

# Darstellung und Charakterisierung von Trifluormethylchalkogenyl [(CF<sub>3</sub>E) E = S, SO<sub>2</sub>, Se] substituierten Nucleosiden

Alois Haas, Max Lieb und Bernd Steffens

*Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum, Postfach 10 21 48, D-4630 Bochum 1 (Deutschland)*

(Eingegangen den 11. Juni 1991; akzeptiert den 25. August 1991)

## Abstract

5-Trifluormethylchalkogenyl-substituted 2'-desoxy-uridines and -cytidines have been synthesized from 2-desoxy-3,5-di-O-(4-methylbenzoyl)- $\alpha$ -D-ribofuranosyl chloride and CF<sub>3</sub>E-substituted (E = S, SO<sub>2</sub>, Se) silylated pyrimidines by a modified Hilbert–Johnson reaction. By choosing proper reaction conditions  $\beta$ -anomers may be obtained as the main product. The nucleosides are deprotected by basic transesterification with NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH. After recrystallization from H<sub>2</sub>O/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 5-trifluormethylchalkogenyl-2'-desoxynucleosides are formed in good yields. Systematically studied substitution reactions on 5-trifluoromethylsulfanyl-2'-desoxyuridine are described. 5-Trifluoromethylsulfanyl-2',3'-didesoxyuridine is formed by Barton desoxygenation. For the first time, CF<sub>3</sub>S substitutions at the sugar part of a nucleoside are described.

## Zusammenfassung

5-Trifluormethylchalkogenyl-substituierte 2'-Desoxyuridine bzw. -cytidine werden mittels einer modifizierten Hilbert–Johnson-Reaktion aus 2-Desoxy-3,5-di-O-(4-methylbenzoyl)- $\alpha$ -D-ribofuranoxyl-chlorid und CF<sub>3</sub>E-substituierten (E = S, SO<sub>2</sub>, Se), silylierten Pyrimidinen hergestellt. Durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen erhält man hauptsächlich  $\beta$ -Anomere. Die Entschützung der Nucleoside erfolgt durch basische Umesterung mit NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH. 5-Trifluormethylchalkogenyl-2'-desoxynucleoside werden nach Umkristallisation aus Wasser/Ethanol in guten Ausbeuten erhalten. Substitutionen, modellhaft am 5-Trifluormethylsulfanyl-2'-desoxyuridin durchgeführt, werden beschrieben. 5-Trifluormethylsulfanyl-2',3'-didesoxyuridin wird durch Barton-Desoxygenierung erhalten. Erstmals werden CF<sub>3</sub>S-Substitutionen im Zuckerteil der Nucleoside beschrieben.

## Einleitung

Im Kampf gegen das Humane Immunschwäche-Virus (HIV), dem Verrursacher von AIDS [1, 2], ist das Enzym Reverse Transcriptase ein wichtiger Ansatzpunkt bei der Entwicklung von Chemotherapeutika. Dieses Enzym

\*Herrn Prof. Dr. Peter Sartori zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

katalysiert die Phosphordiester-Bindungsbildung während der Synthese einer DNA-Kopie der viralen RNA [3].

Wirksame Inhibitoren der Reversen Transkriptase sind 2',3'-Didesoxynucleoside [4–9], wie z.B. 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT) [10], 2',3'-Didesoxycytidin [11] (ddC), 2',3'-Didehydro-3'-desoxythymidin [12], 3'-Fluor-3'-desoxythymidin [13–15] und 2',3-Didesoxyinosin [16] (DDI), die sich schon in vorklinischer oder klinischer Erprobung befinden. Diese ersten Erfolge, besonders mit AZT und ddC, aber auch die noch nicht ausreichend selektive antivirale Aktivität sowie schwerwiegende Nebenwirkungen, führten zur Synthese einer Vielzahl von Nucleosiden mit immer neuen Substituenten in der für die DNA-Synthese wichtigen 3'-Position [17–24].

Schon seit 1952 bekannt ist die physiologische Aktivität der im Basenteil substituierten Nucleoside [25]. Besonders wichtig ist hierbei die 5-Position. Einige dieser Derivate werden wie die natürlich vorkommenden Nucleoside in DNA oder RNA eingebaut und blockieren oder stören so deren Metabolismus.

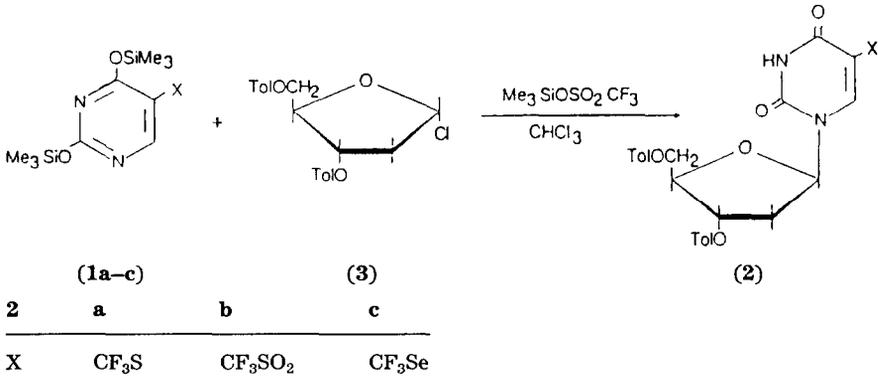
Erste Ergebnisse wurden mit dem von Heidelberger *et al.* dargestellten 5-Fluoruracil erzielt [26]. Ähnliche van der Waals-Radien von Wasserstoff und Fluor führen zum Einbau des 5-Fluoruracils in die RNA [27]. In Tumorzellen umgesetzt, blockiert es die Methylierung bei der DNA-Synthese und wirkt so cancerostatisch [28, 29]. Die in 5-Position mit Cl, Br, I oder CF<sub>3</sub> substituierten Uracile hingegen werden, wegen der Grösse der Substituenten, als Thymin-Analoga aufgefaßt und in die DNA eingebaut [25, 30, 31]. Die daraus synthetisierten Nucleoside, besonders das 5-Fluor-2'-desoxyuridin und 5-Chlor-3'-fluor-2',3'-didesoxyuridin zeigen ebenfalls tumor- und virushemmende Wirkung [32, 33]. Interessante biologische Eigenschaften zeigen auch Nucleoside mit Thioorganyl- [34–37] oder Halogenvinyl-Gruppen [38, 39] in 5-Position, z.B. 5-Methylthio-2'-desoxyuridin [37] und 5-(2,2-Difluorvinyl)-2'-desoxyuridin [35].

Viele der bisher als antiviral wirksam bekannten Nucleoside enthalten Halogene oder Parahalogene [40, 41]. In Analogie zum bekannten AZT mit seiner 3'-Azido-Funktion und den anderen eingangs erwähnten Halogen-Nucleosiden kann auch die halogenähnliche Trifluormethylsulfanyl-Gruppe als Ligand an Nucleosiden in Betracht gezogen werden. Durch Einführung der Trifluormethylsulfanyl-Gruppe, ein Parahalogen nach dem Elementverschiebungsprinzip [41] sollte es möglich sein, ebenfalls biologisch aktive Nucleoside zu erhalten. Aktivitätssteigerungen durch Einführung stark lipophiler Halogenmethylsulfanyl-Gruppen sind schon an vielen anderen Systemen beobachtet worden [42, 43].

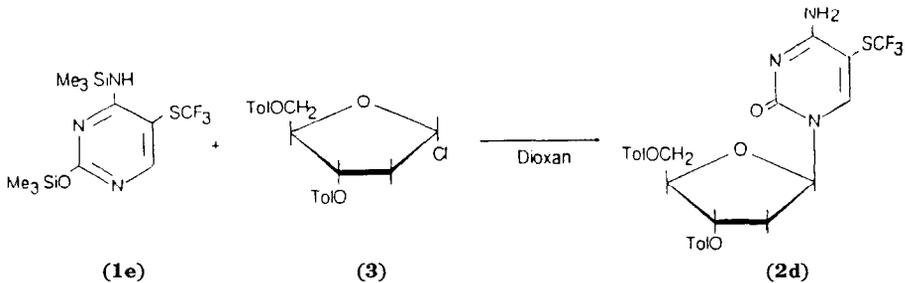
## Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend von den bekannten 5-Trifluormethylchalkogenyl-Nucleobasen [44, 45] sollten die entsprechenden Nucleoside synthetisiert und ein Verfahren zur stereoselektiven Synthese der  $\beta$ -Nucleoside entwickelt werden. Denn nur die auch natürlich vorkommenden  $\beta$ -Nucleoside können physiologisch aktiv sein.





Schema 3.



Schema 4.

Gemische. Die Abtrennung der nach der wäßrigen Aufarbeitung fest anfallenden Pyrimidin-Reste bereiten dagegen keine Probleme. Ebenfalls wichtig ist die rasche Entfernung des bei der Kondensation entstehenden  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ .

Durch Berücksichtigung dieser Maßnahmen konnte auch das geschützte 5-Trifluormethylsulfanyl-2'-desoxyuridin nahezu quantitativ erhalten werden. Dazu war jedoch der Einsatz eines zehnfachen Überschußes **1a** erforderlich.

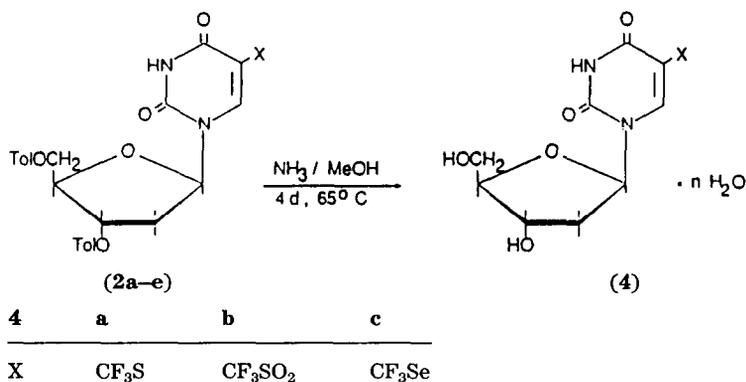
Einfacher gestaltet sich die Synthese des 5-Trifluormethylsulfanyl-2'-desoxycytidins. Die hohe Basizität [53–55] von **1e** führt bei der Umsetzung mit **3** zur nahezu quantitativen Bildung von **2d** gemäß (Schema 4).

