

141. Synthese von Nucleosiden aus 2-substituierten Imidazolen

von Pierre C. Wyss, Peter Schönholzer und Wolf Arnold

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

Herrn Dr. Otto Isler zum 70. Geburtstag gewidmet

(1.V.80)

Synthesis of 2-Substituted Imidazole Nucleosides

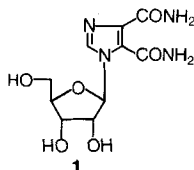
Summary

Condensation of the trimethylsilyl derivatives of 2-substituted diethyl and dimethyl imidazole-4,5-dicarboxylates (**3–5** and **7–9**) with 1-*O*-acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**2**) in the presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate provided the 2-substituted diethyl and dimethyl 1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)imidazole-4,5-dicarboxylates **10–15**. These were treated with ammonia to afford the 2-substituted 1-(β -D-ribofuranosyl)imidazole-4,5-dicarboxamides **16–21**. Treatment of 2-methyl-(**16**) and 2-ethyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazole-4,5-dicarboxamide (**17**) with fuming nitric acid in oleum at -30° yielded the nitric acid esters **23** and **24**. Besides the esterification of the sugar hydroxyl groups one H-atom of the imidazolecarboxamide function at C(5) in these nucleosides was also substituted by the NO_2 group.

The conformations in solution of **16** and **23** have been determined by ^1H - and ^{13}C -NMR. spectroscopy. These studies indicate that the nucleosides exist in dimethyl-sulfoxide solution preferentially in the *S-gg-syn*-conformation (**16**) and *N-gt*-conformation (**23**). In the crystal structure of nucleoside **23**, the ribose was found to be in the $\text{O}(1')_{\text{endo}}$, $\text{C}(1')_{\text{exo}}$ twist conformation. The conformation about $\text{C}(4')$, $\text{C}(5')$ is *gauche-trans* and the molecule exists in the *syn* form.

1. Einleitung. – Vor kurzem haben wir über die Herstellung von Nucleosiden aus Imidazol und aus D-Ribose und D-Arabinose berichtet [1]. Wir hatten aufgrund der strukturellen und konformationellen Ähnlichkeit zwischen 1-(β -D-Ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (**1**) und Adenosin die Hypothese geäuss-

Schema 1



sert, dass **1** durch den hypothetischen Adenosinrezeptor als Adenosin erkannt werden könnte (*Schema 1*).

Die Substitution in 8-Stellung von Purin-Nucleosiden führt bekanntlich zu einer Umwandlung der glycosidischen Konformation von *anti* zu *syn* [2]. Es war dann zu erwarten, dass die Einführung von Substituenten an C(2) des Imidazolkernes von **1** ebenfalls die Konformation und eventuell auch die biologische Wirkung der entsprechenden Nucleoside beeinflussen würde. Wir beschreiben nun die Herstellung von Nucleosiden aus 2-substituierten Imidazolen und D-Ribose.

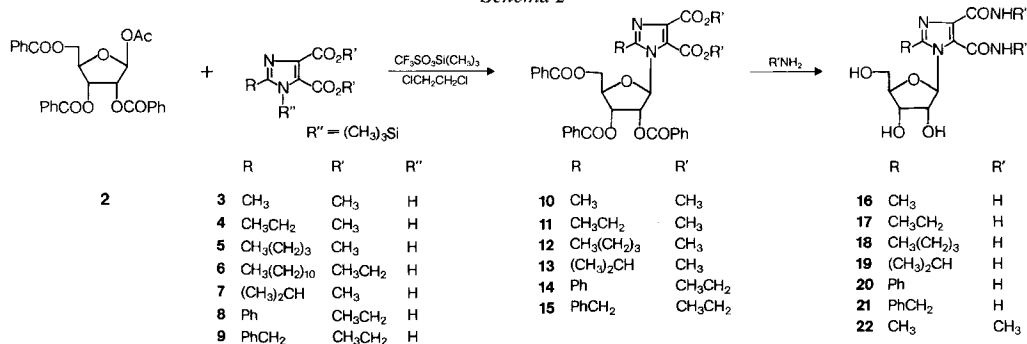
2. Herstellung der Nucleoside 10-22. - Die Herstellung der bisher nicht beschriebenen 2-substituierten Imidazol-4,5-dicarbonsäurediester **4-7** und **9** ($R''=H$) erfolgte analog zu den 2-Methyl- (**3**) [3] und 2-Phenyl-Derivaten (**8**) [4], nämlich durch Reaktion von Weinsäuredinitrat mit dem passenden Aldehyd und Ammoniak nach *Maquenne*, und anschliessende Veresterung der erhaltenen Dicarbonsäuren.

