

## 149. Stereospezifische Synthese des Cancerostatikums 5'-Desoxy-5-fluor-uridin (5-DFUR) und seiner 5'-deuterierten Derivate

von Joseph Kiss, Richard D'Souza, Jan A. van Koeveringe und Wolf Arnold

Pharmazeutische Forschungsabteilung, Technische Abteilung und Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Zum Andenken an Dr. Willy Leimgruber gewidmet

(17. II. 82)

---

### Stereospecific Synthesis of the Anticancer Agent 5'-Deoxy-5-fluorouridine and its 5'-deuteriated Derivatives

#### Summary

5'-Deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) has been obtained in high yield and purity by stereospecific condensation of the anomeric 5-deoxy-1,2,3-tri-*O*-acetyl-D-ribofuranose with bis(trimethylsilylated)-5-fluorouracil in the presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, and by subsequent cleavage of the acetate protecting groups. A minor by-product of the synthesis, the  $\alpha$ -anomeric nucleoside is produced by a ( $\beta \rightarrow \alpha$ )-epimerization, a procedure which is catalyzed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate.

The corresponding 5'-deuteriated, and 5',5'-dideuteriated nucleosides have also been synthesized using an analogous way.

The synthesis of the sugar components of the latter nucleosides – starting from D-ribose, D-xylose and D-glucose – is also described.

---

Seit der Entdeckung des cancerostatisch hochwirksamen Antimetaboliten 5-Fluor-uracil (5-FU) durch *Heidelberger, Duschinsky et al.* [1], wurden zahlreiche Derivate dieser Verbindung hergestellt [2] [3]. Die Konjugate mit Desoxyzuckern haben sich als besonders wertvoll erwiesen. So wurden z. B. 2'-Desoxy-5-fluor-uridin, 2'-Desoxy-5-fluor-cytidin [4], ferner DL-1-Tetrahydrofurfuryl-5-fluor-uracil («*Ftorafur*», «*Tegafur*») [5] sowie kürzlich 5'-Desoxy-5-fluor-uridin (5'-DFUR) [6] synthetisiert.

*Bollag & Hartmann* [7] fanden, dass 5'-DFUR bei oraler Verabreichung eine hohe cytostatische Aktivität gegen solide Tumoren besitzt, wobei der therapeutische Quotient günstiger ist als derjenige von 5-Fluor-uracil, 2'-Desoxy-5-fluor-uridin, *Ftorafur* oder 2,2'-Anhydro-D-arabino-5-fluor-cytidin.

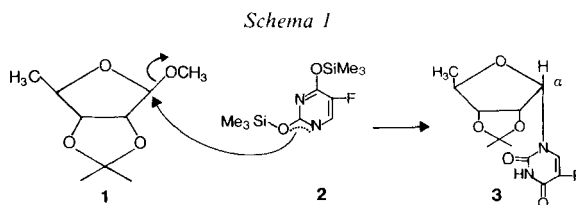
*Ishitsuka et al.* [8] und *Kono et al.* [9] stellten ferner fest, dass 5'-DFUR im Körper durch das Enzym Uridinphosphorylase zu 5-FU und 5-Desoxy-D-ribose-1-phosphat gespalten wird. Deswegen kann das 5'-DFUR als «*pro-drug*» betrachtet wer-

den. Der 5-Desoxy-D-ribofuranosid-Anteil dient als Vehikel, um 5-FU selektiv in die Krebszellen hineinzubringen. Weil das Enzym Uridinphosphorylase in den verschiedenartigen Krebszellen vermehrt vorkommt, wird sich 5-FU dort anhäufen und konzentriert wirken [10]. Uridinphosphorylase besitzt bekanntlich eine hohe Spezifität, spaltet nur das  $\beta$ -anomere Produkt (5'-DFUR) und greift das entsprechende  $\alpha$ -anomere 5'-DFUR nicht an [11]. Deshalb erwies sich letzteres als cancerostatisch total unwirksam.

Auch die Struktur des Kohlenhydrat-Restes ist in der genannten Funktion wichtig: Durch Änderungen in der Konfiguration (z. B. zum entsprechenden 5'-Desoxy-L-ribofuranosid [12]) oder durch sonstige Änderungen (z. B. durch Ersatz der Endmethylgruppe durch eine andere Alkyl- oder eine Aralkyl-Gruppe [12]) geht die biologische Aktivität verloren.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über eine verbesserte Synthese für 5'-DFUR, auch in grösserem Masstab durchführbar, in welcher die entsprechenden, geschützten 5-Desoxy-D-ribofuranoside hergestellt und mit dem trimethylsilyliertem 5-FU in Gegenwart von *Friedel-Crafts*-Katalysatoren (z. B. Zinntetrachlorid, Chlorsulfonsäure-trimethylsilylester, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester usw. [13]) zum Nucleosid kondensiert werden [14] [15]. Zusätzlich wurden auch in 5'-Stellung mono- und dideuterierte Derivate **14** und **15** hergestellt, um den pharmakokinetischen Isotopieeffekt zu untersuchen [16]; bei der am Hund untersuchten Eliminierungskinetik zeigte das 5',5'-Dideuterio-Derivat **15** gegenüber 5-DFUR eine deutliche Verringerung in der Ausscheidungsgeschwindigkeit [17].

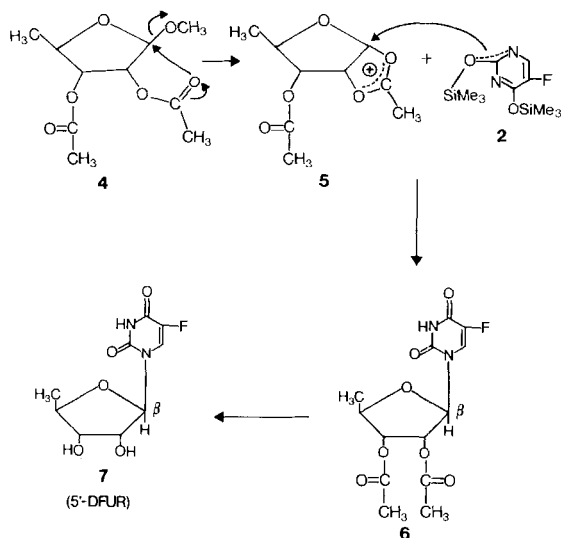
Im Rahmen dieser Arbeiten hatten wir Gelegenheit, die Nachbargruppenbeteiligung in der Nucleosidsynthese zu studieren [18]: die Kondensation des in 2,3-Stellung mit einer Isopropylidengruppe geschützten 5-Desoxy-D-ribofuranosid **1** mit trimethylsilyliertem 5-FU (**2**) führt selektiv und mit hoher Ausbeute zum  $\alpha$ -Anomeren **3** [19] (*Schema 1*).



Wird hingegen, unter sonst gleichen Bedingungen, ein 5-Desoxy-D-ribofuranosid-Derivat verwendet, das in 2-Stellung eine beteiligungsaktive Gruppe, etwa eine Acetylgruppe, besitzt (wie z. B. Methyl-(5-desoxy-2,3-di-*O*-acetyl)-D-ribofuranosid (**4**)), entsteht bei der Kondensation mit **2** nicht das  $\alpha$ -, sondern das entsprechende  $\beta$ -Nucleosid-Derivat **6**, ebenfalls mit hoher Ausbeute (*Schema 2*).

Neben dem  $\beta$  werden auch kleine Mengen  $\alpha$ -Anomere isoliert, die durch ( $\beta \rightarrow \alpha$ )-Anomerisierung gebildet werden, ein Prozess, der durch den Kondensationskatalysator beschleunigt wird. Diese Umwandlung wurde auch am isolierten

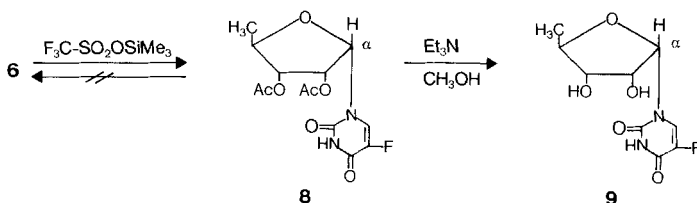
Schema 2



$\beta$ -Nucleosid (**6**) beobachtet (Schema 3); sie ist ein langsamer Prozess: Unter denselben Reaktionsbedingungen wie bei den Kondensationen von **4** mit **2** haben sich bei 22° nach einer Woche neben 9,5% Spaltprodukt (5-FU) etwa 2%  $\alpha$ -Anomeres gebildet.

Diese Umwandlung findet auch unter Anwendung von Lewis-Säuren (z. B.  $\text{BF}_3$ ) statt.