Die Entfernung der 4-Methylbenzoyl-Gruppe erfolgt durch basische Umesterung mit Methanol. Als Base wird Ammoniak verwendet.

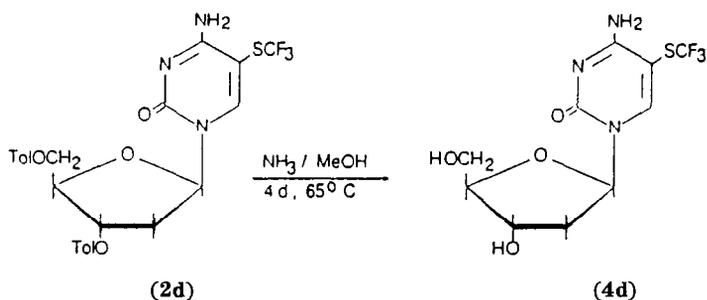
Die entschützten 5-substituierten 2'-Desoxynucleoside **4a–c** werden daher nach dem  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ -Verfahren dargestellt gemäß (Schema 5).

#### *Substitutionen am 5-Trifluormethyl-2'-desoxyuridin*

Nach erfolgreicher Synthese der mit Perfluorchalkogen-Gruppen in 5-Position substituierten 2'-Desoxynucleoside war es naheliegend, andere Positionen dieser Nucleoside zu verändern, um so zu Verbindungen mit verschiedenen Substitutionsmustern zu gelangen. Dabei bieten sich weitere Substitutionen sowohl im Basen- als auch im Zuckerteil der Nucleoside an.



Schema 5.

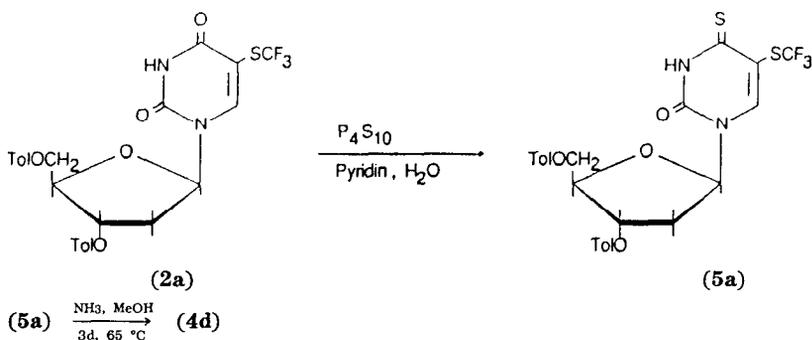


Schema 6.

Für Austauschreaktionen im N-Heterocyclus kommt vor allem die 4-Ketofunktion in Frage [56]. Eine Zuckersubstitution, vor allem in 3'-Position, liefert dann Analoga der zu Beginn der Arbeit vorgestellten antiviralen Nucleoside AZT, ddC und 5-Chlor-3'-fluor-2',3'-didesoxyuridin.

In den folgenden Reaktionen diente **4a** als Modellsubstanz. Reaktionen an diesem Nucleosid sollten sich problemlos auf die Verbindungen **4b**, **c** und zum Teil auch auf **4d** übertragen lassen. Der Austausch der Ketofunktion in 4-Stellung durch eine Thioketongruppe führt zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden und beeinflusst somit die biologischen Aktivitäten der Trifluormethylchalkogenyl-substituierten Nucleoside. Aus diesem Grunde sind Sauerstoff/Schwefel-Austauschreaktionen mit **2a** durchgeführt worden. Dazu wird das geschützte Nucleosid **2a** mit überschüssigem P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> in siedendem Pyridin umgesetzt. In Gegenwart geringer Mengen Wasser bildet sich das 4-Thio-Derivat **5a** in sehr guten Ausbeuten gemäß (Schema 7).

Die Behandlung von **5a** mit NH<sub>3</sub>/MeOH bei 65 °C führt in guten Ausbeuten zu **4d**. Wird die Reaktion mit NH<sub>3</sub>/MeOH bei Raumtemperatur und längeren Reaktionszeiten durchgeführt, so erhält man nach vier Wochen nur die Ausgangssubstanz unverändert neben geringen Mengen Zersetzungsprodukten wieder. Die Verwendung von Natriummethanolat als Base in Methanol liefert



Schema 7.

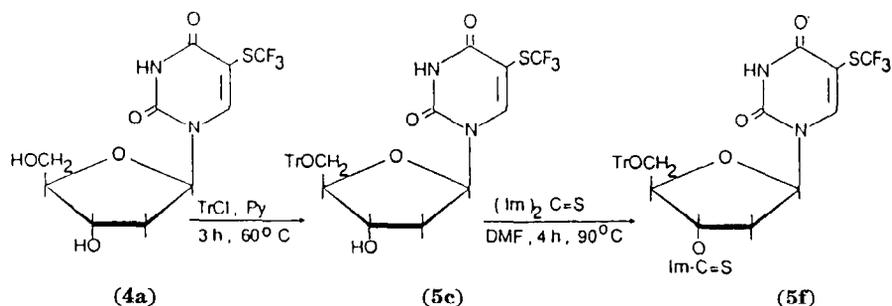
nach drei Tagen bei 20 °C einen gelben Feststoff, der sich beim Trocknen rasch dunkler färbt.  $^{13}\text{C}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Daten werden zwar für 2'-Desoxy-4-thio-5-trifluormethylsulfanyluridin (**5b**) erhalten, eine Wiederholung der Messung nach 14 Stunden ergab dann aber nur noch Zersetzungsprodukte, vor allem die Thiocarbonylfunktion konnte im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nicht mehr nachgewiesen werden. Auch die mit 1 proz. HCl durchgeführte sauer katalysierte Umesterung zu Entfernung der Schutzgruppe ergab hier nur Zersetzungsprodukte.

### Substitutionen im Zuckerteil

#### Desoxygenierung in 3'-Position

Die hohe *In vitro*- und *In vivo*-Aktivität von 2',3'-Desoxynucleosiden [4] gab Anlaß, derartige Analoga auch von **4a** herzustellen. Von den in der Literatur beschriebenen Verfahren eignete sich zur Synthese von 5-Trifluormethylsulfanyl-2',3'-didesoxyuridin (**5e**) die Barton-Desoxygenierung [57–60]. Hierzu befreit man zunächst **4a** durch Eindampfen mit Pyridin und  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  von Kristallwasser, dann schützt man die 5-Hydroxy-Funktion durch Reaktion mit einer equimolaren Menge Tritylchlorid in wasserfreiem Pyridin und erhält **5c** in guten Ausbeuten.

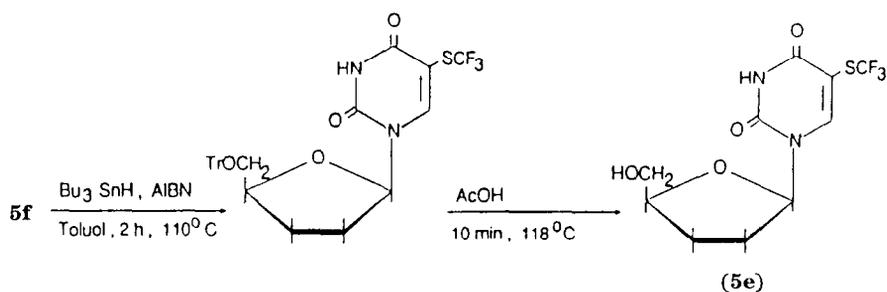
Zur Desoxygenierung nach Barton muß die 3'-Hydroxy-Funktion in einen Thiocarbonylester umgewandelt werden. Dazu wird *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol [61] als thiocarbonylgruppenlieferndes Agens verwendet. Dieses Verfahren ist allen anderen vorzuziehen, da die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wesentlich einfacher ist. So wird bei der Umsetzung von **5c** mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol in DMF bei 90 °C und Entfernung des entstehenden Imidazols durch Sublimation **5f** nahezu quantitativ erhalten. Die Reduktion von **5f** mit Tributylzinnhydrid in siedendem Toluol in Gegenwart von Azoisobutyronitril (AIBN) liefert das geschützte 2',3'-Didesoxy-Derivat, das aus der Reaktionsmischung durch Extraktion mit Acetonitril erhalten wird. Die nachfolgende Entfernung der Tritylschutzgruppe mit 80%iger Essigsäure ergibt gemäß Schema 1 dann in guten Ausbeuten **5e**, das durch mehrfache Umkristallisation aus Ethanol/Wasser-Gemischen rein erhalten wird.



Tr = trityl

Im = diimidazol

Schema 8.



Schema 9.

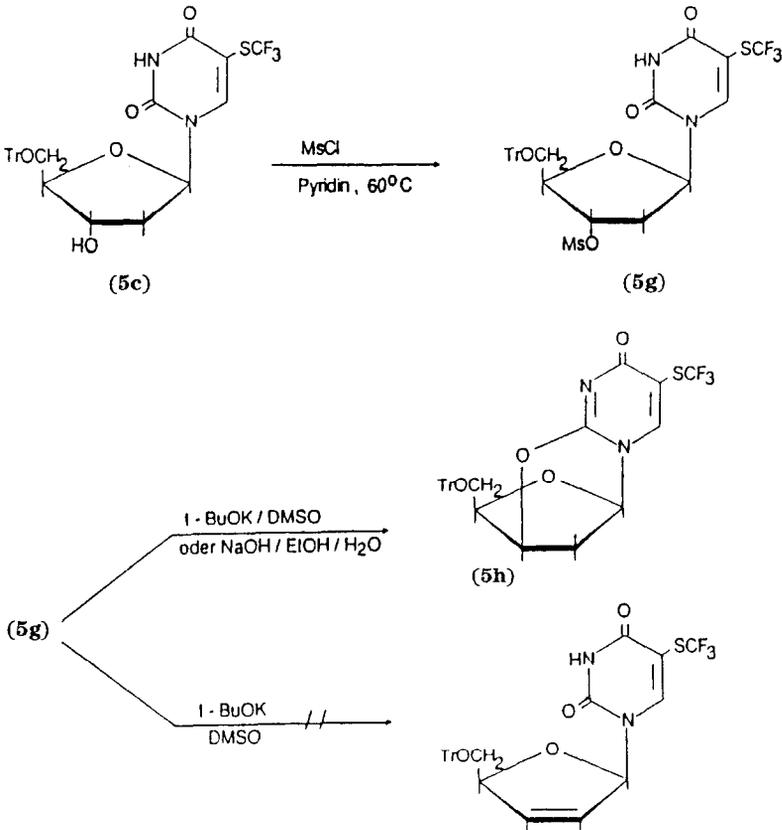
### 2',3'-ungesättigte Nucleoside

In Analogie zum eingangs erwähnten 2',3'-Didesoxy-3'-didehydrothymidin erschien es lohnenswert, die Synthese der analogen Derivate der neu dargestellten 5-SCF<sub>3</sub>-Nucleoside zu versuchen.

