, 1232, 1219, 1204, 1172, 1093, 1080, 1060, 1041, 990, 884, 877, 863, 843, 816, 790. – NMR.: 5,90 (br.)*; 4,61 (*m*, 1H); 4,18 (*m*, 1H); 4,00–3,50 (*m*, 3H); 3,78 (*s*, 3H); 3,16–2,40 (*m*, 3H); 2,71 (*d*, $J=13$, 1H); 2,08 (*d*, $J=13$, 1H); 1,53 (*s*, 3H); 1,41 (*s*, 3H); 1,37 (*s*, 3H); 1,29 (*s*, 3H); 1,18 (*s*, 3H). + D₂O: 3,16–2,40 (*m*, 2H). – ¹³C-NMR. (80°): 173,02 (*s*), 108,27 (*s*), 81,16 (*s*), 78,49 (*d*), 75,10 (*d*), 69,10 (*d*), 64,88 (*t*), 64,24 (*s*), 53,36 (*t*), 52,17 (*q*), 50,24 (*t*), 27,91 (*q*), 25,25 (*2q*), 24,33 (*q*), 21,21 (*q*). – MS.: 348 ($M^+ + 1$, 1), 347 (M^+ , 5), 332 (8), 316 (5), 287 (1,5), 258 (1,5), 240 (1), 232 (2), 230 (1), 200 (1), 187 (10), 186 (100), 158 (2), 141 (20), 130 (6), 109 (5), 59 (9), 43 (19).

C₁₆H₂₉NO₇ (347,40) Ber. C 55,31 H 8,41 N 4,03% Gef. C 55,32 H 8,35 N 4,05%

3- ξ -Hydroxy-3,5,5-trimethyl-1-[*D*-ribo-2',3',4',5'-tetrahydroxypentyl]-2-pyrrolidinon (**44**). Eine Lösung von 404 mg **43** in 8 ml Methanol wurde mit 140 mg Dowex 50 18 Std. bei RT. gerührt und dann filtriert. Der Eindampfrückstand des Filtrats wurde mehrmals mit Cyclohexan ausgekocht und der Rückstand 3 \times zwischen CHCl₃ und Wasser verteilt. Aus der wässrigen Phase wurden 245 mg gelbliches Öl erhalten, das nach präp. DC. (Äther/Methanol 9:1) 185 mg **44** (92%) ergab. – NMR. (D₂O): 4,51 (*m*, 1H); 4,40–4,00 (*m*, 4H); 4,00–3,70 (*m*, 3H); 2,70 (*d*, $J=14$, 1H); 2,56 (*d*, $J=14$, 1H); 1,91 (*s*, 3H); 1,83 (*s*, 3H); 1,79 (*s*, 3H). – MS.: 278 ($M^+ + 1$, 1), 262 (3), 246 (5), 234 (2), 229 (7), 228 (36), 216 (10), 210 (11), 199 (6), 198 (6), 187 (25), 186 (56), 181 (6), 172 (7), 168 (44), 157 (36), 156 (36), 149 (8), 144 (19), 140 (12), 139 (76), 128 (31), 126 (10), 99 (13), 96 (7), 85 (15), 83 (43), 70 (39), 69 (25), 45 (95), 44 (16), 43 (100), 41 (33), 30 (110).

Acetylierung von **44**. 1. Eine eisgekühlte Lösung von 150 mg **44** in 1,5 ml Pyridin wurde mit 1,2 ml Acetanhydrid versetzt und das Gemisch nach 2 Std. bei 0° während 30 Min. mit überschüssi-

ger NaHCO₃-Lösung gerührt. Extraktion mit Äther und Waschen der Ätherphase mit ges. CuSO₄-Lösung und Wasser ergab nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase 138 mg Rohprodukt, das durch präp. DC. (Essigester) in zwei Fraktionen **A** und **B** getrennt wurde.