Schema 3



Die ( $\beta \rightarrow \alpha$ )-Epimerisierung durch Nucleoside ist eine irreversible Reaktion. Es ist interessant, zu erwähnen, dass die beiden anomeren Nucleoside **7** und **9** und ebenso ihre Diacetyl-Derivate **6** und **8** in vielen Eigenschaften ähnlich sind, z. B. in ihren  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, in denen etwas verschiedene chemische Verschiebungen, aber praktisch gleiche Kopplungen beobachtet werden (vgl. Fig. 1). Wesentliche Unterschiede treten dagegen bei den Rotationsdispersion- und bei den Zirkulardichroismus-Spektren auf (Fig. 2):

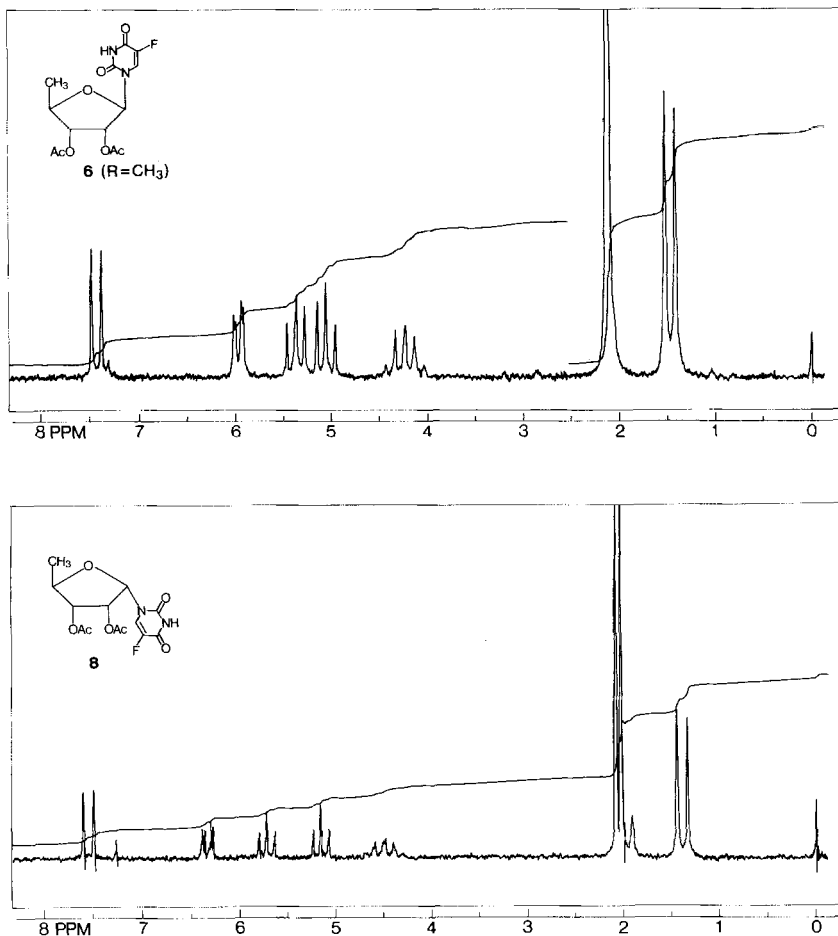


Fig. 1. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen **6** und **8** (in CDCl<sub>3</sub> bei 60 MHz)

Die Cotton-Extrema [20] stellen eine einfache Methode dar, um die ( $\beta$ : $\alpha$ )-Gemische analysieren zu können.

Auch die Löslichkeit von **6** und **8** in Essigester ist so unterschiedlich, dass sie für die Trennung des Anomerenpaares ausgenutzt werden kann (s. *Exper. Teil*).

**Herstellung der 5'-deuterierten und 5',5'-dideuterierten 5'-DFUR.** – In gleicher Weise wie oben beschrieben, können Derivate und Analoga von 5'-DFUR, z. B. 5'-Desoxy-(5'-<sup>2</sup>H)-fluor-uridin (**14**) und 5'-Desoxy-(5',5'-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-5-fluor-uridin (**15**) hergestellt werden (s. *Schema 4*).

Für die Kondensation der deuterierten Pentose-Derivate **10** und **11** mit dem bis-(trimethylsilylierten) 5-Fluor-uracil wurde Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester als Katalysator verwendet. Die erhaltenen acetylierten Nucleoside **12** und **13** wurden mit Hilfe von Natriummethoxid in Methanol oder mit Triäthylamin in Methanol in die Endprodukte **14** und **15** übergeführt.

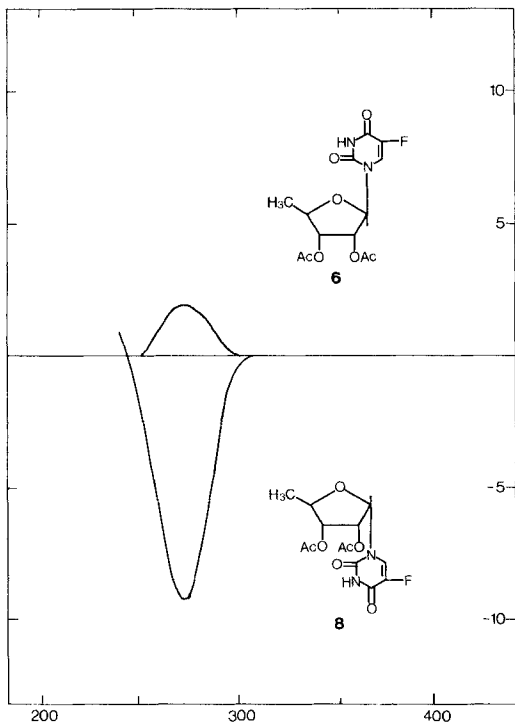
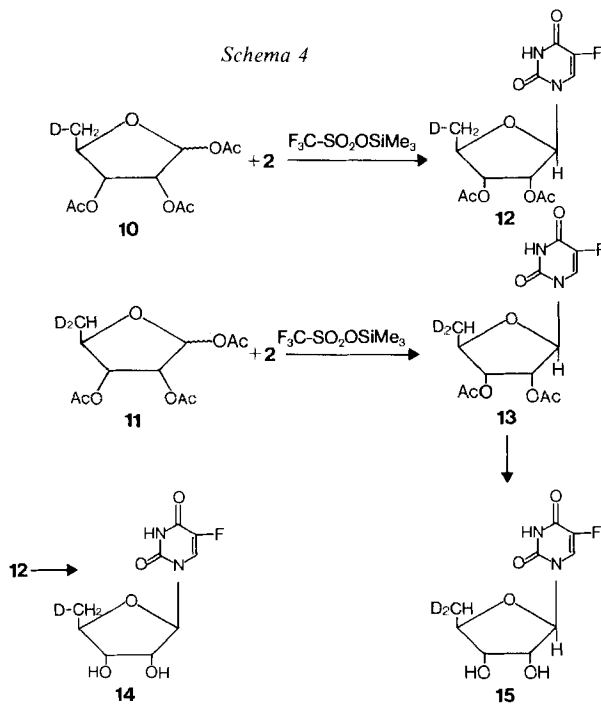


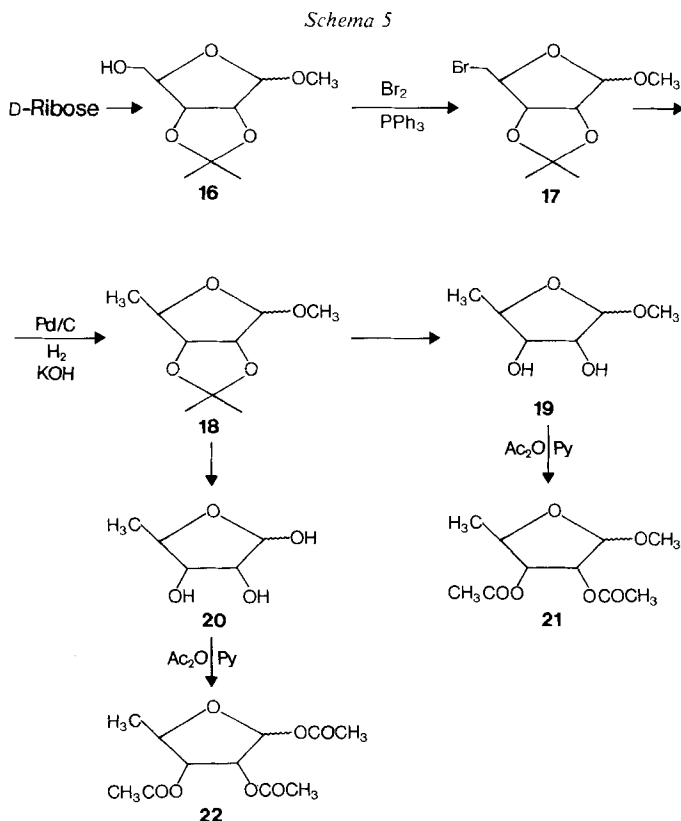
Fig. 2. ORD.-Spektren  
bei Verbindungen **6** und **8**



**Synthese der Kohlenhydrate-Bausteine.** – a) *Aus D-Ribose.* Für die industrielle Herstellung von 5-Desoxy-D-ribose wurde durch Auflösen in Methanol/Aceton und durch die katalytische Wirkung von  $\text{HClO}_4$  D-Ribose ins Anomerengemisch des Methyl-(2,3-*O*-isopropyliden-D-ribofuranosids) (**16**) übergeführt<sup>1)</sup>. Mit Brom und Triphenylphosphin [21] wurde **16** zu Methyl-(5-brom-5-desoxy-2,3-*O*-isopropyliden-D-ribofuranosid) (**17**) umgewandelt. Die Verbindung **17** wurde mit Pd/C und Wasserstoff in Gegenwart einer anorganischen (z. B. KOH) oder organischen Base (z. B. Triäthylamin) bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck reaktiv enthalogeniert.

Alle Stufen der oben beschriebenen Synthese können zuverlässig reproduziert werden und verlaufen mit sehr hohen Ausbeuten (90–95%); die erhaltenen Produkte erfordern keine weiteren komplizierten Reinigungsprozesse.

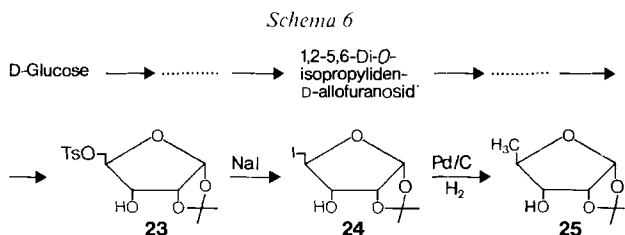
Der erhaltene Desoxyzucker **18** wurde auf zwei verschiedene Arten weiterverbreitet: a) durch Hydrolyse mittels 0,1 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde die 2,3-*O*-Isopropyliden-



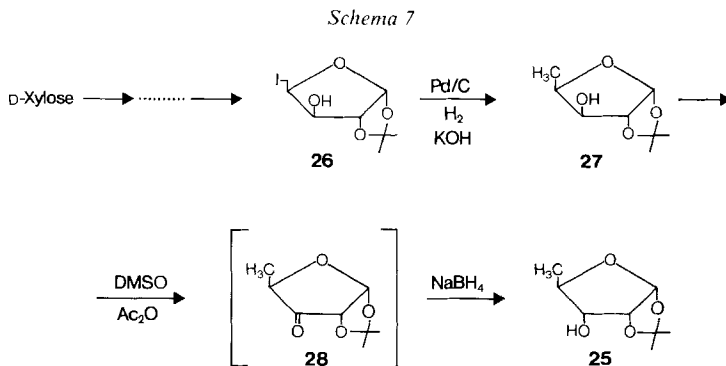
<sup>1)</sup> Diese Stufe wurde von Dr. E. A. Broger, Zentrale Forschungseinheiten unserer Firma ausgearbeitet. Laut GC.-Analyse überwiegt im erhaltenen Gemisch das  $\beta$ -Anomere (ca. 95%). Methyl-(2,3-*O*-isopropyliden-D-ribofuranosid) (**16**) wurde [22] [23] auch aus dem entsprechenden 5-Toluolsulfonsäure-ester durch Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid oder aus der 5-Desoxy-5-jodverbindung durch katalytische Enthalogenierung unter Druck in Gramm-Quantitäten hergestellt.