Nach Schutz der 5-Hydroxyfunktion durch die Tritylgruppe wird das 3'-O-Methylsulfonyl-5-trifluormethylsulfonyl-5'-O-trityl-2'-desoxyuridin (**5g**) durch Veresterung von **5c** mit Methansulfonsäurechlorid in Pyridin erhalten. Die anschließende Reaktion mit Kalium-*t*-butanolat in Dimethylsulfoxyd ergab dann allerdings nicht das gewünschte 5-Trifluormethylsulfonyl-2',3'-Didesoxydidehydro-Derivat, sondern vor allem Zersetzungsprodukte.

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches fanden sich aber, neben vielen nicht zu identifizierenden Signalen, auch solche des auf anderem Wege gut zugänglichen 2,3'-Anhydro-(2'-desoxy-5'-O-triphenylmethyl-β-D-xylofuranoxyl)-5-trifluormethylsulfonyluracils (**5h**). Diese bevorzugte Bildung von 2,3'-Anhydronucleosiden in Anwesenheit guter Abgangsgruppen, wie z.B. der Methylsulfonylfunktion, wird als Konkurrenzreaktion zur β-Eliminierung beobachtet [62–54].

Daher wurde versucht, die basische Eliminierung schonender durchzuführen. Eine Umsetzung von **5g** mit der äquivalenten Menge NaOH in einem Ethanol/Wasser-Gemisch ergab bei 20 °C nur Ausgangsverbindung, bei 60 °C dagegen fast reines **5h**.



Schema 10.

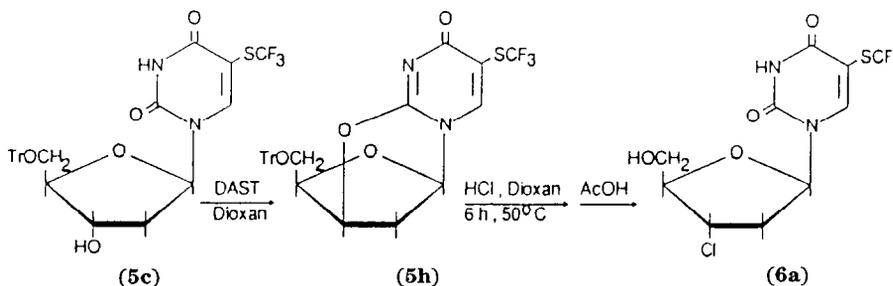
### Halogenierung in 3'-Position

In 5-Position und in 3'-Position substituierte 2'-Desoxynucleosidanaloga werden oft in der Zelle als Ersatz des natürlichen Thymidins akzeptiert [65]. Halogene, vor allem Fluor und Chlor, als Substituenten haben sich dabei besonders bewährt. Zur Einführung der Halogene in die 3'-Position werden dabei im allgemeinen nucleophile Austauschreaktionen an geeigneten Abgangsgruppen oder nucleophile Ringöffnungsreaktionen angewandt.

3'-Chlor-3'-desoxynucleoside werden heute nur noch durch Reaktion von 2,3'-Anhydronucleosiden mit  $\text{HCl}$  dargestellt [63, 66]. Diese Reaktion läuft, auch ohne Schutz der 5'-Hydroxy-Funktion, rasch und in guten Ausbeuten ab.

### Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST)

Auf diesem Wege konnte auch hier 3'-Chlor-5-Trifluormethylsulfanyl-2'-desoxyuridins (**6a**) dargestellt werden. Dazu wird **5c** mit  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NSF}_3$  in Dioxan 5 h umgesetzt. Die Spaltung der Anhydrobrücke mit  $\text{HCl}$  in Dioxan bei  $60^\circ\text{C}$  und nachfolgende Entfernung der Tritylgruppe mit 80% iger Essigsäure liefert **6a** in guten Ausbeuten gemäß (Schema 11).



Schema 11.

Da Substitutionen am Lactolring-Brückenatom von Anhydronucleosiden unter Konfigurationsumkehr verlaufen [63, 67], erhält man für **6a** wieder die ribo-Konfiguration.

Die Synthese von **6a** kann auch durch Umsetzung von **5g** mit Basen erfolgen [62, 68–70]. Die Reaktion der in 5'-Position geschützten 2'--Desoxynucleosiden mit Fluorierungsmitteln wie (DAST) [71] oder fluorierten Aminen [72] liefert die Anhydropolynucleoside in guten Ausbeuten in einem Reaktionsschritt und ist daher besser geeignet. Dieses Verhalten macht jedoch die Fluorierung von Nucleosiden so schwierig.

Alkohole lassen sich durch Behandlung mit DAST oder anderen Fluorierungsagenzien in die entsprechenden Fluor-Derivate überführen [73]. Bei der Umsetzung von partiell geschützten Nucleosiden, aber auch von Furanose-Derivaten mit vielen Fluorierungsmitteln erhält man dagegen nur Eliminierungsprodukte [73]. Dabei wird die Hydroxyfunktion zuerst durch Fluor substituiert, dann aber unter den zur Fluorierung notwendigen Reaktionsbedingungen als HF eliminiert. Eine entscheidende Rolle spielt dabei im Falle der Nucleoside die Stabilität der gebildeten Anhydronucleoside. Nebenher werden aber, wie bei Furanosen, auch die  $\beta$ -Eliminierungsprodukte gefunden. Lediglich Herdewijn *et al.* [13, 74] erhielt bei Fluorierungen mit DAST 3'-Fluornucleoside. Dabei wurden allerdings Nucleoside mit der 3'-Hydroxyfunktion in der xylo-Konfiguration eingesetzt.

Die Fluorierung von **5c** mit DAST lieferte nur **5h**. Aber auch nach Generierung einer 3'-xylo-Hydroxyfunktion durch Erhitzen von **5h** mit der äquimolaren Menge NaOH in Ethanol auf 80 °C [69] wurden bei der Umsetzung mit DAST nur Eliminierungsprodukte erhalten. Hierbei wurden neben **5h** als Hauptprodukt noch Hinweise auf 2',3'-ungesättigte Derivate sowie **5c** und Zersetzungsprodukte erhalten. Auch Veränderungen der Reaktionsbedingungen [13] hinsichtlich Lösungsmittel sowie Reaktionszeit und Reaktionstemperatur ergaben keine 3'-Fluorierung.

Das wichtigste Verfahren zur Einführung von Fluor in Nucleoside ist aber immer noch die Umsetzung von Anhydronucleosiden mit HF. Im Gegensatz zur entsprechenden HCl-Umsetzung sind beim reaktionsträgeren HF wegen dessen, im Vergleich zu HCl, geringeren Nucleophilie Temperaturen von 120

°C bis 160 °C und eine Durchführung im Autoklaven erforderlich. Trotzdem werden nur schlechte Ausbeuten erzielt; die fluorierten Produkte müssen von Eliminierungs- und Zersetzungsprodukten abgetrennt werden [63, 66, 74, 75].

Umsetzungen von **5h** mit HF bei 120 °C führten jedoch nur zu Verteerungen. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wurden aber Hinweise auf die Bildung von 5-SCF<sub>3</sub>-Uracil gefunden, während der Zuckerteil völlig zerstört wurde. Nach einer Vergleichsreaktion von **5h** mit HF in Dioxan in einer offenen Teflon-Apparatur bei 100 °C konnte die Ausgangssubstanz dagegen nahezu quantitativ zurückgewonnen werden. Nachfolgendes Reaktionsschema veranschaulicht dieses Verhalten.

Ein Fluor/Chlor-Austausch durch Umsetzung von **6a** mit NaF oder AgF in DMF (100 °C) verlief erfolglos.

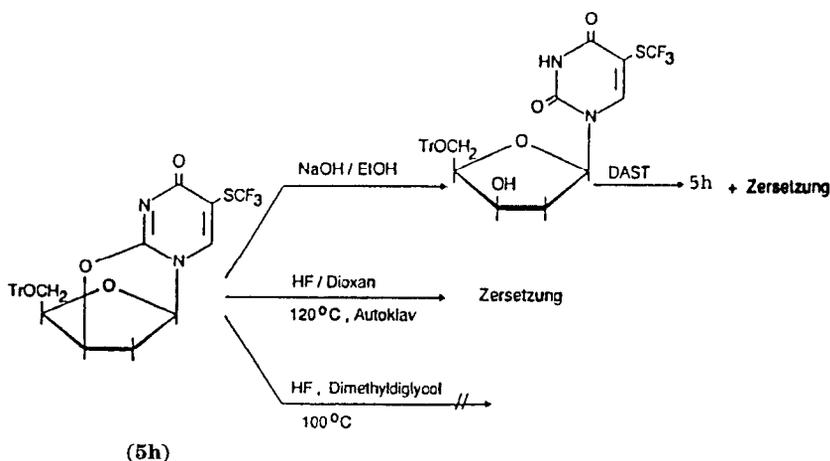
#### *Trifluormethylsulfanylgruppen im Zuckerteil von Nucleosiden*

Trifluormethylsulfanylsubstituierte Zucker oder entsprechend im Zuckerteil substituierte Nucleoside waren bislang unbekannt. Lediglich Monofluor- und Difluormethylsulfanylgruppen sind in der 5'-Position von Nucleosiden eingeführt worden. Die Synthese gelang durch Umsetzung von 5'-S-Methylnucleosiden mit DAST/SbCl<sub>3</sub> [76] oder durch Reaktion von 5'-Thiol-Nucleosiden mit Fluor-Brom-Methanen nach einem Carben-Mechanismus [77, 78].