A: 54 mg 3- ξ -Acetoxy-3,5,5-trimethyl-1-[D-ribo-2',3',4',5'-tetraacetoxy-pentyl]-2-pyrrolidinon (**46**) (20,4%). Rf=0,32. Zur Analyse wurde eine Probe bei 110°/0,002 Torr destilliert. $[\alpha]_D = -7,3^\circ$ ($c = 1,450$). – IR.: 1745, 1700, 1412, 1372, 1326, 1250, 1050, 1020, 950. – NMR.: 5,56–5,18 (*m*, 3H); 4,50–4,06 (*m*, 2H); 3,72–3,34 (*m*, 2H); 2,44 (*d*, $J = 13,5$, 1H); 2,24–1,80 (*m*, 16H, darunter *s* bei 2,18, 2,13, 2,08, 2,06 und 2,05); 1,55 (*s*, 3H); 1,35 (*s*, 3H); 1,27 (*s*, 3H).

C₂₂H₃₃NO₁₁ (487,49) Ber. C 54,20 H 6,82 N 2,87% Gef. C 53,99 H 6,88 N 2,75%

B: 81 mg 3- ξ -Hydroxy-3,3,5-trimethyl-1-[D-ribo-2',3',4',5'-tetraacetoxy-pentyl]-2-pyrrolidinon (**45**) (33,6%). Rf=0,21. Zur Analyse wurde eine Probe bei 110°/0,002 Torr destilliert. $[\alpha]_D = +7,2^\circ$ ($c = 3,431$). – IR.: 3570, 1745, 1692, 1432, 1412, 1372, 1240, 1137, 1050, 950, 857. – NMR.: 5,50–5,20 (*m*, 3H); 4,54–4,06 (*m*, 2H); 3,70–3,10 (*m*, 2H); 2,18–2,00 (*m*, 13H, darunter *s* bei 2,18, 2,14, 2,08 und 2,06); 1,92 (*d*, $J = 13,5$, 1H); 1,44 (*s*, 3H); 1,33 (*s*, 3H); 1,25 (*s*, 3H). – MS.: 446 ($M^+ + 1$, <1), 430 (3), 402 (2), 338 (2), 385 (1), 370 (3), 352 (4), 343 (17), 325 (26), 284 (10), 283 (18), 241 (13), 240 (15), 228 (5), 224 (11), 223 (7), 198 (32), 168 (13), 157 (15), 156 (70), 139 (10), 128 (38), 43 (100).

C₂₀H₃₁NO₁₀ (445,46) Ber. C 53,92 H 7,01 N 3,14% Gef. C 53,57 H 6,93 N 3,12%

2. Zu einer Suspension von 30 mg **44** in 0,5 ml Acetanhydrid gab man 0,02 ml 60proz. Perchlorsäure, worauf sich die Substanz unter Gelbfärbung und Erwärmung sofort löste. Nach 1,5 Std. wurde mit CH₂Cl₂ aufgearbeitet und das Rohprodukt durch präp. DC. (Essigester) gereinigt. Es wurden 45 mg farbloses Öl (85,3%) erhalten, nach IR. und DC. identisch mit **46**.

3- ξ -Hydroxy-3- ξ -methyl-1- β -D-ribofuranosyl-2-pyrrolidinon (**49**). 1. Eine Lösung von 465 mg **30** in 10 ml Methanol wurde mit 145 mg Dowex 50-H⁺ 23 Std. bei RT. gerührt. Das Rohprodukt, das durch Filtrieren des Reaktionsgemisches und Eindampfen erhalten wurde, wurde 3 \times zwischen Äther und Wasser verteilt. Eindampfen der wässrigen Phase ergab 201 mg **49** (92%) als spontan kristallisierendes Öl, das zur Analyse 2 \times aus Äthanol/Benzol umkristallisiert und bei 140°/0,002 Torr sublimiert wurde. Smp. 161–162°. $[\alpha]_D = -29,5^\circ$ ($c = 0,910$, Methanol). – IR. (KBr): 3360, 3270, 1679, 1669, 1497, 1460, 1448, 1434, 1418, 1368, 1358, 1332, 1314, 1291, 1279, 1247, 1220, 1205, 1140, 1121, 1090, 1048, 1031, 1020, 998, 990, 962, 950, 920, 860, 827, 771, 755, 715, 675, 640, 610, 588, 557, 477. – NMR. (Pyridin-d₅): 6,44 ($\approx d$, $J \approx 4$, H-C(1'))); 6,10 (br. *s*, 4H)*; 4,72 (*m*, 2H); 4,49 ($\approx q$, $J \approx 3,7$, 1H); 4,13 (*m*, 2H); 3,63 (*m*, 2H); 2,40–1,70 (*m*, 2H); 1,51 (*s*, 3H). – MS.: 248 ($M^+ + 1$, 3), 229 (3), 228 (1), 217 (2), 216 (4), 212 (3), 198 (5), 174 (13), 156 (4), 145 (8), 144 (100), 140 (5), 126 (29), 116 (47), 98 (28), 73 (29), 71 (36), 57 (19), 55 (20), 46 (18), 43 (28).