Gruppe selektiv abgespalten und das erhaltene Anomerengemisch **19** auf übliche Art ins 2,3-Di-*O*-acetyl-Derivat **21** übergeführt; *b*) durch Hydrolyse mittels 1 N HCl (z. B. mit verdünnter Mineralsäure) wurde **18** zur freien 5-Desoxy-D-ribose (**20**) umgewandelt, die anschliessend zu **22** acetyliert wurde (*Schema 5*).

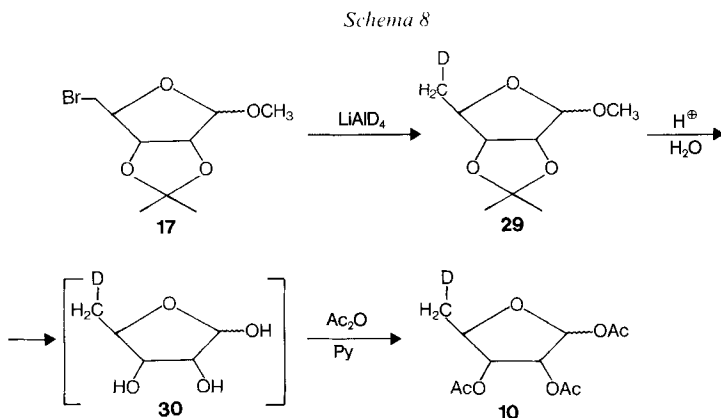
*b*) *Aus D-Glucose*. Aus ökonomischen Gründen wurde auch eine Synthese ausgehend von *D*-Glucose studiert (s. *Schema 6*). *D*-Glucose wurde nach der Methode von *Sowa & Thomas* [24] in 1,2-5,6-Di-*O*-isopropyliden-*D*-allofuranose umgewandelt, welche durch eine bekannte 3-stufige Synthese [25] zu hoher Ausbeute in 1,2-*O*-Isopropyliden-*D*-ribofuranose übergeführt wurde. Die letzte Verbindung wurde durch eine Behandlung mit Tosylchlorid in Pyridin und anschliessend mit NaI in Methyläthylketon zur 5-Desoxy-5-jod-Verbindung **24** und schliesslich durch katalytische Hydrogenolyse in 5-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden-*D*-ribofuranose umgewandelt. Die Herstellung der anomeren Triacetate **22** aus der Verbindung **25** ist einfach.



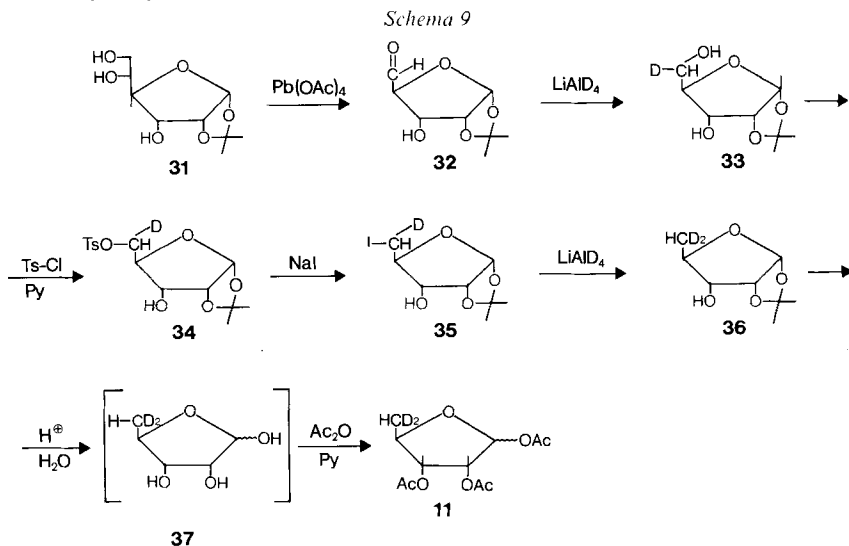
*c*) *Aus D-Xylose*. Eine weitere ökonomische Synthese geht von *D*-Xylose aus. Die Überführung der *D*-Xylose zum 1,2-*O*-Isopropyliden-*D*-xylofuranose und die anschliessende Umwandlung in 5-Desoxy-5-halogen-1,2-*O*-isopropyliden-*D*-ribofuranose ist bekannt [26]. Die reduktive Enthalogenisierung dieser Verbindung durch katalytische Hydrogenolyse ergab das 5-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden-*D*-xylofuranose (**27**). Die letzte Stufe der Synthese, die Inversion an C(3), erfolgte z. B. durch Oxydation mit Hilfe von Dimethylsulfoxid/ Essigsäureanhydrid zur 3-Ulose **28** und anschliessende stereoselektive Reduktion mittels Natriumborhydrid, wobei die 5-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden-*D*-ribofuranose (**25**) in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten wurde [27] (*Schema 7*).



**Synthese von 5-Desoxy-5-deuterio- und 5-Desoxy-5,5-dideuterio-D-ribofuranosid-Derivaten.** – Methyl-(5-desoxy-2,3-*O*-isopropyliden-[5-<sup>2</sup>H]-D-ribofuranosid) (**29**) wurde aus der entsprechenden 5-Desoxy-5-brom-Verbindung **24** durch Reduktion mit LiAlD<sub>4</sub> hergestellt (s. *Schema 8*). Die Umwandlungen von **29** in **10** wurde analog zur Herstellung des Triacetats **22** vorgenommen.



Die von 5-Desoxy-1,2,3-tri-*O*-acetyl-[5,5-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-D-ribofuranose (**11**) wurde nach *Schema 9* hergestellt; 1,2-*O*-Isopropyliden-D-allofuranose (**31**) wurde mittels Bleitetraacetat zum Pentodialdose-Derivat **32** oxydiert und dieses mit LiAlD<sub>4</sub> zu 5-Deuterio-1,2-*O*-isopropyliden-D-ribofuranose (**33**) reduziert; die Einführung des zweiten Deuteriums über den 5-Enolsulfonsäureester **34** und das jod-substituierte Derivat **35** durch Reduktion des letzteren mittels LiAlD<sub>4</sub> bewerkstelligt; das entsprechende Triacetyl-Derivat **11** wurde dann durch hydrolytische Spaltung und anschliessende Acetylierung hergestellt.





## Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit der Herren *H. Marty, J. Lazarus, P. Taschner* und *R. Halm*)

*Allgemeine Bemerkungen.* Die physikalisch-chemischen Bestimmungen und die Mikroanalysen wurden in unseren «Zentralen Forschungseinheiten» ausgeführt, wofür wir Dr. *A. Dirscherl* (Mikroanalyse), Dr. *K. Noack* (ORD./CD), Frau Dr. *M. Grosjean* (IR.), Dr. *M. Vecchi* (GC.) herzlich danken. Die gaschromatographischen Analysen wurden mit einem Kapillar Gas-Chromatograph, Modell *Fractovap 2101 AC* von *Carlo Erba* (mit FI-Detector) ausgeführt. Die Lösungen wurden im Rotavapor (*Büchi, Flawil*) bei etwa 10–15 Torr eingedampft. Für die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden Fertigplatten *Merck, Kieselgel 60F-254* verwendet. Die Entwicklung erfolgte durch Besprühen mit 10proz. Schwefelsäure: Beobachtung im UV.-Licht bei 254 nm. Die Schmelzpunkte (Smp.) wurden in offener Glaskapillare in einem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat (*Büchi, Flawil, Schweiz*) gemessen, wobei die Temperatur mit einem Bimetall-Thermometer bestimmt wurde. Für die Bestimmung der optischen Drehungen wurde ein automatisch arbeitendes *Perkin-Elmer-Polarimeter 341* (mit optischem Nullabgleich) gebraucht (Messgenauigkeit: 2‰). Die IR.-Spektren wurden mit einem *Beckman JR 9* Messgerät in KBr aufgenommen und die Absorptionsmaxima in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden bei 60 oder 100 MHz auf *Varian*-Geräten (*A 60, HA 100*), bei 80, 270 und 400 MHz auf Geräten der Fa. *Bruker-Spectrospin* gemessen, wobei die  $\delta$ -Werte in ppm, bezogen auf internes Tetramethylsilan, angegeben sind.