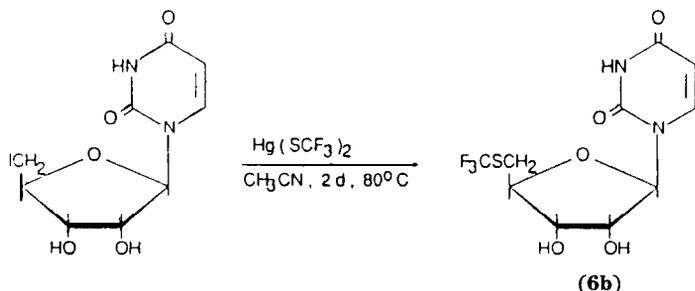
Setzt man 5'-Iod-5'-desoxyuridin [79] mit Hg(SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> in Acetonitril bei 80 °C um, so bildet sich 5'-Trifluormethylsulfanyl-5'-desoxyuridin (**6b**).

Diese Verbindung enthält die erste an einem Zuckerrest gebundene SCF<sub>3</sub>-Gruppe.

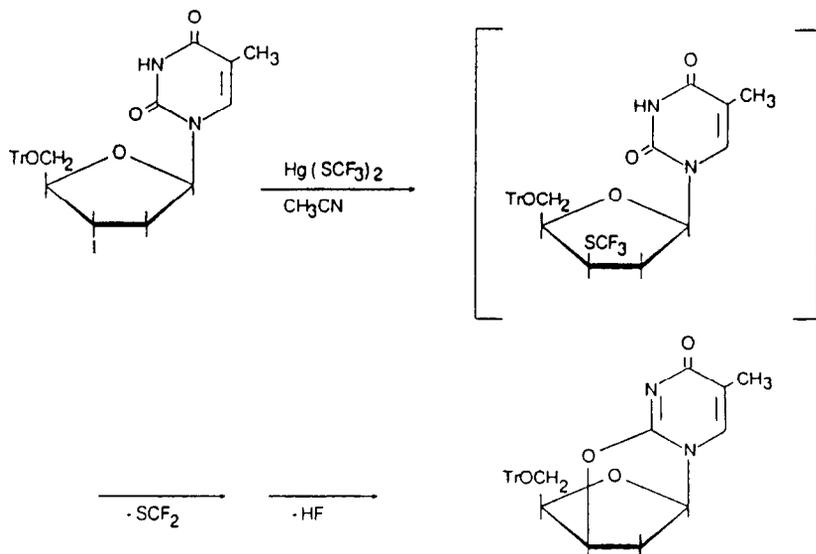
Aufgrund des lipophilen Charakters der CF<sub>3</sub>S-Gruppe ist **6b** in Wasser nur wenig löslich, relativ gut dagegen in mäßig polaren Solventien wie Essigsäureethylester und 1,4-Dioxan. Die entsprechenden Halogenderivate



Schema 12.



Schema 13.



Schema 14.

sind dagegen vor allem in Wasser, Alkoholen und stark polaren Solventien löslich [43, 80].

Eine analog durchgeführte Reaktion von Hg(SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> mit 3'-Iod-5'-O-tritylthymidin ergab auch in Chloroform bzw. Benzol zwischen 0 °C und 110 °C dagegen kein F<sub>3</sub>CS-substituiertes Produkt. In jedem Fall wird aber die Bildung von rotem HgI<sub>2</sub> und des 5'-O-Trityl-2,3'-anhydrothymidins beobachtet. Daraus kann auf eine intermediäre SCF<sub>3</sub>-Substitution geschlossen werden. Ein intermolekularer nucleophiler Angriff des basischen N-Heterocyclus auf den elektronenarmen 3'-Kohlenstoff führt dann zur Abspaltung von SCF<sub>2</sub> und Eliminierung von HF gemäß (Schema 14).

Führt man die Reaktion im geschlossenen Carius-Rohr mit Young-Hahn durch, lassen sich die gasförmigen Reaktionsprodukte analysieren. IR- und <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch können so HF, SCF<sub>2</sub> und (CF<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>C=S (als Trimeres des SCF<sub>2</sub>), nachgewiesen werden [81, 82].

Auch die Verwendung von  $\text{AgSCF}_3$  und  $\text{CuSCF}_3$  als nucleophile Agenzien führt nur zu Eliminierungsprodukten.

Die Vermutung, daß die in den Reaktionsmischungen stets vorhandenen Schwermetallkationen den Zufall der 3'- oder 2'- $\text{F}_3\text{CS}$ -substituierten Nucleoside katalysieren könnten, gab Anlaß zur Verwendung von Trifluormethylsulfanyl-trimethylsilan ( $\text{Me}_3\text{SiSCF}_3$ ) [83] zur Einführung der  $\text{SCF}_3$ -Gruppe.

Es wurden nacheinander 5'-*O*-Trityl-3'-chlor-3'-desoxythymidin und 2'-Brom-3',5'-di-*O*-propionyl-2'-desoxyuridin mit überschüssigem  $\text{Me}_3\text{SiSCF}_3$  im Carius-Rohr mit Young-Hahn bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 16 Stunden, zwei Tagen und fünf Tagen konnte keine Reaktion festgestellt werden, die Halogennucleoside lagen unverändert vor. Nach fünf Tagen zersetzte sich allerdings  $\text{Me}_3\text{SiSCF}_3$  vollständig.

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C ergab im Falle des Brom-Derivates nach 16 Stunden bei vollständigem Zerfall des restlichen  $\text{Me}_3\text{SiSCF}_3$  ein fluorhaltiges Produkt. Im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des sirupartigen Reaktionsgemisches wird ein Signal bei  $-41,3$  ppm beobachtet, welches auch nach zwei Tagen noch vorhanden ist.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen weisen auf die Bildung von 3',5'-Di-*O*-propionyl-2'-trifluormethylsulfanyl-2'-desoxyuridin (**6c**) hin. Abschätzungen der Signalintensität ergaben aber nur einen Umsatz von etwa 10%, daneben wurden die Ausgangsverbindungen, das 2,2'-Anhydro-Derivat und Zersetzungsprodukte gefunden. Eine Isolierung oder Anreicherung von **6c** mittels Säulenchromatographie gelang jedoch nicht, vielmehr zersetzte es sich vollständig. In den Eluatn der säulenchromatographischen Trennung wurde nach sieben Tagen keine fluorhaltige Substanz mehr gefunden.

Umsetzung des 3'-Chlorderivates mit  $\text{Me}_3\text{SiSCF}_3$  bei 60 °C ergaben dagegen keine Substitution, erst bei 90 °C wurde das Anhydro-Derivat neben vielen Zersetzungsprodukten gefunden.

Daraus ergibt sich, daß die Reaktion mit  $\text{Me}_3\text{SiSCF}_3$  ebenfalls nach dem beschriebenen Eliminierungsmechanismus abläuft. Die hierbei vorliegenden Reaktionsbedingungen erlauben jedoch eine längere Lebensdauer des 2'- $\text{SCF}_3$ -Nucleosids (**6c**).

## Experimenteller Teil

### Allgemeines

Einige der Edukte und neu dargestellten Verbindungen sind luft- und feuchtigkeitsempfindlich. Die benutzten Glasgeräte wurden daher bei *ca.* 300 °C i. Vak. ( $<10^{-3}$  Torr) oder im Schutzgasstrom ausgeheizt und die entsprechenden Reaktionen unter Schutzgas durchgeführt.

Als Schutzgas diente über Phosphorpentoxid getrocknetes Argon. Substanzen mit ausreichendem Dampfdruck wurden an einer Vakuumapparatur mit Teflon-Ventilen gehandhabt. Schmelzpunkte sind nicht korrigiert worden.

IR-Spektren wurden an einem Bruker FT-Spektrometer IFS 85 aufgenommen; feste Substanzen als KBr-Preßling, Flüssigkeiten als Kapillarfilm

zwischen KBr-Scheiben vermessen. Spektren sind bei den Autoren erhältlich; siehe auch 1.

NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten an einem WP 80 PFT-, einem WM 250 PFT- und einem AM 400 PFT-NMR-Gerät der Firma Bruker durchgeführt werden. Als interne Locksubstanzen sind  $\text{CDCl}_3$  oder  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  verwendet worden. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wurde auf folgende Standards bezogen angegeben:

$^1\text{H}$ -,  $^{29}\text{Si}$ -NMR:  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ,  $\delta = 0$

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ,  $\delta = 0$ ;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 77.0$ ;  $(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$ ,  $\delta = 39.5$

$^{19}\text{F}$ -NMR:  $\text{CFCl}_3$ ,  $\delta = 0$

$^{77}\text{Se}$ -NMR:  $\text{Se}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\delta = 0$

Positives Vorzeichen bedeutet Tieffeldverschiebung. Als Multiplett (m) sind nicht nur komplexe, unvollständig aufgelöste Signalgruppen, sondern auch solche, die aus Spektren höherer Ordnung resultieren, bezeichnet worden.

Massenspektroskopische Untersuchungen erfolgten mit einem Varian-MAT-CH5 nach der FAB-Methode. Dabei wurden die Proben in einer Glycerin-Matrix eingebracht. Zusätzlich wurde eine GC-MS-Kopplung (Perkin-Elmer 8420 Kapillar-Gaschromatograph, Säule: 12,5 m SE 54 und Finnigan ITD 800) benutzt. Hierbei sind die Substanzen als ca. 5% ige Lösung in einem inerten Lösungsmittel eingebracht worden.