Die Nucleoside **10-15** liessen sich durch Umsetzung der silylierten Imidazole **3-5** und **7-9** ($R''=(CH_3)_3Si$) nach der *Hilbert-Johnson*-Methode unter den Bedingungen von *Vorbrüggen & Krolkiewicz* [5] mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (**2**) in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester herstellen (*Schema 2*). Es wurde dabei beobachtet, dass die Ausbeute der Reaktion mit der Länge der Alkylkette abnimmt. Mit dem 2-Undecylimidazol **6** fand keine merkliche Reaktion mehr statt. Wegen des tiefen Schmelzpunktes der 2-substituierten Imidazol-4,5-dicarbonsäure-diester konnten diese nicht in siedendem Hexamethyldisilazan silyliert werden. Die Silylierung liess sich aber unter wesentlich milderen Bedingungen mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester nach *Simchen & Kober* durchführen [6].

Mit Hilfe der *Röntgen*-Strukturanalyse wurde für die glycosidische Bindung des Nitrates **23** die β -Konfiguration bewiesen (s. Kap. 5). Dieselbe Konfiguration gilt für dessen Ausgangsverbindung **10**. Für die Analoge **11-15** wird ebenfalls β -Konfiguration angenommen.

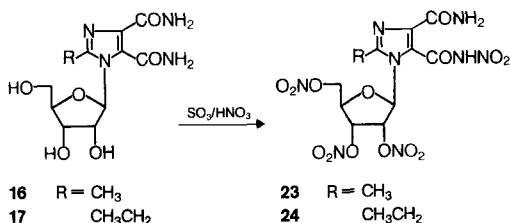
Die Umsetzung von Verbindungen **10-15** mit methanolischem Ammoniak und von **10** mit Methylamin in Methanol führte schliesslich zu den Dicarboxamiden **16-21** bzw. zum *N,N'*-Dimethyldicarboxamid **22**.

Schema 2



3. Herstellung von 2-Methyl- (23) und 2-Äthyl-5-(*N*-nitrocarboxamido)-1-(2',3',5'-tri-*O*-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4-carboxamid (24). - In Analogie zu der in der Imidazolreihe durchgeführten Arbeit [1] haben wir die Nitrate 23 und 24 durch Umsetzung von 16 bzw. 17 mit rauchender Salpetersäure in Oleum bei -30° hergestellt (Schema 3). Bei der Reaktion wurden die Hydroxylgruppen des Zuckerteils und auch das H-Atom einer der primären Carboxamidgruppen durch NO_2 substituiert. Die Lage der *N*-Nitrocarboxamido-Gruppe an C(5) in Verbindung 23 wurde anhand ihrer Röntgen-Strukturanalyse festgelegt (s. Kap. 5). Das Proton der Nitrocarboxamido-Funktion konnte in den ^1H -NMR.-Spektren von 23 und 24 wegen zu grosser Signalbreite nicht beobachtet werden, was auf ein Gleichgewicht zwischen der Nitro- und der *aci*-Nitroform hinweist [1].

Schema 3



4. Konformation von 16 und 23 in Dimethylsulfoxidlösung. - Die Konformation der Nucleoside 16 und 23 in Lösung wurde aufgrund ihrer ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren ermittelt. Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten für diese Verbindungen und 1-(β -D-Ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (1) als Referenzsubstanz sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Die vier konformationellen Parameter für 16 und 23 wurden wie für 1 beschrieben [1] bestimmt und sind in Tabelle 3 zusammengestellt: 1) die Konformation der Base, 2) die Pseudorotation («puckering») des Zuckerringes, 3) die Konformation um die C(4'), C(5')-Bindung, und 4) die glycosidische Konformation.

Ähnlich wie im unsubstituierten Imidazol-Nucleosid 1 erscheint das ^1H -NMR.-Signal eines der vier Amidprotonen in den 2-substituierten Imidazol-Nucleosiden 16–21 bei viel tieferem Feld als die übrigen drei, was auf eine intramolekulare H-Brücke zwischen den beiden Amidgruppen zurückzuführen ist [1] (s. Fig. 1).

Gegenüber dem Imidazol-Nucleosid 1, das sich durch die Bevorzugung des N-Typus-Konformers des Riboseringes und des *gauche-gauche* Rotamers um die exocyclische Hydroxymethylgruppe auszeichnet, wird für das 2-Methylimidazol-Nucleosid 16 nur eine schwache Bevorzugung des S-Typus-Konformers und eine

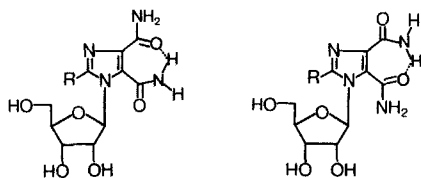


Fig. 1. Konformationen der Carboxamido-Gruppen

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **1**, **16** und **23** in Dimethylsulfoxid- d_6 ^{a)}