**1. Herstellung von 5-Desoxy-D-ribofuranosid-Derivaten aus D-Ribose, D-Glucose und D-Xylose.** – *Herstellung von Methyl-(5-brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid) (17).* Eine Lösung von 20,42 g (0,1 mol) Methyl-(2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid) (**16**) und 52,45 g (0,2 mol) Triphenylphosphin in 700 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde auf 5–8° gekühlt und innerhalb 60 Min. unter Rühren mit 10,2 ml (0,2 mol) Brom versetzt. Das Gemisch wurde 4 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend 14 Std. bei 20–24° gerührt. Nach Zusatz von 50 ml Methanol wurde das Gemisch mit 4 × 200 ml dest. Wasser, mit 200 ml 3proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und nochmals mit 200 ml dest. Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abgenutscht und i. RV. bei 40°/12–15 Torr auf etwa 100 ml eingengt. Diese Lösung wurde mit 100 ml Hexan verdünnt, die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und mit je 30 ml Hexan auf der Nutsche gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden eingedampft, der Rückstand wurde mit 2 × 100 ml Hexan extrahiert und durch eine Kieselgel-Säule (ca. 150 g, *Kieselgel-60-Merck*,  $\phi$  0,2–0,5 mm) mit 250 ml Hexan chromatographiert. Die vereinigten Eluate wurden eingedampft und der Rückstand i. V. destilliert: farblose Flüssigkeit, 22,6 g (85%), Sdp. 72–75°/0,6 Torr,  $n_D^{24} = 1,4712$ ,  $[\alpha]_{340}^{20} = 237,6^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,34 und 1,49 (s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 3,36 (s,  $\text{OCH}_3$ ); ca. 3,4 (m, 2 H-C(5)); 4,40 ( $d \times d \times d$ ,  $J = 9,5, 6,4$  und ca. 1, H-C(4)); 4,64 ( $d$ ,  $J = 6$ , H-C(2)); 4,79 ( $J = 6$  und  $\approx 1$ , H-C(3)); 5,04 ppm (s, H-C(1)).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Br}$  (267,12) Ber. C 40,74 H 5,66 Br 29,91% Gef. C 40,38 H 5,52 Br 29,88%

*Herstellung von Methyl-(5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid) (18).* Die Lösung von 90,2 g (0,3 mol) Methyl-(5-brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid) (**17**) in 750 ml Methanol wurde bei RT. in Gegenwart von methanolischem Kaliumhydroxid (18,5 g in 300 ml Methanol) und 5 g 5proz. Pd/C 15 Std. mit  $\text{H}_2$  behandelt. Das Gemisch wurde filtriert, unter vermindertem Druck bei 35° auf etwa 100 ml eingengt, mit 200 ml Hexan verdünnt auf eine Kieselgel-Säule (*Kieselgel 60, Merck*,  $\phi$  0,2–0,5 mm) von 50 g gegeben, welche anschliessend mit 400 ml Hexan eluiert wurde. Nach dem Eindampfen der Eluate und Destillation i. V. (Sdp. 73–75°/12 Torr) wurden 51 g farblose Flüssigkeit erhalten (90%),  $n_D^{20} = 1,4340$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -96,6^\circ$  ( $c = 0,34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$  (188,22) Ber. C 57,43 H 8,57% Gef. C 57,20 H 8,65%

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranose (22) aus 18.* Ein Gemisch von 28,2 g (0,15 mol) Methyl-(5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid (**18**, Anomerengemisch), 16,2 ml 1N HCl und 386 ml dest. Wasser wurde 2 Std. unter Rühren in einem Ölbad von 110° erhitzt. Die wasserklare Lösung wurde auf 16–20° gekühlt und 30 Min. mit 100 ml Anionenaustauscher (*Amberlite IR-45* (HO-Form)) gerührt. Die neutrale Lösung (pH 6) wurde unter vermindertem Druck eingedampft und die letzten Spuren Wasser durch Co-Destillation mit 300 ml Pyridin entfernt. Die so erhaltene rohe 5-Desoxy-D-ribose (**20**, 20,2 g Öl) wurde in 300 ml abs. Pyridin aufgelöst und 20 Std. mit 72 g Essigsäureanhydrid bei 20° stehengelassen. Das Gemisch wurde anschliessend unter vermindertem Druck auf etwa 40–50 ml eingengt, und in 200 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung eingerührt. Diese Lösung wurde mit 2 × 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

extrahiert, mit  $2 \times 40$  ml  $2N$  HCl und mit 40 ml 2proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde 2mal mit je 30 ml Toluol unter vermindertem Druck eingedampft. Die erhaltene amorphe Substanz wurde in 200 ml Äther aufgenommen, mit Aktivkohle (1 g) ausgerührt, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde i. V. destilliert: Sdp.  $96\text{--}102^\circ/0,1\text{--}0,3$  Torr, schwach-gelbes, dickes Öl, Ausbeute: 21,0 g (75%). Aus dem destillierten Anomerengemisch von **22** kristallisierte das  $\beta$ -Anomere aus, welches aus Isopropyläther umkristallisiert wurde, Smp.  $66\text{--}67^\circ$  (vgl. [28]),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27,7^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,38 ( $d$ ,  $J=6,3$ , 3 H-C(5)); 2,07, 2,10 und 2,12 ( $3 \times s$ , 3  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 4,26 ( $d \times qa$ ,  $J \approx 6$  und 6,3 H-C(4)); 5,09 ( $d \times d$ ,  $J \approx 6$  und 5, H-C(3)); 5,33 ( $d$ ,  $J=5$  und 1, H-C(2)); 6,10 ( $d$ ,  $J=1$ , H-C(1)).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7$  (260,24) Ber. C 50,77 H 6,20% Gef. C 50,65 H 6,17%

**Herstellung von Methyl-(5-desoxy-2,3-di-O-acetyl-D-ribofuranosid) (21).** In einem 250-ml-Rundkolben wurden 10,0 g (0,057 mol) destilliertes Methyl-(5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid) (**18**, Anomerengemisch) in 50 ml Methanol aufgelöst und mit 50 ml  $0,1N$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  unter Rückfluss erhitzt, bis kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen war (*ca.* 1 Std. DC., Essigester). Das Gemisch wurde mit  $\text{BaCO}_3$  unter Rühren neutralisiert, filtriert und unter vermindertem Druck (Badtemp. *ca.*  $40^\circ$ ) eingedampft. Der ölige Rückstand wurde dann durch Eindampfen mit Methanol/Benzol wasserfrei gemacht, anschliessend in 50 ml abs. Pyridin gelöst und mit 30 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 24 Std. Stehenlassen wurde das Gemisch bei einer Badtemp. von  $40\text{--}45^\circ$  i. V. eingedampft, der ölige Rückstand mit  $2 \times 20$  ml Toluol versetzt, das Gemisch nochmals eingedampft und der Rückstand in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgelöst. Diese Lösung wurde nun mit  $2 \times 15$  ml  $1N$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  und mit 10 ml 2proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der erhaltene schwach-gelbe, ölige Rückstand wurde i. V. destilliert: Sdp.  $78\text{--}79^\circ/0,3$  Torr, Ausbeute: 9,8 g,  $n_{\text{D}}^{20} = 1,4371$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Nach GC. liegt ein Gemisch von 2 Anomeren vor, wobei das  $\beta$ -Anomere stark überwiegt. –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,37 ( $d$ ,  $J=6,5$ , 3 H-C(5)); 2,06, 2,10 und 2,12 ( $3 s$ , 2  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 3,38 ( $s$ ,  $\text{OCH}_3$ ); 4,19 (*ca.*  $d \times qa$ ,  $J \approx 6,5$  und 6,5, H-C(4)); 4,88 ( $d$ ,  $J \sim 0,8$ , H-C(1)); 5,08 ( $d \times d$ ,  $J \approx 6,5$  und 5,5, H-C(3)); 5,15 ( $d \times d$ ,  $J \approx 5,5$  und 0,8, H-C(2)).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$  (232,23) Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,62 H 6,84%

**Herstellung von 1,2-O-Isopropyliden-5-O-(p-tosyl)- $\alpha$ -D-ribofuranose (23).** Zu einer Lösung von 23,2 g (0,122 mol) 1,2-O-Isopropyliden- $\alpha$ -D-ribofuranose [25] in 120 ml wasserfreiem Pyridin wurde innerhalb 30 Min., unter Eiskühlung und Rühren, die Lösung von 25,6 g (0,14 mol) *p*-Toluolsulfochlorid in 50 ml  $\text{CHCl}_3$  getropft. Das Gemisch wurde dann etwa 1 Std. bei  $+5^\circ$  und danach 20 Std. bei steigender Temp. (bis RT.) weitergerührt, anschliessend mit 150 ml Wasser verdünnt und 30 Min. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit  $2 \times 200$  ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $2 \times 150$  ml kalter  $3N$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  und mit 2proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Lösung wurde eingedampft ( $35^\circ/15$  Torr) und der amorphe Rückstand an 800 g Kieselgel (*Merck*,  $\phi$  0,04–0,063 mm) mit Essigester/Hexan 4:5 chromatographiert (bei 0,15 Ät $\ddot{u}$ ); (DC., Essigester/Hexan 1:1). Ausbeute: 17 g **23** (aus Essigester/Hexan).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,35 und 1,53 (2  $s$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 2,45 ( $s$ ,  $\text{H}_3\text{C-Ar}$ );  $\sim 2,5$  (br. OH);  $\sim 3,7\text{--}4,7$  ( $m$ , 4 H-C(2,3,5)); 5,73 ( $d$ ,  $J=3,6$ , H-C(1));  $\sim 7,35$  und 7,8 ( $m$ , arom. H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$  (344,38) Ber. C 52,32 H 5,85% Gef. C 52,34 H 5,82%

**Daten der 1,2-O-Isopropyliden-3,5-di-O-(p-tosyl)- $\alpha$ -D-ribofuranose.** Ausbeute: 4,4 g, Smp.  $125\text{--}126^\circ$  (Essigester/Hexan),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41,0^\circ$ ,  $[\alpha]_{385}^{20} = 116^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,29 und 1,49 (2  $s$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 2,45 und 2,48 (2  $s$ ,  $\text{H}_3\text{C-Ar}$ ); *ca.* 3,7–4,7 ( $m$ , H-C(2,3,4,5)); 5,63 ( $d$ ,  $J=3$ , H-C(1)); *ca.* 7,30, *ca.* 7,35, *ca.* 7,75 und *ca.* 7,85 ( $m$ , arom. H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}_2$  (498,56) Ber. C 53,00 H 5,26 S 12,86% Gef. C 52,94 H 5,26 S 13,15%