C₁₀H₁₇NO₆ (247,24) Ber. C 48,58 H 6,92 N 5,67% Gef. C 48,54 H 6,86 N 5,68%

2. Eine Lösung von 75 mg **35** in 3 ml Methanol wurde mit 15 mg Dowex 50 24 Std. bei RT. gerührt. Filtrieren und mehrfaches Eindampfen mit Benzol ergab 62 mg **49** (96%) als spontan kristallisierendes Öl, das aus Äthanol/Benzol umkristallisiert und durch Smp. und Misch-Smp. identifiziert wurde.

3- ξ -Hydroxy-3,5,5-trimethyl-1- β -D-ribofuranosyl-2-pyrrolidinon (**50**). Eine Lösung von 420 mg **42** in 10 ml Methanol wurde mit 108 mg Dowex 50 20 Std. bei RT. gerührt. Filtrieren und Eindampfen ergab 388 mg halbkristallinen Rückstand, der mehrfach mit Cyclohexan ausgezogen und dann in methanolischer Lösung mit wenig Aktivkohle weiter gereinigt wurde. Es wurden 190 mg kristallines Rohprodukt erhalten. Umkristallisation aus Äthanol/Benzol ergab 68 mg **50** (32,8%). Smp. 193–195° und aus der Mutterlauge 96 mg **50** (46,3%), Smp. 190–191°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 160°/0,002 Torr sublimiert. Smp. 193,5–194°. $[\alpha]_D = -60,1^\circ$ ($c = 1,016$, Methanol). – IR. (KBr): 3510, 3390, 3280, 1719, 1621, 1521, 1462, 1450, 1434, 1415, 1392, 1375, 1362, 1319, 1219, 1201, 1160, 1145, 1119, 1085, 1077, 1049, 1038, 1022, 991, 960, 909, 899, 872, 779, 765. – NMR. (Pyridin-d₆): 6,65 (br., 2H)*; 5,58 ($\approx t$, $J \approx 7$, 1H); 5,34 (*d*, $J = 7$, 1H); 5,00 (br., 2H)*; 4,86 ($d \times d$, $J = 2,5/5,5$, 1H); 4,18 ($d \times d$, $J = 2,6/11,7$, 1H); 4,05 ($d \times d$, $J = 2,6/11,7$, 1H); 2,21 (*d*, $J = 13$, 1H); 1,96 (*d*, $J = 13$, 1H); 1,55 (*s*, 3H); 1,52 (*s*, 3H); 1,37 (*s*, 3H). – MS.: 276 ($M^+ + 1$, 2), 257 (4), 245 (3), 244 (5), 240 (2), 239 (2), 236 (2), 226 (10), 202 (14), 198 (10), 184 (8), 173 (9), 172 (92), 168 (5), 156 (5), 155 (6), 154 (47), 144 (61), 127 (7), 126 (70), 109 (6), 100 (8), 99 (22), 86 (12), 85 (20), 83 (14), 83 (63), 73 (20), 69 (25), 58 (17), 57 (28), 55 (22), 43 (100).