	1		16		23		Kopplungskonstanten (Hz)			
	Chem. Versch.	Multi- plizität	Chem. Versch.	Multi- plizität	Chem. Versch.	Multi- plizität	1	16 ^{c)}	23	
HN	10,66	<i>d</i>	9,81	<i>br. s</i>	9,10	<i>br. s</i>	<i>ca.</i>	2	<i>J</i> _{NH,NH}	-
HN	8,06	<i>d</i>	7,80	<i>br. s</i>	8,41	<i>br. s</i>	2,2	2,2	<i>J</i> _{1',2'}	4,7
HN	7,85	<i>d</i>	}	<i>br. s</i>	-	-	<i>ca.</i>	4	<i>J</i> _{2',3'}	6,8
HN	7,67	<i>d</i>			-	-	6,8	6,8	<i>J</i> _{3',4'}	6,8
H-C(2)	8,54	<i>s</i>	-	-	-	-	<i>ca.</i>	3	<i>J</i> _{4',5'}	2,6
H-C(1')	6,56	<i>d</i>	6,47	<i>d</i>	6,50	<i>d</i>	3	3	<i>J</i> _{4',5''}	7,6
H-C(2')	4,00	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	4,26	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	6,39	<i>d</i> × <i>d</i>	12	12	<i>J</i> _{5',5''}	11,7
H-C(3')	4,06	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	4,00	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	6,05	<i>d</i> × <i>d</i>				
H-C(4')	3,91	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	3,75	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	4,53	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>				
H'-C(5') ^{b)}	3,79	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	<i>ca.</i> 3,65	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	5,14	<i>d</i> × <i>d</i>				
H''-C(5') ^{b)}	3,62	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	<i>ca.</i> 3,57	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	4,84	<i>d</i> × <i>d</i>				
CH ₃	-	-	2,47	<i>s</i>	2,58	<i>s</i>				
HO-C(2')	5,43	<i>d</i>	5,26	<i>d</i>	-	-				
HO-C(3')	5,03	<i>d</i>	5,08	<i>d</i>	-	-				
HO-C(5')	5,22	<i>d</i> × <i>d</i>	4,87	<i>t</i>	-	-				

a) : Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan; **1** und **16** gemessen bei 270 MHz, **23** bei 90 MHz.b) Die Methylenprotonen werden nach *Remin & Shugar* bezeichnet [7].c) Kopplungskonstanten bestimmt in D₂O (Austausch der HO).

Tabelle 2. 67,89-MHz-¹³C-NMR.-Spektren von **1**, **16** und **23** in Dimethylsulfoxid-d₆^{a)}

	1		16		23	
	Chem. Versch.	Multiplizität	Chem. Versch.	Multiplizität	Chem. Versch.	Multiplizität
C=O	165,89	<i>s</i>	165,18	<i>s</i>	162,9 ^{b)}	<i>s</i>
C=O	160,93	<i>s</i>	161,55	<i>s</i>	156,77	<i>s</i>
C(2)	137,38	<i>d</i>	146,62	<i>s</i>	149,36	<i>s</i>
C(4)	135,71	<i>s</i>	133,40	<i>s</i>	ca. 132,2 ^{b)}	<i>s</i>
C(5)	126,76	<i>s</i>	128,04	<i>s</i>	126,15	<i>s</i>
CH ₃	–	–	15,15	<i>qa</i>	13,61	<i>qa</i>
C(1')	90,97	<i>d</i>	89,36	<i>d</i>	87,06	<i>d</i>
C(2')	76,53	<i>d</i>	72,79	<i>d</i>	75,85	<i>d</i>
C(3')	68,34	<i>d</i>	68,98	<i>d</i>	75,65	<i>d</i>
C(4')	83,91	<i>d</i>	85,08	<i>d</i>	79,67	<i>d</i>
C(5')	59,77	<i>t</i>	61,02	<i>t</i>	71,31	<i>t</i>
³ J _{C(2),H-C(1')} ^{c)}	2,4 ± 0,5		4,6 ± 0,5		–	

a) Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan, Kopplungskonstanten in Hz.

b) Signale stark verbreitert, evtl. CO–C(5) und C(5) zuzuordnen.

c) Die Kopplungskonstanten wurden aus unentkoppelten Spektren («gated decoupling») bestimmt.

Tabelle 3. Konformationelle Parameter^{a)} der Nucleoside **1**, **16** und **23** in Dimethylsulfoxidlösung.

	1	16	23
X _N ^{b)}	0,76	0,41	0,59
X _S	0,24	0,59	0,41
P _{gg} ^{c)}	0,80	0,41	0,24
P _{gt}	0,10	0,34	0,69
P _{tg}	0,10	0,25	0,07
Glycosidische Konformation ^{d)}	<i>anti</i>	<i>syn</i>	–

a) Zu den Definitionen der geometrischen Grössen: siehe Figuren 2, 3 und 4 und z. B. [1].

b) Anteile der N-Typus-(X_N) und S-Typus-Konformeren (X_S) des Ribofuranoseringes.c) Population der *gg*- (P_{gg}), *gt*- (P_{gt}) und *tg*-Rotameren (P_{tg}) um die C(4'), C(5')-Bindung.d) Die glycosidische Konformation wird durch den Torsionswinkel χ [O(1')–C(1')–N(1)–C(2)] beschrieben, wobei χ für eine *anti*-Konformation mit 0 ± 90° und für eine *syn*-Konformation mit 180 ± 90° festgelegt wird [8].

annähernd gleichmässige Verteilung der drei Konformeren um die C(4'), C(5')-Bindung beobachtet. Die Konformation des Nucleosids **23** wird durch die Bevorzugung des N-Typus-Konformers und des *gauche-trans* Rotamers beschrieben (s. Fig. 2 und 3).