**Daten der 1,2-O-Isopropyliden-3-O-(p-tosyl)- $\alpha$ -D-ribofuranose.** Ausbeute: 2,3 g, Smp.  $136\text{--}137^\circ$  (Essigester/Hexan),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +93,2^\circ$ ,  $[\alpha]_{365}^{20} = +318^\circ$  ( $c=0,6$   $\text{CH}_3\text{OH}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,304 und 1,541 (2  $s$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 1,84 (br., OH); 2,465 ( $s$ ,  $\text{H}_3\text{C-Ar}$ );  $\approx 3,5$  und 3,8 (br.,  $J_{\text{gem}} \approx 13$ , 2 H-C(5)); 4,14 ( $d \times d \times d$ ,  $J=9$ ,  $J \approx 2,5$  und 2,5 H-C(4)); 4,53 ( $d \times d$ ,  $J=4,4$  und 3,7 Hz, H-C(2)); 4,69 ( $d \times d$ ,  $J=9$  und 3,7, H-C(3)); 5,74 ( $d$ ,  $J=4,4$ , H-C(1)); 7,37 und 7,86 ( $m$ , arom. H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$  (344,38) Ber. C 52,32 H 5,85 S 9,31% Gef. C 52,28 H 5,82 S 9,21%

*Herstellung von 5-Desoxy-5-jod-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-ribofuranose (24).* Die Lösung von 15,6 g (0,0345 mol) **23** in 120 ml Methyläthylketon wurde mit 13,5 g (0,09 mol) Natriumjodid versetzt und 18 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf RT. abgekühlt, anorganisches Material abgenutscht, der Nutschkuchen mit  $2 \times 100$  ml Methyläthylketon gewaschen und die vereinigten Lösungen i. RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit  $2 \times 100$  ml Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 9,8 g (72%), Smp.  $84-85^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +20,6^\circ$  ( $c=0,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,39 und 1,58 (2 s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 2,42 (*d*,  $J=10$ , OH); *ca.* 3,2–3,9 (m, H–C(3,4,5)); 4,61 (*d*  $\times$  *d*,  $J \approx 4,5$  und 4 H–C(2)); 5,85 (*d*,  $J=4$ , H–C(1)).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{IO}_4$  (300,09) Ber. C 32,02 H 4,37 I 42,29% Gef. C 31,91 H 4,42 I 41,88%

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-ribofuranose (25).* Die Lösung von 22,7 g (0,076 mol) **24** in 200 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  wurde in Gegenwart von 14 ml (10 g, 0,1 mol) Triäthylamin und 3 g 5proz. Pd/C bei  $22^\circ/1$  Atm. mit  $\text{H}_2$  behandelt. Die  $\text{H}_2$ -Aufnahme erreichte den theoretischen Wert in etwa 5 Std. Der Katalysator wurde abgenutscht. Die farblose Lösung wurde i. V. bei  $35^\circ$  Badtemp. eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester durch eine Kieselgelsäule ( $2 \times 30$  cm) gelassen und mit Essigester eluiert. Das Eluat wurde eingedampft und aus Essigester/Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 11,9 g (90%) **25**, Smp.  $76-77^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +44,4^\circ$  ( $c=0,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,35 (*d*,  $J=6$ , 3 H–C(5)); 1,38 und 1,57 (2 s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 2,33 (*d*,  $J=10,8$ , OH); 3,51 (*d*  $\times$  *d*,  $\times$  *d*,  $J=10,8$  und 8,8 und 5,0, H–C(3)); 3,85 (*d*  $\times$  *qa*,  $J=8,8$  und 6, H–C(4)); 4,58 (*d*  $\times$  *d*,  $J=5$  und 4, H–C(2)); 5,84 (*d*,  $J=4$ , H–C(1)).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$  (174,19) Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 55,22 H 8,14%

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranose (22) aus 25.* Die Aufschlammung von 5,2 g (0,03 mol) **25** in 75 ml, 0,04 N HCL wurde 90 Min. unter Rührung bei  $95^\circ$  Ölbadtemp. erwärmt, dann auf RT. abgekühlt und 30 Min. mit 10 ml Amberlite IR 45 (HO-Form) gerührt. Die filtrierte neutrale Lösung wurde i. V. bei etwa  $40^\circ$  Badtemp. eingedampft. Die letzten Spuren von Wasser wurden durch Azeotropdestillation mit Toluol/Alkohol entfernt. Die amorphe 5-Desoxy-D-ribose wurde nun in 55 ml abs. Pyridin aufgelöst und mit 14 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Die Aufarbeitung des Gemisches erfolgte gleich wie bei der Überführung **18**  $\rightarrow$  **22**.

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylofuranose (27).* Bei RT. und ohne Überdruck wurde die Lösung von 41,1 g (0,137 mol) 5-Desoxy-5-jod-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -xylofuranose (**26**) [26] (Smp.  $108-109^\circ$ ), in 350 ml Methanol in Gegenwart von 16,7 g (23,1 ml, 0,165 mol) Triäthylamin und von 4,5 g 5proz. Pd/C hydrogenolysiert. Die  $\text{H}_2$ -Aufnahme erreichte in 16 Std. den theoretischen Wert. Die Lösung wurde anschliessend filtriert und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde nun in etwa 500 ml Äther aufgeschlammmt, der unlösliche feste Anteil abgenutscht und die klare Lösung eingedampft. Kristallisation aus 300 ml Essigester/Hexan 1:2 ergab 17,8 g (74%) **27**, Smp.  $69-70^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +13,5^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (*d*,  $J=6,5$ , 3 H–C(5)); 1,33 und 1,51 (2 s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 2,03 (*d*,  $J=6,5$ , OH); 4,08 (*d*  $\times$  *d*,  $J=6,5$  und 2,6, H–C(3)); 4,35 (*d*  $\times$  *qa*,  $J=6,5$  und 2,6, H–C(4)); 4,56 (*d*,  $J=4$ , H–C(2)); 5,95 (*d*,  $J=4$ , H–C(1)).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$  (174,2) Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 55,08 H 8,26%

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-ribofuranose (25) via 3-Ulose (28).* Die Lösung von 17,4 g (0,1 mol) **27** in 500 ml Dimethylsulfoxid/Essigsäureanhydrid 3:2 wurde 20 Std. bei RT. stehengelassen, hierauf bei 0,1 Torr und *ca.*  $45^\circ$  (Badtemp.) eingedampft und der rötliche sirupförmige Rückstand (13 g) in 730 ml Äthanol/Wasser 7:3 aufgelöst. Diese Lösung wurde unter Eiskühlung und Rühren mit 26 g Natriumborhydrid versetzt, über Nacht bei RT. stehen gelassen, i. V. auf *ca.*  $\frac{1}{3}$  eingengt, in 1,5 l destilliertes Wasser gegossen, 30 Min. gerührt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (DC-Nachweis mit Essigester/Hexan 1:1). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand (11,3 g) wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert, Smp.  $73-75^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +43,5^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Diese Substanz erwies sich als identisch mit dem Produkt der Reaktion **24**  $\rightarrow$  **25** (Smp., Misch.-Smp., DC., Optische Drehung, IR.,  $^1\text{H-NMR}$ ).

**2. Herstellung von 5-Desoxy-[5- $^2\text{H}$ ] und 5-Desoxy-[5- $^2\text{H}$ ]-D-ribofuranosid-Derivaten.** – *Herstellung von Methyl-(5-desoxy-5-2,3-O-isopropyliden-[5- $^2\text{H}$ ]-D-ribofuranosid) (29, Anomerengemisch).* In einem 750 ml Vierhals-Sulfierkolben, versehen mit Rückflusskühler, Thermometer und Gaseinleitungsrohr wurden 230 ml THF (getrocknet über Molekularsieb) vorgelegt. Unter Rühren und Ar- oder  $\text{N}_2$ -Begasung wurden darin 5 g  $\text{LiAlD}_4$  suspendiert. Zu diesem Gemisch wurde die Lösung von 20,4 g (0,077 mol)

Methyl-(5-brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid) (17), in 190 ml abs. THF getropft; das Gemisch wurde dann 90 Min. unter Rückfluss erhitzt, anschliessend auf +5° abgekühlt und unter Eiskühlung solange mit H<sub>2</sub>O tropfenweise versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen war. Danach wurden 40 ml 3N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> unter Rühren zugegeben, 15 Min. weitergerührt und mit 2 × 400 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 500 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert: Sdp. 75°/8 Torr, Ausbeute: 11,3 g (78%), farblose Flüssigkeit  $n_D^{20} = 1,4310$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -97,4^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,28 ( $d \times t$ ,  $J \approx 7$ ,  $J(H,D) = 1,8$ , 2 H-C(5)); 1,33 und 1,48 (2 s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 3,35 (s, OCH<sub>3</sub>); 4,37 ( $t \times d$ ,  $J \approx 7$  und 0,5, H-C(5)); 4,53 ( $d \times d$ ,  $J = 6$  und  $J \approx 0,5$ , H-C(3)); 4,67 ( $d$ ,  $J = 6$ , H-C(2)); 4,98 (s, H-C(1)).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>D (189,23) Ber. C 57,13 H 7,99 D 1,06% Gef. C 57,06 H 8,18 D 1,09%

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-[5-<sup>2</sup>H]-D-ribofuranose (10).* Ein Gemisch von 13 g (0,069 mol) **29** mit 185 ml 0,04 N HCl wurde 90 Min. bei 95–100° stehen gelassen, anschliessend auf RT. abgekühlt und 45 Min. mit 50 g Amberlite IR 45 (HO-Form) gerührt. Die neutrale Lösung wurde i. V. bei etwa 45° Badtemp. eingedampft; die letzten Spuren Wasser wurden durch Azeotropdestillation mit 500 ml Toluol/Alkohol entfernt. Der sirupartige Rückstand wurde in 140 ml abs. Pyridin gelöst, die Lösung auf ca. +5° abgekühlt, mit 35 ml Essigsäureanhydrid versetzt, 20 Std. bei RT. belassen und schliesslich i. V. bei 40° (Badtemp.) auf 30–40 ml eingengt. Das Konzentrat wurde auf 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, 30 Min. gerührt und mit 3 × 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde destilliert; Sdp. 94–96°/0,2 Torr, Ausbeute: 14,2 g (95,5%),  $[\alpha]_D^{20} = -28,3^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,38 ( $d \times t$ ,  $J = 6,5$ ,  $J(H,D) \approx 1$ , 2 H-C(5)); 2,08, 2,10 und 2,12 (3 s, 3 COCH<sub>3</sub>); 4,30 ( $d \times t$ ,  $J \approx 6,5$  und 6,5 H-C(4)); 5,14 ( $d \times d$ ,  $J = 6,5$  und 5, H-C(3)); 5,39 ( $d \times d$ ,  $J = 5$  und 1,5, H-C(2)); 6,17 ( $d$ ,  $J = 1,5$ , H-C(1)); 6,42 ( $d$ ,  $J = 4,6$ , H-C(1) des α-Anomeren).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub>D (261,25) Ber. C 50,57 H 5,79 D 0,77% Gef. C 50,43 H 5,82 D 0,78%