C₁₂H₂₁NO₆ (275,30) Ber. C 52,35 H 7,69 N 5,09% Gef. C 52,27 H 7,58 N 5,03%

Die NMR.-Spektren wurden im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. *J. F. M. Oth* aufgenommen und die IR. (KBr)-Spektren im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. *W. Simon*. Die massenspektroskopischen Analysen verdanken wir Herrn Prof. Dr. *J. Seibl*. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *W. Manser*) durchgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *K. Mizuno, M. Tsujino, M. Takeda, M. Hayashi, K. Atsumi, K. Asano & T. Matsuda*, *J. Antibiotics* 27, 775 (1974).
- [2] *M. Hayashi, T. Hirano, M. Vaso, K. Mizuno & T. Ueda*, *Chem. pharm. Bull.* 23, 244 (1975).
- [3] *H. Yoshioka, K. Nakatsu, M. Hayashi & K. Mitsuno*, *Tetrahedron Letters* 1975, 4031.
- [4] *P. C. Srivastava, G. A. Ivanovics, R. J. Rousseau & K. Robins*, *J. org. Chemistry* 40, 2920 (1975) u. dort zit. Lit.
- [5] *C. A. Dekker & L. Goodman*, in *W. Pigman & D. Horton 'The Carbohydrates' A. P., New York 1970, Kapitel 29, S. 16.*
- [6] *V. V. Alenin & V. D. Domkin*, *Ž. obšč. chim.* 45, 933 (1975).
- [7] *M. Hohnjee, J. Kobe, U. Valcavi & M. Japeli*, *J. heterocycl. Chemistry* 12, 909 (1975).
- [8] *G. Mackenzie & G. Shaw*, *Chem. Commun.* 1975, 47.
- [9] *R. R. Schmidt, J. Karg & W. Guillard*, *Angew. Chem.* 87, 69 (1975).
- [10] *R. Ranganathan*, *Tetrahedron Letters* 1975, 1185.
- [11] *A. Dhainaut, J.-L. Montero, B. Rayner, G. Tapiero & J.-L. Imbach*, *Tetrahedron Letters* 1976, 45.
- [12] *R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey & H. Seidl*, *Chem. Ber.* 101, 2568 (1968).
- [13] *R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey & H. Seidl*, *Chem. Ber.* 102, 736 (1969).
- [14] *H. Ohrui & J. J. Fox*, *Tetrahedron Letters* 1973, 1951.
- [15] *W. D. Philips*, *Ann. New York Acad. Sci.* 70, 817 (1958).
- [16] *G. J. Karabatsos, R. A. Taller & F. M. Vane*, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2326 (1963).
- [17] *A. Kampf & E. Dimant*, *Carboh. Res.* 16, 212 (1971).
- [18] *J. M. J. Tronchet, F. Barlabat-Rey & N. Le-Hong*, *Helv.* 54, 2615 (1971).
- [19] *P. Finch & Z. Merchant*, *J. chem. Soc. Perkin I* 1975, 1682.
- [20] *C. Altona & M. Sundaralingam*, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 2333 (1973).
- [21] *H. Gerlach*, *Diss. ETH Nr. 3306.*
- [22] *L. M. Jackman & S. Sternhell* 'Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry' Pergamon Press N. Y. 1969, S. 18/19.
- [23] *M. Ochiai, M. Obayashi & K. Morita*, *Tetrahedron* 23, 2641 (1967).
- [24] *Org. Synth. Coll. Vol. III, 167.*
- [25] *L. B. Townsend*, in *W. W. Zorbach & R. S. Tipson 'Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry', Wiley-Interscience Publ., New York 1973, Vol. II, S. 267.*
- [26] *J. L. Imbach*, *Ann. New York Acad. Sci.* 255, 177 (1975).
- [27] *B. Nicolaus, E. Bellasio, G. Pogoni & E. Testa*, *Gazz. chim. ital.* 93, 618 (1963).
- [28] *S. Ballard, D. Melstrom & L. Smith*, 'Chemistry of Penicillin' Princeton 1948, Kapitel XXIV.
- [29] *R. Kuhn & F. Weygand*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 70, 769 (1937).
- [30] *R. Kuhn & G. Ströbele*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 70, 773 (1937).
- [31] *P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz & K. Pfähler*, *Helv.* 18, 69 (1935).
- [32] *Organikum, Berlin 1972, p. 719.*
- [33] *J. Donohue & K. N. Trueblood*, *J. mol. Biol.* 2, 363 (1960).
- [34] *M. P. Schweizer, J. T. Witkowski & R. K. Robins*, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 277 (1971).
- [35] *H. Simon & A. Kraus*, *Fortschr. chem. Forsch.* 14, 430 (1970).
- [36] *M. Sundaralingam*, *Biopolymers* 7, 821 (1969).
- [37] *C. Altona & M. Sundaralingam*, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 8205 (1972).