Die Substitution in 8-Stellung von Purin-Nucleosiden führt zu einer Verschiebung der H–C(2')- und C(2')-Signale nach tieferem bzw. höherem Feld, welche nach Robins *et al.* [2] auf die *syn*-Konformation zurückzuführen ist. Die chemischen Verschiebungen von H–C(2') und C(2') des 2-Methylimidazol-Nucleosids **16** liegen mit 0,26 ppm bei tieferem bzw. mit 3,74 ppm bei höherem Feld im Vergleich zu denjenigen des Imidazol-Nucleosids **1**, was auf eine *syn*-Konformation für **16** hinweist.

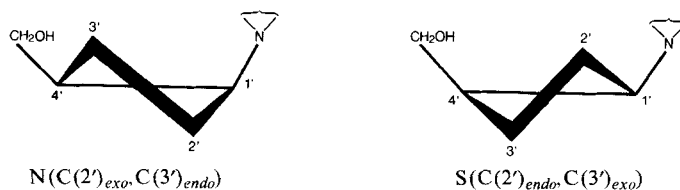
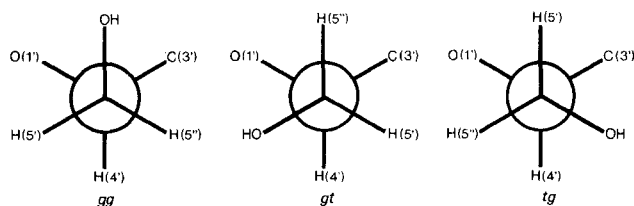
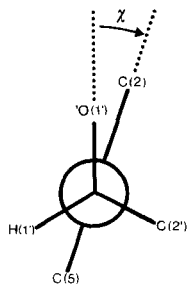


Fig.2. Projektionen des Ribofuranose-Ringes in zwei idealisierten twist-Konformationen

Fig.3. Newman-Projektionen entlang der $C(4')$, $C(5')$ -Bindung

Nach der Beziehung von *Lemieux et al.* [9] zwischen den Diederwinkeln $\phi(C(2), H(1'))$ und den beobachteten Kopplungskonstanten $^3J(C(2), H(1'))$ in Uridin und verwandten Verbindungen entspricht die beobachtete Kopplungskonstante $^3J(C(2), H(1')) = 4,6$ Hz im Nucleosid **16** einem Diederwinkel $\phi(C(2), H(1'))$ von ± 145 oder $\pm 20^\circ$. Wegen der sterischen Wechselwirkungen zwischen der 2-Methylgruppe und den Substituenten am Ribose-Ring, die sich an Modellen ableiten lassen, scheinen die $\pm 145^\circ$ -Werte unwahrscheinlich. Die ϕ -Werte $\pm 20^\circ$ entsprechen den Torsionswinkeln χ von 220 und 260° , welche in den Bereich der *syn*-Konformation gehören [8] (s. Fig. 4).

Fig.4. Projektion entlang der glycosidischen Bindung $C(1')-N(1)$

Die glycosidische Konformation im Nucleosid **23** konnte nicht sicher aus dem 1H - oder ^{13}C -NMR. bestimmt werden, weil einerseits keine brauchbare Vergleichssubstanz vorhanden und andererseits die Kopplungskonstante $^3J(C(2), H(1'))$ nicht messbar war.

Ausserdem fällt auf, dass die Korrelation des S-Typus-Konformers des Ribose-Ringes mit der *syn*-Konformation der Base und des N-Typus-Konformers mit

der *anti*-Konformation, welche bei Purin-Nucleosiden beobachtet worden ist [10], ebenfalls in der Imidazolreihe gilt.

Die Resultate zeigen eindeutig, dass die Konformation der beschriebenen Imidazol-Nucleoside erwartungsgemäss durch Substitution an C(2) des Imidazolkernes geändert wird. Da zwischen biologischer Wirkung und Konformation der Nucleoside enge Zusammenhänge bestehen, sind bei Konformationsänderungen auch Änderungen in der biologischen Wirkung zu erwarten.

5. Bestimmung der Kristallstruktur des Nitrates 23.

5.1. *Kristalldaten.* $C_{11}H_{12}N_8O_{14}$, $M=480,26$. Kristallsystem: monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $Z=2$, Zellkonstanten: $a=10,647$ (4) Å, $b=8,946$ (3) Å, $c=10,589$ (4) Å, $\beta=111,55^\circ$ (3), Volumen der Elementarzelle: $938,07$ Å³. Berechnete Dichte $=1,70$ gcm⁻³. Kristall farblos, Grösse: $0,25 \times 0,35 \times 0,5$ mm, $\mu=1,1$ cm⁻¹ ($\lambda=0,71069$ Å).