*Herstellung von 1,2-O-isopropyliden-[5-<sup>2</sup>H]-α-D-ribofuranose (32).* Die Lösung von 47 g (0,25 mol) Aldehyd **31** in 120 ml THF wurde unter Rühren innerhalb 40–45 Min. zu einer Suspension von 5 g LiAlD<sub>4</sub> in 250 ml abs. THF getropft, so dass die Temp. des Gemisches 45° nicht überstieg. Danach wurde das Gemisch noch 5 Min. bei RT. gerührt und anschliessend in einem Eisbad auf etwa +5° gekühlt. Zu diesem Gemisch wurde vorsichtig solange dest. Wasser getropft, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen war. Die Lösung wurde filtriert und i. V. 35–40° (Badtemp.) eingengt. Der Rückstand wurde mit 3 × 50 ml Essigester extrahiert, die Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und durch eine Kieselgelsäule (Merck, ø 0,2–0,5 mm) gegeben, welche anschliessend mit ca. 1,5 l Essigester eluiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. V. eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 28,2 g (60%), Smp. 86–87°,  $[\alpha]_D^{25} = +34^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = +105,3^\circ$  ( $c = 0,71$ , CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,38 und 1,51 (2 s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 2,5 (br., OH); ca. 3,6–4,2 ( $m$ , H-C(3,4,5)); 4,59 ( $d \times d$ ,  $J \approx 4$  und 4 H-C(2)); 5,80 ( $d$ ,  $J = 4$ , H-C(1)).

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub> (191,20) Ber. C 50,25 H 6,85 D 1,05% Gef. C 50,19 H 7,01 D 1,08%

*Herstellung von 1,2-O-Isopropyliden-5-C(p-tosyl)-[5-<sup>2</sup>H]-α-D-ribofuranose (34).* Die auf 5° abgekühlte Lösung von **32** in 90 ml abs. Pyridin wurde tropfenweise mit der Lösung von 19,05 g (0,1 mol) *p*-Toluolsulfonsäure, in 45 ml abs. CHCl<sub>3</sub> versetzt, 1 Std. bei 5° weitergerührt und über Nacht bei RT. stehengelassen. Danach wurde die Lösung mit 150 ml H<sub>2</sub>O versetzt, 30 Min. gerührt und getrennt. Die Wasserphase wurde mit 2 × 150 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 × 150 ml 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutral gewaschen, anschliessend mit 2proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und am Schluss mit Wasser gewaschen. Die getrocknete Lösung (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) wurde eingedampft. Der Rückstand wurde an 600 g Kieselgel mittels «Flash»-Chromatographie mit Essigester/Hexan 2:3 aufgetrennt, Smp. 104–105°; Ausbeute: 15,2 g (48,4%),  $[\alpha]_D^{25} = +44,8^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Gemisch der C(5)-Epimeren): 1,36 und 1,55 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 2,48 (s, H<sub>3</sub>C-Är); 2,46 und 2,52 ( $d$ ,  $J \approx 5$ , OH); ca. 3,9–4,7 ( $m$ , H-C(2,3,4,5)); 5,80 ( $d$ ,  $J = 3,8$  H-C(1)); ca. 7,43 und 7,90 (AA'BB'-Teilspektrum, arom. H).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>SD Ber. C 52,16 H 5,55 D 0,58 S 9,28%  
(345,38) Gef. „ 52,23 „ 5,48 „ 0,61 „ 9,36%

*Daten der 1,2-O-Isopropyliden-3,5-di-O-(p-tosyl)-[5-<sup>2</sup>H]-α-D-ribofuranose:* Smp. 104–105°, Ausbeute: 6,2 g (13,6%),  $[\alpha]_D^{25} = +73,2^\circ$  ( $c = 0,9$ , CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>D Ber. C 52,89 H 5,04 S 12,84 D 0,40%  
(499,57) Gef. „ 52,81 „ 5,12 „ 12,77 „ 0,42%

*Herstellung von 5-Desoxy-5-jod-1,2-O-isopropyliden-[5-<sup>2</sup>H]- $\alpha$ -D-ribofuranose (35).* Die Lösung von 11,5 g (0,026 mol) **34** in 90 ml Äthylmethylketon wurde mit 10 g (0,067 mol) Natriumjodid (*Fluka, p.a.*) unter Rückfluss erhitzt, bis kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war (*ca.* 15–20 Std., DC, mit Essigester). Die Aufarbeitung erfolgte wie bei dem nichtdeuterierten Analogon. Ausbeute: 8,5 g (84%), Smp. 85–86° (aus Essigester/Hexan),  $[\alpha]_D^{25} = +41,3\%$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>). Laut GC. ist das Verhältnis der C(5)-Epimeren 87:13. – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,38 und 1,58 (*s.*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 2,46 (*d.*,  $J=10$ , OH); *ca.* 3,3–4,0 (*m.*, H–C(3,4,5)); 4,63 (*d*  $\times$  *d.*,  $J=5$  und 4, H–C(2)); 5,85 (*d.*,  $J=4$ , H–C(1)).

C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> DIO <sub>4</sub>	Ber. C 31,91	H 4,02	D 142,15	D 0,67%
(301,98)	Gef. „ 31,83	„ 3,96	„ 41,88	„ 0,69%

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2-O-isopropyliden-(5,5-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)- $\alpha$ -D-ribofuranose (36).* In einem 500 ml Vierhals-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Rückflusskühler, Thermometer und Gaseinleitungsrohr, wurde innerhalb 45 Min. zu einer Suspension von 1,9 g (45 mmol) LiAlD<sub>4</sub> in 90 ml THF (*Merck, p.a.*, getrocknet über Molekularsieb) die Lösung von 13,5 g (45 mmol) **35** in 125 ml THF (getrocknet, wie oben angegeben) getropft. Die Temp. stieg dabei auf 28–30°. Das Gemisch wurde anschliessend 5 Std. bei 22° gerührt und danach auf *ca.* 5° abgekühlt. Das überschüssige LiAlD<sub>4</sub> wurde unter Rühren tropfenweise mit dest. Wasser zerstört. Nach Ansäuern mit 20 ml 3N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde durch *Dicalite* filtriert und das klare Filtrat erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Es resultierten 4,3 g kristalline Substanz, die aus Essigester/Hexan umkristallisiert wurde, Smp. 77°,  $[\alpha]_D^{25} = +43^\circ$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,34 (*ca. d.*,  $J=6$ , zusätzliche Verbreiterung durch <sup>2</sup>H, H–C(5)); 1,36 und 1,55 (2 *s.*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 2,34 (*d.*,  $J=10$ , OH); 3,48 (*d*  $\times$  *d*  $\times$  *d.*,  $J=10$ , 9 und 5, H–C(3)); 3,80 (*d*  $\times$  *d.*,  $J=9$  und 6, H–C(4)); 4,53 (*d*  $\times$  *d.*,  $J=5$  und 4, H–C(2)); 5,78 (*d.*,  $J=4$ , H–C(1)).

C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> D <sub>2</sub> (176,21)	Ber. C 54,53	H 6,86	D 2,29%	Gef. C 54,41	H 6,72	D 2,23%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

*Herstellung von 5-Desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-[5,5-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-D-ribofuranose (11).* Das Gemisch von 4,3 g (24,7 mmol) **36** mit 60 ml 0,04N HCl wurde 90 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde 30 Min. mit 10 ml *Amberlite IR 45* (HO-Form) gerührt und dann genutscht. Die wässrige Lösung wurde mit 2  $\times$  50 ml Äther gewaschen, die wässrige Phase i. V. bei etwa 40° Badtemp. eingedampft. Die letzten Reste Wasser wurden durch Destillation mit Alkohol/Toluol entfernt. Der Rückstand wurde in 45 ml abs. Pyridin aufgelöst, mit 11,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 16–20 Std. bei RT. stehengelassen. Anschliessend wurde das Gemisch bei 45° (Badtemp.) auf *ca.* 1/3 eingeeengt, auf 45 ml kalt ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen und 45 Min. gerührt. Das acetylierte Produkt wurde mit 2  $\times$  100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, der Extrakt mit wenig Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: der Rückstand (4,1 g rötliches Öl) wurde aus einem Kugelrohr bei 89°/0,004 Torr destilliert. Das so erhaltene farblose Öl wurde beim Stehenlassen teilweise kristallin. (Das auf diese Art erhaltene Anomerenmisch wurde direkt zur Kondensation mit dem trimethylsilylierten 5-Fluoro-uracil verwendet).  $[\alpha]_D^{25} = -28,6^\circ$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (*ca. d.*,  $J=7$ , zusätzliche Verbreiterung durch D, H–C(5)); 2,05, 2,07 und 2,10 (3 *s.*, 3 COCH); 4,25 (*d*  $\times$  *d.*,  $J=7$  und 6,5, H–C(4)); 5,08 (*d*  $\times$  *d.*,  $J=6,5$  und 4,9, H–C(3)); 5,32 (*d*  $\times$  *d.*,  $J=4,9$  und 1,1, H–C(2)); 6,10 (*d.*,  $J=1,1$ , H–C(1)); 6,35 (*d.*,  $J=4,5$ , H–C(1) des  $\beta$ -Anomeren).