#### 5-Trifluormethylsulfanyl- (1a), 5-Trifluormethylsulfonyl- (1b) und 5-Trifluormethylselanyl-2,4-bis(trimethylsiloxy)-pyrimidin (1c)

5-Trifluormethylchalkogenyluracile werden in Bis(trimethylsilyl)amin, bis zum Entstehen einer klaren Lösung im Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Amin wird destillativ i. Vak. entfernt und der hydrolyseempfindliche Rückstand unter Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. fraktioniert. Einwaagen, Reaktionszeit, Siedepunkt und Ausbeuten sowie spektroskopische Daten werden nachfolgend aufgeführt:

**1a:** 10,0 g (47,2 mmol) 5- $\text{CF}_3\text{S}$ -Uracil, 70 ml  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ , 17 h, 65 °C/0,08 Torr, 13,2 g (79%), schwach gelbgefärbte Flüssigkeit. NMR-Daten in  $\text{CD}_3\text{CN}$ :  $^1\text{H}$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 0,35$  (s);  $\delta(6\text{-H}) = 8,1$  (s) ppm.  $^{19}\text{F}$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -43,9$  (s) ppm.  $^{29}\text{Si}$ -NMR:  $\delta(\text{Si}) = 24,4$  (m); 26,6 (m) ppm;  $^2\text{J}(\text{Si-H}) = 7$  Hz.  $^{13}\text{C}^*$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 0,2$  [qu,  $^1\text{J}(\text{C-H}) = 118$  Hz];  $\delta(\text{CF}_3) = 130,3$  [qu,  $^1\text{J}(\text{C-F}) = 308$  Hz] ppm; MS: 341 (44)  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ; 287 (100)  $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ ; 73 (71)  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ .

**1b:** 9,0 g (36,9 mmol) 5- $\text{CF}_3\text{SO}_2$ -Uracil, 60 ml  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ , 5 d, 89 °C/0,2 Torr, 12,1 g (84%), farblose Kristalle (Smp: 59 °C). NMR-Daten in  $\text{CD}_3\text{CN}$ :  $^1\text{H}$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 0,35$  (s);  $\delta(6\text{-H}) = 8,72$  (s) ppm.  $^{29}\text{Si}$ :  $\delta(\text{Si}) = 27,8$  [m,  $^2\text{J}(\text{Si-H}) = 7$  Hz] ppm.  $^{19}\text{F}$ :  $\delta(\text{CF}_3) = 77,7$  ppm.  $^{13}\text{C}^*$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 0,2$  [qu,  $^1\text{J}(\text{C-H}) = 120$  Hz];  $\delta(\text{CF}_3) = 124,1$  [qu,  $^1\text{J}(\text{C-F}) = 325$  Hz] ppm.

**1c:** 6,0 g (23,2 mmol) 5- $\text{CF}_3\text{Se}$ -Uracil, 70 ml  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ , 4 h, 90 °C/0,5 Torr, 8,66 g (92%), schwach gelbgefärbte Flüssigkeit. NMR-Daten in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $^1\text{H}$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 0,3$  (s);  $\delta(6\text{-H}) = 8,29$  (s) ppm.  $^{19}\text{F}$ :  $\delta(\text{CF}_3) = 36,6$  (s) ppm.  $^{29}\text{Si}$ :  $\delta(\text{Si}) = 24,1$  (m); 26,8 (m) [ $^2\text{J}(\text{Si-H}) = 7$  Hz] ppm.  $^{77}\text{Se}$ :  $\delta(\text{Se}) = 455,1$

[qu,  $^2J(\text{Se}-\text{F}) = 10 \text{ Hz}$ ] ppm.  $^{13}\text{C}^*$ :  $\delta(\text{CH}_3) = -0,6$  [qu,  $^1J(\text{C}-\text{H}) = 118 \text{ Hz}$ ];  $\delta(\text{CF}_3) = 121,5$  [qu,  $^1J(\text{C}-\text{F}) = 354 \text{ Hz}$ ] ppm.

#### *N-Acetyl-5-trifluormethylsulfanylcytosin (1d)*

Zu einer Suspension von 1,80 g (8,5 mmol) 5-Trifluormethylsulfanylcytosin in 40 ml abs. Diethylether werden 4 ml (56 mmol) Acetylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, langsam zugetropft. Das Gemisch wird 15 h im Rückfluß erhitzt, anschließend wird der farblose Feststoff abfiltriert und bei 60 °C i. Vak. getrocknet. Auswaage: 2,06 g (96%, Schmp: 336 °C (Zers.)). NMR-Daten in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $^1\text{H}$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 1,90$  (s);  $\delta(6\text{-H}) = 8,45$  (s);  $\delta(\text{NH}) = 10,3$  (br) ppm.  $^{19}\text{F}$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -43,7$  (s) ppm.  $^{13}\text{C}^*$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 21,1$  [qu,  $^1J(\text{C}-\text{H}) = 142 \text{ Hz}$ ];  $\delta(\text{C}=\text{O}) = 172,0$  (s);  $\delta(\text{CF}_3) = 128,5$  [qu,  $^1J(\text{C}-\text{F}) = 311 \text{ Hz}$ ] ppm.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (253, 198): Ber.: C, 33,2; H, 2,4; N, 16,6; S, 12,7%; Gef.: C, 33,2; H, 2,4; N, 16,2; S, 12,6%.

#### *5-Trifluormethylsulfanyl-2-trimethylsiloxy-4-trimethylsilylaminopyrimidin (1e)*

Wie bei **1a** angegeben, werden 2,0 g (7,9 mmol) **1d** mit 60 ml  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$  innerhalb von 20 h umgesetzt und das Reaktionsgemisch destillativ aufgearbeitet. Auswaage: 2,38 g (85%), 75 °C/0,25 Torr, schwach gelbgefärbte Flüssigkeit. NMR Daten in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $^1\text{H}$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 0,31$  (s); 0,33 (s);  $\delta(6\text{-H}) = 8,29$  (s);  $\delta(\text{N-H}) = 6,22$  (s) ppm.  $^{19}\text{F}$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -43,4$  (s) ppm.  $^{29}\text{Si}$ :  $\delta(\text{Si}) = 21,7$  (m); 22,0 (m) [ $^2J(\text{Si}-\text{H}) = 7 \text{ Hz}$ ] ppm.  $^{13}\text{C}^*$ :  $\delta(\text{CH}_3) = 2,0$  [qu,  $^1J(\text{C}-\text{H}) = 118 \text{ Hz}$ ];  $\delta(\text{CF}_3) = 128,9$  [qu,  $^1J(\text{C}-\text{F}) = 311 \text{ Hz}$ ] ppm.

#### *1-(2-Desoxy-3,5-di-O-(4-methylbenzoyl)- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-trifluormethylsulfanylluracil (2a), -sulfonylluracil (2b), selanylluracil (2c) und -sulfanylcytosin (2d)*

##### *Allgemeine Arbeitsvorschrift*

Das in einem wasserfreien polaren Solvens gelöste **1** wird mit 2-Desoxy-3,5-di-O-(4-methylbenzoyl)- $\alpha$ -D-ribofuranosylchlorid (**3**) umgesetzt. Zur Synthese der Ureide (**2a-c**) werden dem Gemisch 0,2 ml (1,1 mmol)  $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$  zugesetzt. Es wird bei erhöhter Temperatur ohne Rückflußkühlung gerührt, anschließend das Lösungsmittelvolumen verdoppelt und mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, sowie dreimal mit je 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen des Solvens i. Vak. erhält man, wenn nicht anders angegeben, **2** als pulverigen Feststoff. Anschließend werden Einwaagen, Lösemittel, Reaktionsbedingungen, Auswaagen, Schmelzpunkt und spektroskopische Daten angegeben.

**2a**: 7,85 g (22,0 mmol) **1a**, 8,00 g (20,5 mmol) **3**, 70 ml abs.  $\text{CHCl}_3$ , 62 °C (4 h), 9,92 g (85%), 170 °C (Zers.). Der nach dem Eindampfen erstarrende schwach gelbgefärbte Schaum wird aus Essigsäureethylester

\*Weitere Daten bei den Autoren erhältlich; siehe auch Bernd Steffens, *Dissertation*, Bochum, 1990.

umkristallisiert Es fallen farblose Nadeln an.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -44,2$  (s) ppm. MS: 657 (0,3) ( $\text{M}+\text{H}+\text{Glycerin}$ ) $^+$ ; 565 (0,4) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; 353 (5) Zuckerrest $^+$ ; 119 (78)  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  (564, 53): Ber.: C, 53,3; H, 4,1; N, 5,0; S, 5,7%; Gef.: C, 55,4; H, 4,2; N, 4,2; S, 5,7%.

**2b**: 6,0 (15,5 mmol) **1b**, 5,4 g (13,8 mmol) **3**, 70 ml abs.  $\text{CHCl}_3$ , 62 °C (3 h), 8,05 g (89%), 112 °C (Zers.), hellgrau gefärbtes Pulver.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -77,5$  (s) ppm.  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$  (596, 53): Ber.: C, 52,4; H, 3,9; N, 4,7%. Gef.: C, 53,0; H, 4,5; N, 4,5%.

**2c**: 8,55 g (21,2 mmol) **1c**, 8,00 g (20,6 mmol) **3**, 70 ml abs.  $\text{CHCl}_3$ , 62 °C (4 h), 10,9 g (84,2%), 188 °C (Zers.), schwach gelb gefärbtes Pulver.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -37,9$  (s) ppm.  $^{77}\text{Se}$ :  $\delta(\text{Se}) = 458,9$  [qu,  $^2J(\text{Se}-\text{F}) = 10$  Hz] ppm.  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{Se}$  (611, 43): Ber.: C, 51,1; H, 3,8; N, 4,6; Se, 12,9%. Gef.: C, 51,1; H, 4,0; N, 4,8; Se, 12,2%.

**2d**: 4,0 g (11,3 mmol) **1e**, 3,5 g (9,0 mmol) **3**, 50 ml abs. 1,4-Dioxan, 90 °C (4 h), 3,4 g (67%), 145 °C (Zers.). Das zunächst als braunes Glas anfallende Produkt, liefert nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester ein schwach gelb gefärbtes Pulver.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -44,7$  (s) ppm. MS: 564 (s) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; 211 (s) ( $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_3\text{SO}+\text{H}^+$ ); 119 (100)  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  (563, 6): Ber.: C, 55,4; H, 4,3; N, 7,5; S, 5,7%. Gef.: C, 55,6; H, 4,7; N, 7,2; S, 5,3%.