5.2. *Diffraktometerdaten.* Die zur Strukturbestimmung verwendeten Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer *Hilger & Watts* 290/PDP8 gemessen. Strahlung MoK_α ($\lambda=0,71069$) (Zr-Filter). Messbereich $0-28^\circ$, Scan $\omega-2\theta$.

5.3. *Strukturbestimmung.* Zur Strukturbestimmung mit einer direkten Methode [11] wurden 1665 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$ verwendet. Die Verfeinerung der Atomparameter erfolgte anisotrop mit block-diagonalen kleinsten Quadraten. Die Parameter der Wasserstoffatome wurden so weit wie möglich berechnet und als konstante Werte mitgeführt. Konvergenz wurde bei einem R-Wert von 7,03% erreicht.

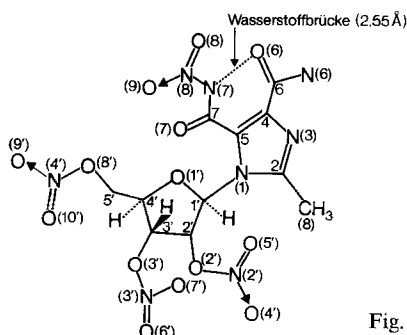


Fig. 5. Numerierungsschema

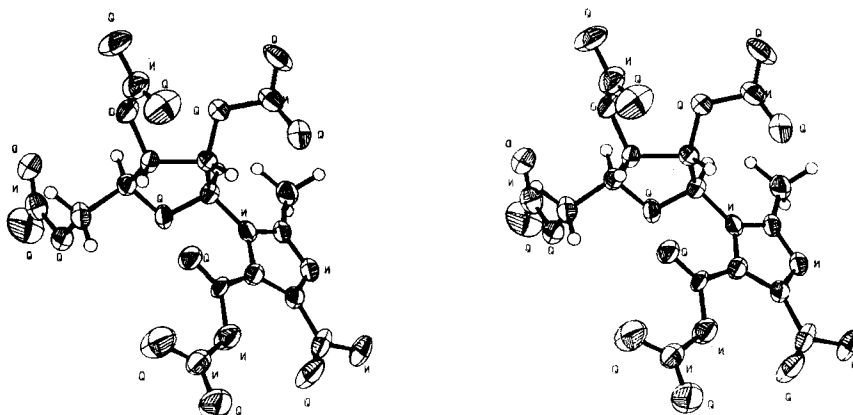


Fig. 6. Stereoprojektion von 23

5.4. *Diskussion der Molekularstruktur.* Die wichtigsten Daten wie Koordinaten der Atome, Bindungslängen und -winkel sind in den *Tabellen 4–7* zusammengestellt. Das benützte Numerierungsschema kann der *Figur 5* entnommen werden. *Figur 6* ist eine ORTEP-Stereoprojektion von **23**. Die Konformation des Nucleosids im Kristall kann durch 4 Hauptparameter beschrieben werden [8] [12].

5.4.1. *Konformation der Base.* Der Imidazolring ist erwartungsgemäss planar. Die Atome C(6) und C(7) liegen praktisch in dieser Ebene (Abstände 0,06 und

Tabelle 4. *Koordinaten der Atome*

Atome	x	y	z
C(1')	0,9236 (6)	0,9531 (8)	0,8425 (6)
C(2')	0,8503 (6)	1,0739 (8)	0,7348 (7)
C(3')	0,7005 (6)	1,0571 (8)	0,7219 (6)
C(4')	0,7079 (6)	0,9562 (8)	0,8399 (7)
O(1')	0,8240 (4)	0,8628 (6)	0,8637 (5)
O(2')	0,8928 (5)	1,2194 (6)	0,7923 (5)
N(2')	1,0160 (7)	1,2689 (8)	0,7837 (6)
O(4')	1,0444 (7)	1,3913 (7)	0,8291 (6)
O(5')	1,0738 (7)	1,1829 (9)	0,7362 (8)
O(3')	0,6419 (5)	1,1944 (6)	0,7443 (5)
N(3')	0,6011 (7)	1,2905 (9)	0,6305 (7)
O(6')	0,5468 (7)	1,4018 (8)	0,6494 (7)
O(7')	0,6234 (7)	1,2524 (9)	0,5337 (6)
C(5')	0,5845 (7)	0,8557 (10)	0,8031 (7)
O(8')	0,5943 (5)	0,7531 (7)	0,9131 (5)
N(4')	0,5670 (7)	0,8208 (9)	1,0214 (7)
O(9')	0,5835 (9)	0,7342 (10)	1,1125 (7)
O(10')	0,5321 (6)	0,9467 (8)	1,0088 (7)
N(1)	1,0180 (5)	0,8554 (7)	0,8116 (5)
C(2)	1,1525 (6)	0,8472 (8)	0,8908 (6)
N(3)	1,2134 (5)	0,7464 (7)	0,8459 (6)
C(4)	1,1189 (6)	0,6853 (8)	0,7322 (7)
C(5)	0,9937 (6)	0,7513 (8)	0,7080 (6)
C(8)	1,2183 (7)	0,9453 (10)	1,0092 (7)
C(6)	1,1616 (7)	0,5711 (11)	0,6550 (8)
N(6)	1,2949 (6)	0,5443 (10)	0,7018 (7)
O(6)	1,0844 (6)	0,5066 (8)	0,5560 (6)
C(7)	0,8560 (6)	0,7298 (8)	0,6043 (6)
O(7)	0,7647 (5)	0,8123 (6)	0,5890 (5)
N(7)	0,8505 (6)	0,6025 (8)	0,5294 (6)
N(8)	0,7344 (6)	0,5534 (8)	0,4269 (7)
O(8)	0,7505 (7)	0,4577 (9)	0,3563 (7)
O(9)	0,6273 (6)	0,6033 (9)	0,4186 (7)
H–C(1')	0,9835	1,0156	0,9302
H–C(2')	0,8660	1,0593	0,6404
H–C(3')	0,6404	1,0177	0,6222
H–C(4')	0,7162	1,0245	0,9274
H(1)–C(5')	0,5776	0,7907	0,7151
H(2)–C(5')	0,4941	0,9218	0,7810
H(1)–C(8)	1,1449	1,0079	1,0384
H(2)–C(8)	1,2851	1,0204	0,9879
H(3)–C(8)	1,2732	0,8714	1,0920