C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> D <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (262,25)	Ber. C 50,38	H 5,38	D 1,54%	Gef. C 50,32	H 5,23	D 1,52%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

**3. Kondensation zu den Nucleosiden.** – *Herstellung von 1-(5-Desoxy-2,3-di-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (6).* – a) Unter Verwendung von 5-Desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranose (**22**, Anomerenmisch). Die Lösung von 30,5 g (0,115 mol) frisch destilliertem **22** in 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Eiskühlung und kräftigem Rühren, in Gegenwart der Lösung von 23 ml Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit der Lösung von 16,5 g (0,127 mol) 5-Fluor-uracil und 62 ml Hexamethyldisilazan frisch hergestelltem 2,4-Bis(trimethylsilyl)-5-fluor-uracil in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Das Gemisch wurde 20 Std. bei RT. stehengelassen und anschliessend in 300 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, 30 Min. gerührt und mit 3  $\times$  80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2  $\times$  eluiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3  $\times$  30 ml dest. Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck auf 50–60 ml eingeeengt. Das Konzentrat wurde nun mit 50 ml Hexan versetzt, 2–3 Std. im Kühlschrank stehengelassen und bei RT. i. RV. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde abgenutscht, mit kal-

<sup>2)</sup> Die Oxydation zu 3-Ulose kann auch mit Hilfe von CrO<sub>3</sub> in Pyridin/Essigsäureanhydrid/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeführt werden [29].

tem Essigester/Hexan gewaschen; er stellt das  $\beta$ -anomere Nucleosid, vermischt mit wenig  $\alpha$ -Anomer. Durch Extrahieren mit 50 ml heissem Essigester wurden 25 g (65%) reines 1-(5-Desoxy-2,3-di-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (**6**) abgetrennt, Smp. 179–181°,  $[\alpha]_D^{25} = +34,6^\circ$  ( $c=1$ , CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H-NMR. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (*d*,  $J=6,3$  Hz, 3 H-C(5')); 2,103 und 2,126 (2 *s*, 2 COCH<sub>3</sub>); 4,23 (*d* × *qa*,  $J \approx 6$  und 5,5 H-C(4')); 5,03 (*d* × *d*,  $J \approx 5,5$  und 5,5 H-C(3')); 5,32 (*d* × *d*,  $J \approx 5,5$  und 5,5 Hz, H-C(2')); 5,96 (*d* × *d*,  $J(1',2') = 5,2$ ,  $J(\text{H-C}(1'), \text{F}) = 1,4$  H-C(1')); 7,39 (*d*,  $J(\text{H,F}) = 5,8$  H-C(6)); 9,65 (br., NH).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (330,27) Ber. C 47,28 H 4,58 N 8,48% Gef. C 47,45 H 4,42 N 8,38%

Beim Eindampfen der Mutterlauge wurden noch 2,3 g des  $\alpha$ -anomenen Nucleosids erhalten, Smp. 141–142°,  $[\alpha]_D^{25} = -73,2^\circ$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,385 (*d*,  $J=6,6$ , 3 H-C(5')); 2,029 und 2,079 (2 *s*, 2 COCH<sub>3</sub>); 4,49 (*d* × *d*,  $J=6,6$  und 5 Hz, H-C(4')); 5,15 (*d* × *d*,  $J \approx 5$  und 5, H-C(3')); 5,71 (*d* × *d*,  $J \approx 5$  und 5, H-C(2')); 6,32 (*d* × *d*,  $J=5$ ,  $J(\text{H,F}) = 1,7$ , H-C(1')); 7,565 (*d*,  $J=6,3$ , H-C(6)); *ca.* 9,5 (br., NH).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (330,27) Ber. C 47,28 H 4,58 N 8,48% Gef. C 47,18 H 4,36 N 8,61%

b) *Unter Verwendung von Methyl-(5-desoxy-2,3-di-O-acetyl-D-ribofuranosid) (21)*. Nach vorangehend beschriebener Methode: aus 8,1 g (0,07 mol) Methyl-(2,3-di-*O*-acetyl-5-desoxy-D-ribofuranosid) und aus mit 5,2 g 5-Fluor-uracil hergestelltem 2,4-Bis-(trimethylsilyl)-Derivat in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Gegenwart von 7 ml Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester. Das Produkt (7 g) erwies sich mit **6** identisch.

*Herstellung von 5'-Desoxy-5-fluor-uridin (7, 5'-DFUR) aus 6*. Zu einer Lösung von 86 g (0,373 mol) **6** in 1,6 l abs. Methanol wurde eine CH<sub>3</sub>ONa-Lösung (frisch hergestellt aus 4,2 g Na und 200 ml abs. Methanol) gegeben und bei RT. stehengelassen. Der während der Reaktion entstehende Essigsäuremethylester wurde von Zeit zu Zeit i. V. entfernt. Die Reaktion war in 20–25 Std. beendet (Kontrolle durch DC. mit Essigester). Natriummethoxid wurde mit Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>-Form, mit Methanol gewaschen) neutralisiert. Nach Entfernung des Austauschers wurde die farblose Lösung i. V. eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und aus Methanol/Essigester umkristallisiert. Nach Aufarbeitung der Mutterlauge wurden insgesamt 68 g reines Material (97%) erhalten: weisse, watteartig verfilzte Nadelchen, Smp. 192–193°,  $pK_a$ -Wert (alkalimetrisch): 7,4. pH der Lösung: 4,64. – UV. (in Wasser): 2 Min. bei 235 nm ( $E=174$ ); Max. bei 269 nm ( $E=8780$ ). Mol. Drehung (bei 312 nm) = +1581 ± 1°; (bei 699 nm) = +22° ± 1°.  $[\alpha]_D^{25} = +163,2^\circ$  ( $c=1$ , in dest. Wasser). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 1,30 (*d*,  $J=6$ , 3 H-C(5')); 3,6–4,25 (*m*, H-C(2',3',4')); *ca.* 4,5–6 (OH); 5,37 (*d* × *d*,  $J=5$ ,  $J(\text{H,F}) = 1,8$ , H-C(1')); 7,92 (*d*,  $J(\text{H,F}) = 7$ , H-C(6)); 11,8 (br., NH).

An Stelle von CH<sub>3</sub>ONa kann Triäthylamin (*ca.* 10 Gewichtsprozent bez. auf das zu verseifende Material) gebraucht werden. Vorteil dieser Methode gegenüber der CH<sub>3</sub>ONa-Methode: Triäthylamin kann regeneriert werden.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (246,19) Ber. C 43,91 H 4,50 N 11,38% Gef. C 43,88 H 4,55 N 11,48%

*Herstellung von 1-(5-Desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (9)*. Das  $\alpha$ -Anomere **6** (3,3 g, 0,01 mol) wurde in 100 ml abs. Methanol in Gegenwart von 1 ml Triäthylamin stehengelassen. Nachdem kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden konnte (DC., in Essigester), wurde die Lösung i. V. eingedampft und der kristalline Rückstand aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 190–191°. Die Substanz erwies sich als identisch mit derjenigen, welche aus 1-(5-Desoxy-2,3-*O*-isopropyliden-D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (**3**) durch Säurehydrolyse erhalten wurde [19].  $[\alpha]_D^{25} = -93,6^\circ$  ( $c=1$ , H<sub>2</sub>O). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 1,23 (*d*,  $J=3$  H-C(5')); 3,65–4,35 (*m*, H-C(2',3',4')); *ca.* 4,8–5,8 (br., HO-C(2',3')); 6,04 (*d* × *d*,  $J(1',2') = 4,2$ ,  $J(1',\text{F}) = 1,6$ , H-C(1')); 7,85 (*d*,  $J=7,5$ , H-C(6)); *ca.* 11,75 (br., NH).

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (246,19) Ber. C 43,91 H 4,50 N 11,38% Gef. C 43,88 H 4,58 N 11,46%

*Herstellung von 1-(5-Desoxy-2,3-di-O-acetyl-[5-<sup>2</sup>H]- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (12)*. Ein Gemisch von 10,5 g (0,085 mol) 5-Fluor-uracil und 40 ml Hexamethyldisilazan wurde 18–20 Std. in Gegenwart eines Kristallines Ammoniumsulfat (als Katalysator) auf 150° (Badtemp.) unter Rückfluss erhitzt. Die entstandene klare Lösung wurde eingedampft, zunächst i. RV. (40–45° Badtemp., 10–12 Torr) und am Schluss i. HV. (2 Std., 60° *ca.* 0,1 Torr). Das auf diese Art erhaltene 2,4-Bis-(trimethylsilyl)-5-fluor-uracil wurde ohne weitere Reinigung in einem 500-ml-Rundkolben zu der Lösung von 14 g (0,0187 mol) 5-Desoxy-1,2,3-tri-*O*-acetyl-[5-<sup>2</sup>H]-D-ribofuranose (**10**, Anomerengemisch) in 160 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Die entstandene Lösung wurde auf etwa +5° abgekühlt und mit 11,5 ml Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester tropfenweise unter Rühren versetzt. Nach 15–20 Std. bei 20° wurde das Gemisch unter Rühren auf 200 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, nochmals 30 Min. gerührt und dann mit

3 × 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml dest. Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, i. V. bei 25° Badtemp. auf 30–40 ml eingengt und der Rückstand mit 150 ml Essigester/Hexan (1:2) versetzt. Die nach 2–3 Std. entstandenen Kristalle wurden abgentscht, mit 2 × 40 ml eiskaltem Essigester/Hexan gewaschen und mit 35 ml Essigester ausgekocht: wie oben schon darauf hingewiesen wurde, liess sich das  $\alpha$ -anomere Nucleosid vom  $\beta$ -Anomeren auf diese Art trennen. Die in Essigester schlecht löslichen Kristalle des  $\beta$ -anomeren Nucleosids wurden abgentscht, mit wenig kaltem Essigester gewaschen und i. V. bei 40° getrocknet. Ausbeute: 13,6 g reines **12**, Smp. 177–178°,  $[\alpha]_D^{25} = +33,3^\circ$  und  $[\alpha]_{365}^{25} = +173,7^\circ$  ( $c=1$ , CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 ( $d \times t$ ,  $J=6,5$ ,  $J(H,D) \approx 1$ , 2 H-C(5')); 2,10 und 2,13 (2 s, 2 COCH<sub>3</sub>); 4,24 ( $t \times d$ ,  $J \approx 6,5$  und 6, H-C(4')); 5,04 ( $d \times d \approx 6$  und 6, H-C(3')); 5,33 ( $d \times d$ ,  $J=6$  und 5, H-C(2')); 5,96 ( $d \times d$ ,  $J=5$ ,  $J(H,F)=1,5$  H-C(1')); 7,39 ( $d$ ,  $J(H,F)=5,9$  H-C(6)); 9,45 (br.  $d$ ,  $J(H,F)=4,5$ , NH).