*1-(2-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-trifluormethylsulfanyluracilmonohydrat (4a)*, *-sulfonyluracil (4b)*, *-selanyluracil (4c)* und *-sulfanylcytosin (4d)*

Zur Entschützung der Nucleoside werden **2a–d** in 30 ml Methanol gelöst und mit einer, bei 0 °C mit  $\text{NH}_3$  gesättigten Methanol-Lösung durch Erhitzen im Rückfluß innerhalb von 4 d umgesetzt. Das Solvens wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in 150 ml  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und viermal mit je 50 ml Ether geschüttelt. Die wässrige Phase wird i. Vak. zur Trockene eingedampft. Es verbleibt ein bräunlich gefärbter Rückstand, der aus Wasser oder einem Wasser–Ethanol-Gemisch umkristallisiert wird.

**4a**: Es werden 4,0 g (7,1 mmol) **2a** mit 80 ml  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ , wie oben angegeben, umgesetzt. Das Rohprodukt wird in 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und i. Vak. auf 20 ml eingengt. Bei 10 °C fällt innerhalb mehrerer Tage ein schwach grau gefärbter Feststoff aus. Er enthält noch ein Mol  $\text{H}_2\text{O}$ , das sich ohne merkliche Zersetzung nicht entfernen läßt. Auswaage: 0,9 g (37%), Schmp. 146 °C.  $^{19}\text{F-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta(\text{CF}_3) = -44,1$  (s) ppm. MS: 329 (0,5) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; 212 (100) ( $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{SO}+\text{H}^+$ ); 193 (4); 117 (26).  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  (342, 29): Ber.: C, 34,7; H, 3,8; N, 8,1; S, 9,3%. Gef.: C, 34,8; H, 3,7; N, 7,7; S, 9,2%.

**4b**: Wie oben angegeben werden (4,6 g (7,7 mmol) **2b** mit 90 ml  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  umgesetzt. Das Rohprodukt wird in 10 ml Ethanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) bei 80 °C gelöst und nach mehreren Tagen fällt **4b** als farbloser Feststoff aus. Auswaage: 1,1 g (40%); Schmp.: 192 °C (Zers.).  $^{19}\text{F-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta(\text{CF}_3) = -78,6$  (s) ppm. MS: 243 (5) Base $^+$ ; 117 (5) Zucker $^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  (360, 26): Ber.: C, 33,3; H, 3,1; N, 7,8; S, 8,9%. Gef.: C, 33,1; H, 2,9; N, 8,0; S, 9,0%.

**4c:** Wie vorstehend aufgeführt, werden 5,0 g (8,2 mmol) **2c** mit 90 ml  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  umgesetzt. Nach Umkristallisation des Produktes aus 10 ml heißem Wasser, fällt **4c** als schwach gelbgefärbter Feststoff aus. Auswaage: 0,9 g (29%); Schmp.: 124 °C (Zers.).  $^{19}\text{F-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta(\text{CF}_3) = -36,6$  (s) ppm. MS: 376 (0,6)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 259 (1)  $[\text{Base}+\text{H}]^+$ ; 117 (33) Zucker<sup>+</sup>.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Se}$  (375, 161); Ber.: C, 32,0; H, 3,0; N, 7,5%. Gef.: C, 31,6; H, 2,9; N, 7,5%.

**4d:** Analog werden 2,5 g (4,4 mmol) **2d** mit 50 ml  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  umgesetzt. Das Rohprodukt wird in 5 ml siedendem  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und mit 5 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  versetzt. Nach mehreren Tagen bei  $-10$  °C fallen 0,65 g (45%) **4d** als fast farbloses Pulver aus. Ferner kann **4d** auch wie folgt dargestellt werden: Eine Lösung von 2,2 g (3,8 mmol) **5a** in 20 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  wird bei 65 °C (20 h) mit 20 ml einer  $\text{NH}_3$  gesättigten Methanol-Lösung umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit 30 ml Ether gewaschen. Nach Abdampfen des Ethers und Umkristallisation des Feststoffs aus Wasser/Ethanol (1:1), erhält man 0,65 g (52%) farbloses **4d**.  $^{19}\text{F-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta(\text{CF}_3) = -44,0$  (s) ppm. MS: 328 (8)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 211 (100)  $[\text{Base}+\text{H}]^+$ ; 117 (20) Zucker<sup>+</sup>.  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (327, 28); Ber.: C, 36,7; H, 3,7; N, 12,8; S, 9,8%. Gef.: C, 36,6; H, 3,7; N, 12,6; S, 10,0%. Schmp.: 181 °C.

*3',5'-Di-O-(4-methylbenzoyl)-4-thio-5-trifluormethylsulfanyl-2-desoxyuridin (5a)*

Zu einer Lösung von 2,85 g (5,05 mmol) **2a** in 90 ml Pyridin werden 5,7 g (12,8 mmol)  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  hinzugefügt. Während des Erhitzens im Rückfluß setzt man tropfenweise 0,6 ml  $\text{H}_2\text{O}$  hinzu, wobei eine orange gefärbte Suspension entsteht. Nach weiteren 18 h Erhitzen wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Eiswasser aufgenommen und von sich bildenden rotbraunen Feststoff dekantiert. Die wässrige Emulsion wird dreimal mit je 70 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, anschließend filtriert und das Filtrat dann i. Vak. (12 Torr) eingengt. Es verbleibt ein rotbrauner Schaum, der aus Essigsäurethylester umkristallisiert wird. Das sich abscheidende gelbe Pulver besteht aus analysenreinem **5a**. Auswaage: 2,20 g (75%); Schmp.: 179 °C (Zers.).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -43,5$  (s) ppm. MS: 581 (0,5)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 353 (4) Zucker<sup>+</sup>; 228 (2)  $[\text{Base}+\text{H}]^+$ ; 119 (54)  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$  (580, 59); Ber.: C, 53,8; H, 4,0; N, 4,8; S, 11,0%. Gef.: C, 53,6; H, 4,1; N, 4,4; S, 11,1%.

*2'-Desoxy-4-thio-5-trifluormethylsulfanylluridin (5b)*

Zu der aus 50 ml Methanol und 0,5 g Natrium bestehenden Methanolatlösung werden 2,0 g (3,4 mmol) **5a** hinzugefügt und für 20 h im Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und viermal mit je 30 ml Ether gewaschen. Das Wasser wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 20 ml eines Methanol-Wasser-Gemisches (1:1) bei 60% gelöst. Beim Abkühlen fällt ein

schwach gelb gefärbter Feststoff aus, der an Luft rasch nachdunkelt. Auswaage: 0,35 g (30%).  $^{19}\text{F}$ -NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -44,2$  (s) ppm.

### 5-Trifluormethylsulfanyl-5'-O-triphenylmethyl-2'-desoxyuridin (5c)

Eine Suspension von 2,5 g (7,2 mmol) **4a** in 30 ml Pyridin wird eingedampft; der Rückstand wird anschließend in 30 ml Ethanol aufgenommen und erneut eingengt. Der hockviskose Rest wird in 50 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 2,3 (8,2 mmol) Triphenylchlormethan versetzt. Es wird 3 h auf 60 °C erwärmt und danach das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 60 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgeschlämmt und die Suspension dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene, gelb gefärbte, erstarrte Schaum war fast analysenrein. Auswaage: 3,3 g (80%).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -44,4$  (s) ppm. MS: 571 (0,2)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; 35 g (3)  $[\text{Zucker}]^+$ ; 243 (100)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCO}^+$ ; 212 (7)  $[\text{Base} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (570, 58): Ber.: C, 61,0; H, 4,4; N, 4,9%. Gef.: C, 61,0; H, 4,6; N, 5,3%.

### 3'-O-Acetyl-5-trifluormethylsulfanyl-2'-desoxyuridin (5d)

Eine Lösung aus 3,0 g (5,3 mmol) **5c**, 50 ml Pyridin sowie 5 ml (53,0 mmol) Acetanhydrid wird 16 h bei 20 °C gerührt und dann in 200 ml Eiswasser überführt. Der hellgelb gefärbte Niederschlag wird filtriert mit Wasser gewaschen, in 15 ml 80 proz. Essigsäure aufgenommen und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration des ausgefallenen Triphenylmethanols wird das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei  $10^{-3}$  Torr getrocknet. Man erhält 1,6 g (80%) **5d** als farbloses Glas.  $^{19}\text{F}$ -NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -42,8$  (s) ppm.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  (370, 3): Ber.: C, 38,9; H, 3,5; N, 7,6%. Gef.: C, 38,6; H, 3,2; N, 7,7%.

### 5-Trifluormethylsulfanyl-2',3'-didesoxyuridin (5e)

Eine Lösung von 1,7 g (3,0 mmol) **5c** in 25 ml Dimethylformamid wird mit 0,8 g (4,5 mmol) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol versetzt und 4 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf 90 °C erhitzt. Danach wird das Lösemittel i. Vak. ( $10^{-2}$  Torr) entfernt und entstandenes Imidazol aus dem Rückstand sublimiert. Zurück bleiben 2,0 (98%) hellbraun gefärbtes, viskoses 5-Trifluormethylsulfanyl-3'-O-imidazolylthiocarbonyl-5'-O-triphenyl-methyl-2'-desoxyuridin (**5f**), das sich dünnschichtchromatographisch ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3/\text{Hexan}$ , 1:5:5) als einheitlich erweist. **5f** wird in 60 ml wasserfreiem Toluol gelöst und im Rückfluß erhitzt. Hierzu werden 3 ml (11,2 mmol) Tributylstannan und 0,4 g (2,4 mmol) Azoisobutyronitril (AIBN) gelöst in 50 ml abs. Toluol getropft und das Gemisch 2 h auf 110 °C erwärmt. Anschließend wird das Lösemittel i. Vak. ( $10^{-2}$  Torr) entfernt, der Rückstand in 80 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  gelöst und fünfmal mit je 30 ml Petrolether extrahiert. Die Acetonitril-Phase wird eingengt, mit 15 ml 80 proz. Essigsäure versetzt und im Rückfluß (10 Min.) erhitzt. Anschliessend gießt man das Gemisch in 100 ml Eiswasser, filtriert von entstehenden Niederschlag ab und dampft das Filtrat vollständig ein. Der Rückstand wird i. Vak. ( $10^{-3}$  Torr) getrocknet. Das angefallene graue

Pulver wird aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Auswaage: 0,41 g (43%); Schmp.: 134 °C (Zers.).  $^{19}\text{F}$ -NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -44,3$  (s) ppm.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (312, 62): Ber.: C, 38,5; H, 3,6; N, 9,0; S, 10,3%. Gef.: C, 38,2; H, 3,8; N, 8,6; S, 10,1%.