Tabelle 5. *Anisotrope Temperaturfaktoren*
 $T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
C(1')	0,0058	0,0088	0,0080	-0,0002	0,0054	0,0016
C(2')	0,0076	0,0074	0,0089	0,0017	0,0082	0,0001
C(3')	0,0059	0,0092	0,0087	0,0004	0,0076	0,0008
C(4')	0,0064	0,0089	0,0094	0,0037	0,0071	0,0021
O(1')	0,0064	0,0105	0,0107	0,0024	0,0093	-0,0010
O(2')	0,0088	0,0083	0,0131	-0,0031	0,0123	-0,0027
N(2')	0,0119	0,0095	0,0127	-0,0001	0,0122	-0,0050
O(4')	0,0180	0,0113	0,0168	-0,0015	0,0172	-0,0138
O(5')	0,0135	0,0164	0,0263	-0,0076	0,0253	-0,0064
O(3')	0,0076	0,0112	0,0107	-0,0011	0,0084	0,0042
N(3')	0,0105	0,0128	0,0147	0,0079	0,0122	0,0079
O(6')	0,0156	0,0117	0,0214	0,0048	0,0161	0,0145
O(7')	0,0225	0,0186	0,0138	0,0120	0,0206	0,0132
C(5')	0,0066	0,0127	0,0107	0,0035	0,0073	-0,0005
O(8')	0,0088	0,0103	0,0140	0,0019	0,0114	0,0015
N(4')	0,0115	0,0142	0,0142	0,0021	0,0150	-0,0037
O(9')	0,0295	0,0238	0,0162	0,0071	0,0280	-0,0095
O(10')	0,0127	0,0152	0,0209	-0,0042	0,0204	0,0014
N(1)	0,0051	0,0079	0,0097	0,0013	0,0053	-0,0020
C(2)	0,0056	0,0086	0,0091	0,0054	0,0063	0,0012
N(3)	0,0059	0,0091	0,0103	0,0057	0,0067	0,0011
C(4)	0,0061	0,0090	0,0095	0,0015	0,0071	0,0010
C(5)	0,0069	0,0088	0,0084	0,0022	0,0078	0,0025
C(8)	0,0068	0,0123	0,0117	0,0003	0,0051	-0,0017
C(6)	0,0089	0,0153	0,0119	0,0071	0,0133	0,0092
N(6)	0,0069	0,0187	0,0162	0,0006	0,0107	0,0098
O(6)	0,0103	0,0202	0,0142	-0,0085	0,0092	0,0117
C(7)	0,0046	0,0088	0,0084	-0,0012	0,0060	0,0041
O(7)	0,0061	0,0112	0,0117	-0,0053	0,0045	0,0019
N(7)	0,0071	0,0149	0,0122	-0,0095	0,0038	0,0029
N(8)	0,0082	0,0131	0,0131	-0,0081	0,0084	0,0011
O(8)	0,0135	0,0230	0,0167	-0,0212	0,0115	-0,0052
O(9)	0,0079	0,0236	0,0230	-0,0231	-0,0006	0,0040