C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> DFN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (331,27)	Ber. C 47,13 Gef. „ 47,07	H 4,26 „ 4,33	N 8,46 „ 8,36	D 0,61% „ 0,62%
---	------------------------------	------------------	------------------	--------------------

*Herstellung von 1-(5-Desoxy-[5-<sup>2</sup>H]- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (14).* Die Lösung von 12,5 g (0,038 mol) **12** vom vorhergehenden Ansatz in 280 ml abs. Methanol wurde unter Rückfluss mit 1,5 ml Triäthylamin erhitzt, bis kein **12** mehr nachweisbar war (DC., Aceton/Methanol 8:2). Das Gemisch wurde dann i. V. eingedampft und mit Essigester auf eine Nutsche gebracht. Ausbeute: 8,8 g (94%) reines  $\beta$ -Nucleosid, Smp. 190°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert, Smp. 191°.  $[\alpha]_D^{25} = +14,6^\circ$  und  $[\alpha]_{365}^{25} = +145,2^\circ$  ( $c=0,9$ , CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 1,27 ( $d$ ,  $J \approx 6$ , zusätzliche Verbreiterung durch Deuterium, 2 H-C(5'));  $ca.$  3,6–4,2 ( $m$ , H-C(2',3',4'));  $ca.$  5,2 (br. OH); 5,70 ( $d \times d$ ,  $J=4,5$ ,  $J(H,F)=1,6$ , H-C(1')); 7,90 ( $d$ ,  $J=7,2$ , H-C(6)).

C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> DF (247,20)	Ber. C 43,73 Gef. „ 43,79	H 4,08 „ 4,22	D 0,81 „ 0,84	N 11,33% „ 11,23%
---	------------------------------	------------------	------------------	----------------------

*Herstellung von 1-(5-Desoxy-2,3-di-O-acetyl-[5,5-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (13).* Die Lösung von 1,6 g (6,2 mmol) **11** und 2,4-Bis(trimethylsilyl)-5-fluor-uracil (frisch hergestellt aus 1,2 g (9,2 mmol) 5-Fluor-uracil und 6 ml Hexamethyldisilazan nach der weiter oben beschriebenen Methode) in 18 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Eiskühlung mit 1,3 ml Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester versetzt, 5 Std. bei RT. stehengelassen, auf 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, 30 Min. gerührt, mit 2 × 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und so verarbeitet, wie es bei **12** beschrieben wurde. Es wurden 1,6 g **13** erhalten, Smp. 173–174°.  $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{25} = +173,5^\circ$  ( $c=0,6$ , CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 1,34 ( $d$ ,  $J \approx 6,5$  zusätzliche Verbreiterung durch Deuterium, H-C(5')); 2,04 und 2,06 (2 s, 2 COCH<sub>3</sub>); 4,06 ( $d \times d$ ,  $J \approx 6$  und  $\approx 6$ , H-C(4')); 5,12 ( $d \times d$ ,  $J \approx 6$  und 6, H-C(3')); 5,44 ( $d \times d$ ,  $J \approx 6$  und 5, H-C(2')); 5,80 ( $d \times d$ ,  $J \approx 5$ ,  $J(H,F)=1,1$ , H-C(1')); ( $d$ ,  $J(H,F)=7$  H-C(6)); 11,9 (br., NH).

*Herstellung von 1-(5-Desoxy-[5,5-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (15).* Die Lösung von 1,55 g (4,7 mmol) **13** in 35 ml abs. Methanol wurde mit 0,2 ml Triäthylamin so behandelt, wie es weiter oben bei der Herstellung des monodeuterierten Analogs beschrieben wurde. Es resultierten 1,2 g kristallines **15**, Smp. 190–191°.  $[\alpha]_D^{25} = +18^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{25} = +144^\circ$  ( $c=0,4$ , CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H-NMR. (270 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 1,25 ( $d$ ,  $J \approx 6$ , zusätzliche Verbreiterung durch Deuterium, H-C(5')); 3,70 ( $d \times d$ ,  $J \approx 5$  und 5, H-C(4)); 3,83 ( $d \times d$ ,  $J \approx 6$  und H-C(3')); 4,10 ( $d \times d$ ,  $J \approx 5$  und 5, H-C(2'));  $ca.$  5,1 und 5,4 (br., 2 CH); 5,69 ( $d \times d$ ,  $J=5$ ,  $J(H,F)=1,6$ , H-C(1')); 7,92 ( $d$ ,  $J(H,F)=7$ , H-C(6));  $ca.$  11,9 (br., NH).

C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> FD <sub>2</sub> (248,21)	Ber. C 43,55 Gef. „ 43,36	H 3,66 „ 3,66	N 11,29 „ 11,07	D 1,62% „ 1,63%
---	------------------------------	------------------	--------------------	--------------------

**4. Epimerisierungsversuche.** – Für die Epimerisierungsversuche wurden 1-(5-Desoxy-2,3-di-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-fluor-uracil (**6**) und dessen  $\alpha$ -Anomere (**8**) herangezogen: je 0,8 g Material wurden in 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> *p.a.* aufgelöst und mit einer molaren Menge von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester während einer Woche bei 20–22° stehengelassen. Die erhaltenen Gemische wurden mit Hilfe von Liquid-Chromatographie analysiert.

Auf ähnliche Art wurden die Epimerisierungsversuche mit Bortrifluoridätherat als Katalysator ausgeführt.

Die Resultate sind im theoretischen Teil angegeben.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Duschinsky, E. Plevin & Ch. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4559 (1957); Ch. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schmitzer, R. J. Plevin & J. Schneider, *Nature* **179**, 663 (1957).
- [2] P. Roy-Burman: 'Analogues of Nucleic Acid Components', Springer Verlag, Berlin 1970, S. 36–69.
- [3] Ch. Heidelberger: 'Fluorinated Pyrimidines and their Nucleosides' in «Handbuch der Experimentellen Pharmakologie», (Heffter-Heubner, New Series), Bd. 38/2, Springer Verlag, Berlin, S. 193–231.
- [4] M. Hoffer, R. Duschinsky, J. J. Fox & N. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4112 (1959).
- [5] S. A. Hiller, R. A. Zhuk & M. Yu. Lidak, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **176**, 332 (1967).
- [6] A. F. Cook, M. J. Holman, M. J. Kramer & P. W. Trown, *J. Med. Chem.* **22**, 1330 (1979).
- [7] W. Bollag & H. R. Hartmann, *Eur. J. Cancer* **16**, 427 (1980).
- [8] H. Ishitsuka, M. Miwa, K. Takemoto, K. Fukuoka, A. Itoga & H. B. Maruyama, *Gann* **71**, 112 (1980).
- [9] A. Kono, Y. Hara & Y. Matsushima, *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 1486 (1981).
- [10] S. Suzuki, Y. Hongu, H. Fukazawa & H. Shimizu, *Gann* **71**, 238 (1980); R. D. Armstrong, Ph. D. Thesis ("Mechanism of Action of a Novel Fluoropyrimidine, 5'-Deoxy-5-fluorouridine: Establishment of a Basis for Improved Therapeutic Efficacy"), Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 1981.
- [11] P. W. Woodman, A. M. Sariff & Ch. Heidelberger, *Cancer Res.* **40**, 507 (1980).
- [12] J. Kiss & R. D'Souza, Publikation in Vorbereitung.
- [13] K. A. Vatanabe, D. H. Hollenberg & J. J. Fox, *J. Carbohyd.-Nucleosides-Nucleotides* **1**, 1 (1974); T. L. W. Ulbricht, *Angew. Chem.* **74**, 767 (1962).
- [14] U. Niedballa & H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.* **39**, 3654 (1974); M. Schmidt & H. Schmidbaur, *Chem. Ber.* **95**, 47 (1962).
- [15] Schweizerische Patentanmeldung vom 11. Juli 1979 (Nr. 5625/79), (Erfinder: J. Kiss & R. D'Souza).
- [16] D. E. Metzler, 'Biochemistry', Acad. Press, New York 1977, S. 367.
- [17] Mündliche Mitteilung von Dr. R. Heintz, Roche-Basel.
- [18] B. L. Kam, J.-L. Barascut & J.-L. Imbach, *Carbohyd. Res.* **78**, 285 (1980).
- [19] J. Kiss & R. D'Souza, *J. Carbohyd.-Nucleosides-Nucleotides* **7**, 141 (1980).
- [20] T. L. V. Ulbricht, J. P. Jennings, P. M. Scopes & W. Klyne, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 695; *ibid.* **1966**, 1561; *ibid.* **1966**, 75.
- [21] J. Kiss, K. P. Berg, A. Dirscherl, W. E. Oberhänsli & W. Arnold, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1728 (1980). Schweiz. Patentanmeldung, vom 5. Mai 1975, (Nr. 5741); S. Hanessian, M. M. Pompom & P. Lavalley, *Carbohyd. Res.* **24**, 45 (1972).
- [22] F. Micheel berichtet über die Isolierung von 5-Desoxy-D-ribose aus Digitoxose (*Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 347 (1930)), wobei ihre Phenyl- bzw. p-Bromphenylosazone isoliert wurden.
- [23] C. H. Shunk, J. W. Lavigne & K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2210 (1955); D. Horton & A. Liav, *Carbohyd. Res.* **47**, 326 (1976).
- [24] W. Sowa & G. H. S. Thomas, *Can. J. Chem.* **44**, 836 (1966).
- [25] J. Kiss & R. D'Souza, *Helv. Chim. Acta* **58**, 311 (1975).
- [26] P. A. Levene & A. L. Raymond, *J. Biol. Chem.* **102**, 317 (1933).
- [27] K. J. Ryan, H. Arzoumanian, E. M. Acton & L. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2497 (1964).
- [28] H. M. Kissmann & B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5534 (1957).
- [29] Per J. Garegg & B. Samuelson, *Carbohyd. Res.* **67**, 267 (1978).