*3'-O-Methylsulfonyl-5'-O-triphenylmethyl-5-Trifluormethylsulfonyl-2'-desoxyuridin (5g)*

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,5 g (2,6 mmol) **5c** in 20 ml wasserfreiem Pyridin werden langsam 2,2 g (17,7 mmol)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  gelöst in 10 ml abs. Pyridin getropft und das Gemisch zwei Tage auf 60 °C erwärmt. Pyridin sowie überschüssiges  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  werden i. Vak. ( $10^{-2}$  Torr) bei 60 °C entfernt und der Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Es wird nacheinander mit Wasser, verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und erneut mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase trocknet man über  $\text{MgSO}_4$  und erhält, nach Filtration sowie Entfernen des  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i. Vak. ( $10^{-2}$  Torr), **5g** als schwach gelb erstarrenden Schaum, der nicht umkristallisiert werden konnte. Auswaage: 1,3 g (77%).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -44,2$  (s) ppm.

*Versuch zur Darstellung von 5-Trifluormethylsulfonyl-2',3'-didesoxy-didehydrouridin*

In 15 ml Dimethylsulfoxid werden 0,6 g (0,9 mmol) **5g** und 0,2 g (1,8 mmol)  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$  gelöst. Nach 30 Min. bei 20 °C wird die Lösung in etwa 300 ml Eiswasser geschüttet und danach mit Essigsäure neutralisiert. Der erhaltene braune Niederschlag bestand aus Zersetzungsprodukten und **5h**, das  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Wird anstelle von  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$  eine Lösung von 1,0 mmol NaOH in 50 proz. Ethanol verwandt, so bildet sich fast reines **5h**.

*2,3'-Anhydro-(2'-desoxy-5'-O-triphenylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-5-trifluormethylsulfonyluracil (5h)*

Zu einer Lösung von 1,0 g (1,8 mmol) **5c** in 30 ml Dioxan werden bei 0 °C 2 ml (15,2 mmol)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{NSF}_3$  zugetropft und anschließend 18 h bei 20 °C gerührt. Das Gemisch wird in 100 ml 8 proz.  $\text{NaHCO}_3$  Lösung aufgenommen, 2 h gerührt und dann dreimal mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die Esterphase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und i. Vak. (12 Torr) eingengt. Aus der konz. Lösung fällt nach Zutropfen von 5 ml Petrolether ein hellgelb gefärbter Niederschlag aus, der filtriert und bei  $10^{-2}$  Torr getrocknet wird. Auswaage: 0,68 g (70%); Schmp.: 169 °C.  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -44,3$  (s) ppm.  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (553, 57): Ber.: C, 63,0; H, 4,2; N, 5,1%. Gef.: C, 62,7; H, 4,5; N, 5,1%.

*3'-Chlor-5-trifluormethylsulfonyl-2',3'-didesoxyuridin (6a)*

Zu einer Lösung von 0,45 g (0,8 mmol) **5h** in 20 ml wasserfreiem 1,4-Dioxan werden bei 0 °C 0,12 g (3,3 mmol) HCl gelöst, in 20 ml abs. 1,4-Dioxan getropft und anschließend langsam auf 50 °C erwärmt. Nach 6 h werden HCl-Reste und 1,4-Dioxan bei 12 Torr entfernt und der Rückstand

in 10 ml 80 proz. Essigsäure aufgenommen. Die entstandene, braune Suspension wird in 100 ml Eiswasser eingebracht und der Niederschlag abfiltriert. Der helle Feststoff wird aus 5 proz. Ethanol/Wasser umkristallisiert. Auswaage: 0,20 g (72%); Schmp.: 110 °C.  $^{19}\text{F}$ -NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -44,3$  (s) ppm. MS: 349 (7)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; 212 (12)  $[\text{Base} + \text{H}]^+$ ; 137 (1)  $[\text{Zucker}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (346, 71); Ber.: C, 34,6; H, 2,9; N, 8,1; S, 9,3; Cl, 10,2%. Gef.: C, 34,2; H, 3,0; N, 8,0; S, 9,4; Cl, 10,5%.

#### *5'-Trifluormethylsulfanyl-5'-desoxyuridin (6b)*

Eine Lösung von 1,8 g (5,1 mmol) 5'-Iod-5'-desoxyuridin und 4,4 g (10,9 mmol)  $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$ , gelöst in 60 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$ , werden bei 80 °C (48 h) umgesetzt. Der rote Niederschlag, bestehend aus  $\text{HgI}_2$ , wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. (12 Torr) zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 80 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 10 ml gesättigter KI-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit  $\text{MgSO}_4$  wird filtriert, das Filtrat bei 12 Torr zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Auswaage: 1,0 g (59%), Schmp.: 184 °C.  $^{19}\text{F}$ -NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta(\text{CF}_3) = -41,5$  (s) ppm. MS: 329 (2)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; 218 (3)  $[\text{Zucker} + \text{H}]^+$ ; 112 (15)  $[\text{Base} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (328, 26); Ber.: C, 36,6; H, 3,4; N, 8,5%. Gef.: C, 36,1; H, 3,4; N, 8,9%.

#### *3',5'-Di-O-propionyl-2'-trifluormethylsulfanyl-2'-desoxyuridin (6c)*

Eine Suspension aus 1,1 g (2,6 mmol) **7a** und 10 ml wasserfreiem 1,4-Dioxan werden in einem ausgeheizten 100 ml-Carius-Rohr mit Young-Hahn vorgelegt. Dazu werden 0,7 g (4,0 mmol)  $\text{Me}_3\text{SiSCF}_3$  kondensiert und die Reaktionsmischung auf 60 °C erwärmt. Nach 16 h werden alle flüchtigen Substanzen i. Vak. ( $10^{-2}$  Torr) entfernt.  $^{19}\text{F}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Rückstandes zeigen, dass sich **6c** in einer Ausbeute von etwa 10% gebildet hat. Hauptprodukt ist 3',5'-Di-O-propionyl-2,2'-anhydrouridin. **6c** lässt sich säulenchromatographisch nicht isolieren und nach sieben Tagen bei 20 °C ist im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum kein entsprechendes Signal mehr zu finden. Höhere Reaktionstemperaturen führen nur zu Zersetzungen. Nachfolgende NMR-Daten können jedoch aus dem Produktgemisch entnommen werden.  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{CF}_3) = -41,3$  (s) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{C}'_1) = 89,6$  [d,  $^1J(\text{C}-\text{H}) = 175$  Hz];  $\delta(\text{C}'_2) = 54,9$  [d,  $^1J(\text{C}-\text{H}) = 170$  Hz];  $\delta(\text{CF}_3) = 128,1$  [qu,  $^1J(\text{C}-\text{F}) = 323$  Hz] ppm.

#### *Umsetzung von $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$ mit 3',5'-Di-O-propionyl-2'-brom-2'-desoxyuridin (7a)*

1,0 g (2,6 mmol) **7a** und 3,0 g (7,5 mmol)  $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$  werden in 30 ml Acetonitril gelöst und drei Tage im Rückfluß erhitzt. Es wird vom entstandenen grauen Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. (12 Torr) entfernt, der Rückstand in 30 ml Chloroform aufgenommen und mit 20 ml gesättigter KI-Lösung sowie zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Chloroform-Lösung über  $\text{MgSO}_4$ , Filtration und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. ( $10^{-2}$  Torr), erhält man einen gelb gefärbten

Feststoff, dessen  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum jedoch nur ein sehr schwaches Signal bei  $-42,2$  ppm zeigt. Eine fluorhaltige Substanz ist also nur in geringen Mengen entstanden. Das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum entspricht dem eines 3',5'-Di-O-propionyl-2,2'-anhydrouridins. Bezogen auf dieses Produkt ist die Ausbeute mit 0,77 g nahezu quantitativ.

#### *3'-Iod-5'-O-triphenylmethyl-3'-desoxythymidin (7b)*

0,48 g (0,81 mmol) **7b** und 1,2 g (3,0 mmol)  $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$  werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst und 2 h im Rückfluß erhitzt. Vom roten  $\text{HgI}_2$ -Niederschlag wird abfiltriert und erneut zum Sieden erhitzt. Diese Prozedur wird wiederholt, bis kein  $\text{HgI}_2$  mehr ausfällt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches entspricht der oben beschriebenen. Im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum ist keine fluorhaltige Substanz nachweisbar und das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des erhaltenen hellen Feststoffs entspricht dem eines 5'-Triphenylmethyl-2,2'-anhydrothymidins, dargestellt aus 5'-Triphenylmethyl-thymidin und  $\text{F}_3\text{SN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ .

#### *Umsetzung von $\text{CuSCF}_3$ mit 3',5'-Di-O-acetyl-2-brom-desoxyuridin (7c)*

Zu 15 ml einer Lösung von 11,0 mmol frisch bereitetem  $\text{CuSCF}_3$  in *N*-Methyl-pyrrolidon werden unter Argon 1,9 g (4,9 mmol) **7c** zugefügt und die Reaktionsmischung 24 h auf  $85^\circ\text{C}$  erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. ( $10^{-2}$  Torr) entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der über  $\text{MgSO}_4$  getrockneten organischen Phase erhält man eine braune viskose Masse, deren  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum ein sehr intensitätsschwaches Signal bei  $-40,4$  ppm zeigt. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum findet man, neben vielen Signalen von Zersetzungsprodukten, Banden, die auf die Bildung von 2',3'-Anhydro- und 2',3'-Didesoxy-Derivaten des Uridins hinweisen. Eine Auftrennung 2',3'-Didesoxy-Derivaten des Uridins hinweisen. Eine Auftrennung des Gemisches gelang nicht.

## Dank

Gefördert aus Mitteln des BMFT, Aids-Zentrum, Förderkennzeichen Nr. II-065-88.