Tabelle 6. *Bindungslängen (Å)*

Bindung	Länge	Bindung	Länge	Bindung	Länge
C(1')-C(2')	1,557 (9)	C(4)-C(5)	1,393 (10)	C(5')-O(8')	1,456 (10)
C(1')-N(1)	1,456 (9)	C(5)-C(7)	1,486 (9)	N(4')-O(9')	1,199 (11)
C(2')-O(2')	1,438 (9)	C(6)-O(6)	1,215 (10)	N(1)-C(2)	1,370 (9)
C(3')-O(3')	1,436 (9)	C(7)-N(7)	1,377 (10)	C(2)-N(3)	1,299 (10)
C(4')-C(5')	1,520 (11)	N(8)-O(8)	1,190 (10)	N(3)-C(4)	1,368 (9)
N(2')-O(4')	1,189 (10)	C(1')-O(1')	1,414 (9)	C(4)-C(6)	1,481 (11)
O(3')-N(3')	1,412 (9)	C(2')-C(3')	1,557 (10)	C(6)-N(6)	1,342 (11)
N(3')-C(7')	1,184 (10)	C(3')-C(4')	1,520 (10)	C(7)-O(7)	1,183 (9)
O(8')-N(4')	1,419 (9)	C(4')-O(1')	1,435 (9)	N(7)-N(8)	1,383 (10)
N(4')-O(10')	1,178 (11)	O(2')-N(2')	1,419 (9)	N(8)-O(9)	1,197 (10)
N(1)-C(5)	1,390 (9)	N(2')-O(5')	1,205 (11)		
C(2)-C(8)	1,479 (10)	N(3')-O(6')	1,204 (11)		

Tabelle 7. Bindungswinkel

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(2')–C(1')–O(1')	108,0 (5)	C(1')–N(1)–C(2)	123,2 (6)
C(2')–C(1')–N(1)	117,0 (5)	C(1')–N(1)–C(5)	129,4 (6)
O(1')–C(1')–N(1)	108,2 (5)	C(2)–N(1)–C(5)	107,3 (6)
C(1')–C(2')–C(3')	102,6 (5)	N(1)–C(2)–N(3)	111,3 (6)
C(1')–C(2')–O(2')	108,9 (5)	N(1)–C(2)–C(8)	123,3 (6)
C(3')–C(2')–O(2')	106,1 (5)	N(3)–C(2)–C(8)	125,3 (7)
C(2')–C(3')–C(4')	104,0 (6)	C(2)–N(3)–C(4)	107,1 (6)
C(2')–C(3')–O(3')	113,3 (6)	N(3)–C(4)–C(5)	109,8 (6)
C(4')–C(3')–O(3')	105,5 (5)	N(3)–C(4)–C(6)	119,1 (6)
C(3')–C(4')–O(1')	105,8 (6)	C(5)–C(4)–C(6)	131,1 (7)
C(3')–C(4')–C(5')	111,2 (6)	N(1)–C(5)–C(4)	104,5 (6)
O(1')–C(4')–C(5')	108,0 (6)	N(1)–C(5)–C(7)	121,1 (6)
C(1')–O(1')–C(4')	106,7 (5)	C(4)–C(5)–C(7)	134,4 (6)
C(2')–O(2')–N(2')	114,2 (5)	C(4)–C(6)–N(6)	114,6 (7)
O(2')–N(2')–O(4')	111,4 (7)	C(4)–C(6)–O(6)	123,9 (8)
O(2')–N(2')–C(5')	117,0 (7)	N(6)–C(6)–O(6)	121,5 (8)
O(4')–N(2')–O(5')	131,6 (8)	C(5)–C(7)–O(7)	123,9 (6)
C(3')–O(3')–N(3')	113,3 (5)	C(5)–C(7)–N(7)	110,7 (6)
O(3')–N(3')–O(6')	112,2 (7)	O(7)–C(7)–N(7)	125,3 (7)
O(3')–N(3')–O(7')	117,9 (7)	C(7)–N(7)–N(8)	123,5 (6)
O(6')–N(3')–C(7')	130,0 (8)	N(7)–N(8)–O(8)	115,3 (7)
C(4')–C(5')–O(8')	111,5 (6)	N(7)–N(8)–O(9)	119,4 (7)
C(5')–O(8')–N(4')	113,7 (6)	O(8)–N(8)–O(9)	125,1 (8)
O(8')–N(4')–O(9')	111,2 (7)		
O(8')–N(4')–C(10')	117,8 (7)		
O(9')–N(4')–O(10')	131,1 (9)		

0,03 Å). Gemäss *Figur 5* besteht zwischen N(7) und O(6) eine starke H-Bindung ($d = 2,55$ Å). Intermolekular treten weitere, gegenüber der Summe der *Van-der-Waals*-Radien leicht verkürzte Distanzen auf: O(3')–O(9) mit 2,87, N(3')–O(9) mit 2,84, O(9')–O(10') mit 2,94 und N(3)–O(8) mit 2,99 Å.

5.4.2. Konformation des Zuckerringes. Die Konformation des Ribofuranose-Ringes wird durch die Torsionswinkel [13] (*Fig. 7*) beschrieben. Diese sind durch eine zweizählige Achse, welche durch C(2') und die Mitte der gegenüberliegenden Seite führt, ungefähr ineinander überführbar. Man beachte, dass die Achse nicht durch O(1') führt, wie es bei idealisierten *twist*-Konformationen [12] beschrieben wird.