## Literatur

- 1 J. Coffin, A. Haas, I. A. Levy, L. Montagnier, S. Oroszlan, N. Teich, H. Temin, K. Toyoshima, H. Varmus, P. Vogt und R. Weiss, *Science*, 232 (1986) 697.
- 2 R. C. Gallo, P. S. Sarin, E. P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V. S. Kalyanaraman, D. L. Mann, G. Sidhu, R. E. Stahl, S. Zoller-Pazner, I. Leibowitch und M. Popovic, *Science*, 220 (1983) 865.
- 3 H. Mitsuya und S. Broder, *Nature, (London)*, 325 (1987) 773.
- 4 E. de Clerq, *J. Med. Chem.*, 29 (1986) 1561.
- 5 R. Dogani, *Chem. Eng. News*, 65 (1987) 41.

- 6 C. H. Kim, V. E. Marquez, S. Broder, H. Mitsuya und J. S. Driscoll, *J. Med. Chem.*, **30** (1987) 862.
- 7 R. K. Robius, *Chem. Eng. News*, **64** (1986) 28.
- 8 R. Pauwels, M. Baba, J. Balzarini, P. Herderwijn, J. Desmyter, M. J. Robins, R. Zou, D. Madej und E. de Clerq, *Biochem. Pharmacol.*, **37** (1988) 1317.
- 9 T. S. Lin, R. F. Schinazi und W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.*, **36** (1987) 2713.
- 10 H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St. Clair, S. N. Lehrman, R. L. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry und S. Broder, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **82** (1985) 7096.
- 11 H. Mitsuya und S. Broder, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **83** (1986) 1911.
- 12 T. S. Lin, M. S. Chen, C. McLaren, I. Ghazzouli und W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.*, **30** (1987) 440.
- 13 P. Herderwijn, J. Balzarini, E. de Clerq, R. Pauwels, M. Baba, S. Broder und H. J. Vanderhaeghe, *J. Med. Chem.*, **30** (1987) 1270.
- 14 J. Balzarini, M. Baba, R. Pauwels, P. Herderwijn und E. de Clerq, *Biochem. Pharmacol.*, **37** (1988) 2847.
- 15 G. Etzold, R. Hintsche, G. Kowollik und P. Langen, *Tetrahedron*, **27** (1971) 2463.
- 16 R. Yarchoan, H. Mitsuya, R. V. Thomas, J. M. Pluda, N. R. Hartmann, C.-F. Perno, K. S. Masczyk, J.-P. Allain, D. G. Jones und S. Broder, *Science*, **245** (1989) 412.
- 17 G. W. J. Fleet, J. C. Son und A. E. Derome, *Tetrahedron*, **44** (1988) 625.
- 18 C. W. Greengrass, D. W. T. Hoople, S. D. A. Street, F. Hamilton, M. S. Mariott, J. Bordner, A. G. Dalglish, H. Mitsuya und S. Broder, *J. Med. Chem.*, **32** (1989) 618.
- 19 D. Häbich und W. Barth, *Synthesis*, (1988) 943.
- 20 M. Maillard, A. Faraj, F. Frappier, J. C. Florent, D. S. Grierson und C. Monneret, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 1955.
- 21 R. Karl, P. Lemmen und I. Ugi, *Synthesis*, (1989) 718.
- 22 P. Herderwijn, R. Pauwels, M. Baba, J. Balzarini und E. de Clerq, *J. Med. Chem.*, **30** (1987) 2131.
- 23 J. Fiandor und S. Y. Tam, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 597.
- 24 M. Sckine und T. Nakanishi, *J. Org. Chem.*, **55** (1990) 924.
- 25 F. Weygand, A. Wacker und H. Dellweg, *Z. Naturforsch.*, **B7** (1952) 19.
- 26 C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin und J. Scheiner, *Nature (London)*, **179** (1957) 663.
- 27 N. K. Chaudhuri, B. J. Montag und C. Heidelberger, *Cancer Res.*, **18** (1958) 318.
- 28 L. Bosch, E. Harbers und C. Heidelberger, *Cancer Res.*, **18** (1958) 335.
- 29 K.-U. Hartmann und C. Heidelberger, *J. Biol. Chem.*, **236** (1961) 3006.
- 30 C. Heidelberger, D. Parsons und D. C. Remy, *J. Am. Chem. Soc.*, **84** (1962) 3597.
- 31 R. F. Belts und D. W. Visser, *J. Am. Chem. Soc.*, **77** (1955) 736.
- 32 D. W. Visser, D. M. Frisch und B. Huang, *Biochem. Pharmacol.*, **5** (1960) 157.
- 33 D. Van Aerschot, P. Herderwijn, J. Balzarini, R. Pauwels und E. de Clerq, *J. Med. Chem.*, **32** (1989) 1743.
- 34 J. M. Carpenter und G. Shaw, *J. Chem. Soc.*, (1965) 3987.
- 35 J. M. Carpenter und G. Shaw, *J. Chem. Soc., C*, (1970) 2016.
- 36 K. Baranski, T. J. Bardos, A. Bloch und T. I. Kalman, *Biochem. Pharmacol.*, **18** (1969) 347.
- 37 M. P. Kotick, C. Szantay und T. J. Bardos, *J. Org. Chem.*, **34** (1969) 3806.
- 38 M. Bobek, I. Kawai und E. de Clerq, *J. Med. Chem.*, **30** (1987) 1494.
- 39 J. Perman, R. A. Sharma und M. Bobek, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 2427.
- 40 H. G. Grimm, *Z. Elektrochem.*, **31** (1925) 474.
- 41 A. Haas, *Chem.-Ztg.*, **106** (1985) 239.  
A. Haas, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, **28** (1984) 167.  
A. Haas, *Pure and Appl. Chem.*, **63** (1991) 1577.
- 42 E. Kühle, E. Klauke und F. Grewe, *Angew. Chem.*, **76** (1964) 807.
- 43 A. Haas, *L'actualité Chimique*, (1987) 183.
- 44 A. Haas und W. Hinsch, *Chem. Ber.*, **104** (1971) 1855.
- 45 A. Haas und W. Hinsch, *Chem. Ber.*, **105** (1972) 1768.

- 46 V. E. Marquez, C. K.-H. Tseng, J. A. Kelley, H. Mitsuya, S. Broder, J. S. Roth und J. S. Driscoll, *Biochem. Pharmacol.*, **36** (1987) 2719.
- 47 P. Langen und G. Kowollik, *Eur. J. Biochem.*, **6** (1968) 344.
- 48 G. F. Hilbert und T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **52** (1930) 4489.
- 49 E. Wittenburg, *Z. Chem.*, **4** (1964) 303.
- 50 M. Lieb, *Dissertation*, Ruhr-Universität Bochum, 1980.
- 51 M. Hoffer, *Chem. Ber.*, **93** (1960) 2777.
- 52 A. K. Battachrya, R. K. Ness und H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, **28** (1963) 428.
- 53 H. Vorbrüggen und G. Höfle, *Chem. Ber.*, **114** (1981) 1256.
- 54 U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 2084.
- 55 H. Vorbrüggen, U. Niedballa und K. Krolkiewicz, *Liebigs Ann. Chem.*, (1975) 988.
- 56 J. J. Fox, I. Wempen, A. Hampton und I. L. Doerr, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 1669.
- 57 F. Seela und H.-P. Muth, *Liebigs Ann. Chem.*, (1988) 215.
- 58 D. H. R. Barton und S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1975) 1574.
- 59 D. H. R. Barton und R. Subramanian, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1977) 1718.
- 60 W. P. Neumann, *Synthesis*, (1987) 665.
- 61 V. Nair und G. S. Buenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989) 8502.
- 62 J. P. Horwitz, J. Chua, M. A. Da Rooze, M. Noel und I. L. Klundt, *J. Org. Chem.*, **31** (1966) 205.
- 63 G. Etzold, R. Hintsche, G. Kowollik und P. Langen, *Tetrahedron*, **27** (1971) 2463.
- 64 J. J. Fox und I. Wempen, *Tetrahedron Lett.*, (1965) 643.
- 65 J. Balzarini, E. de Clerq, M. P. Mertes, D. Shugar und P. F. Torrence, *Biochem. Pharmacol.*, **31** (1982) 3673.
- 66 J. F. Codington, I. L. Doerr und J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **29** (1964) 558.
- 67 A. J. Parker, *Adv. Org. Chem.*, **5** (1962) 1.
- 68 R. P. Glinski, M. S. Khan und R. L. Kalamas, *J. Org. Chem.*, **38** (1973) 4299.
- 69 J. J. Fox und N. C. Miller, *J. Org. Chem.*, **28** (1963) 936.
- 70 J. P. Horwitz, J. Chua, J. A. Urbanski und M. Noel, *J. Org. Chem.*, **28** (1963) 942.
- 71 G. V. Zaitseva, E. V. Vaaks, V. E. Pashinnik, V. I. Tovstenko, L. N. Markovskii und I. A. Mikhailopulo, *J. Org. Chem. USSR*, **24** (1988) 2375.
- 72 G. Kowollik, K. Gärtner und P. Langen, *Tetrahedron Lett.*, (1969) 3863.
- 73 J. T. Welch, *Tetrahedron*, **43** (1987) 3123.
- 74 A. Van Aerschot und P. Herderwijn, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, (1989) 973.
- 75 G. Kowollik, G. Etzold, M. von Janta-Lipinski, K. Gärtner und P. Langen, *J. Prakt. Chem.*, **315** (1973) 895.
- 76 J. R. Sufrin, A. J. Spiess, D. L. Kramer, P. R. Libby und C. W. Porter, *J. Med. Chem.*, **32** (1989) 997.
- 77 M. J. Robins und S. F. Wnuk, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 5729.
- 78 Y. Takeda, T. Mitsutani, A. Ueno, K. Hirose, E. Tanakashi und S. Nishikawa, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **63 215 692** (1988) [88 215 692].
- 79 J. P. H. Verheyden und J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 2868.
- 80 J. P. H. Verheyden und J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **37** (1972) 2289.
- 81 W. Gombler, *Spectrochim. Acta*, **37A** (1981) 57.
- 82 A. Haas und W. Klug, *Chem. Ber.*, **101** (1968) 2609.
- 83 Th. Hess, *Diplomarbeit*, Ruhr-Universität Bochum, 1987.