5.4.3. Konformation um die C(4'), C(5')-Bindung. Sie wird durch die *Newman*-Projektion (*Fig. 8*) dargestellt. Gemäss [8] handelt es sich in unserem Fall um die *gauche-trans*-Konformation.

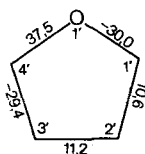


Fig. 7. Torsionswinkel (Grad) im Ribofuranose-Ring

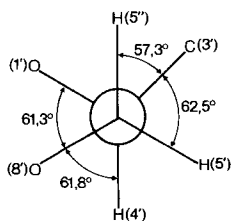


Fig. 8. Newman-Projektion entlang der $C(4')$, $C(5')$ -Bindung

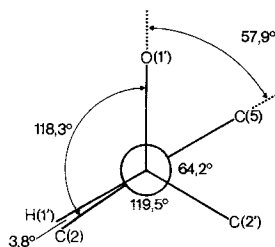


Fig. 9. Newman-Projektion entlang $C(1')-N(1)$

5.4.4. *Glycosidische Bindung $C(1')-N(1)$* . Die relative Lage des Imidazolringes zum Ribofuranose-Ring wird durch den Torsionswinkel χ [$O(1')-C(1')-N(1)-C(2)$], vgl. *Figur 9*, beschrieben. Gemäss Konvention [8] spricht man von *syn*-Konformation, wenn χ -Werte von $180 \pm 90^\circ$ vorliegen.

Die Stereoprojektion (s. *Fig. 6*) verdeutlicht, dass **23** in glycosidischer β -Konfiguration vorliegt.

Wir danken Fräulein Dr. M. Grosjean für die Aufnahme und Interpretation der IR.-Spektren und Dr. A. Dirscherl für die Mikroanalysen.

Experimenteller Teil¹⁾

(Unter Mitarbeit von B. Galko und G. Humer)

1. Herstellung der 2-substituierten Imidazol-4,5-dicarbonsäurediester 4–7 und 9. – 1.1. *2-Äthylimidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (4)*. Trockener Chlorwasserstoff wurde unter Rückfluss in eine Suspension von 14,6 g (79 mmol) 2-Äthylimidazol-4,5-dicarbonsäure in 150 ml Methanol eingeleitet, bis kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war (DC.-Kontrolle). Danach wurde die erhaltene Lösung eingedampft, der Rückstand in 250 ml Eiswasser aufgenommen, mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Benzol lieferte 9,6 g (57%) **4**, Smp. 110–111°. – IR.: 1749, 1730 ($C=O$, Ester).

$C_9H_{12}N_2O_4$ (212,20) Ber. C 50,94 H 5,70 N 13,20% Gef. C 50,88 H 5,68 N 13,29%

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen durch Veresterung der entsprechenden Carbonsäuren hergestellt²⁾.

1.2. *2-Butylimidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (5)*. Ausbeute 86%, Smp. 91,5° (Essigester/Petroläther). – IR.: 1746, 1727 ($C=O$, Ester).

$C_{11}H_{16}N_2O_4$ (240,26) Ber. C 54,99 H 6,71 N 11,66% Gef. C 54,97 H 6,68 N 11,63%

1.3. *2-Undecylimidazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester (6)*. Ausbeute 71%, Smp. 54° (Petroläther). – IR.: 1730, 1700 ($C=O$, Ester).

$C_{20}H_{34}N_2O_4$ (366,50) Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64% Gef. C 65,55 H 9,36 N 7,59%

¹⁾ Allgemeine Bemerkungen, vgl. [1].

²⁾ Die Herstellung der als Ausgangsstoffe verwendeten Imidazol-4,5-dicarbonsäuren erfolgte nach dem in [3] beschriebenen Verfahren.

1.4. *2-Isopropylimidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* (7). Ausbeute 78%, Smp. 150° (Essigester/Petroläther). - IR.: 1746, 1728 (C=O, Ester).

$C_{10}H_{14}N_2O_4$ (226,23) Ber. C 53,09 H 6,24 N 12,38% Gef. C 52,96 H 6,14 N 12,15%

1.5. *2-Benzylimidazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester* (9). Ausbeute 77%, Smp. 109° (Essigester/Petroläther). - IR.: 1735, 1719 (C=O, Ester).

$C_{16}H_{18}N_2O_4$ (302,33) Ber. C 63,56 H 6,00 N 9,27% Gef. C 63,43 H 5,97 N 9,21%

2. Herstellung der Nucleoside 10-15. - 2.1. *2-Methyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* (10). Zu einer Lösung von 19,8 g (100 mmol) 2-Methylimidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (3) [3] in 300 ml Benzol wurden 12,2 g (120 mmol) Triäthylamin und 22,2 g (100 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester bei 5° gegeben und das Gemisch 3 Std. bei RT. gerührt. Danach wurde die Benzolphase abgetrennt und eingedampft. Das erhaltene rohe Silylderivat und 50,5 g (100 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (2) [14], gelöst in 500 ml Äthylenchlorid, wurden mit 22,2 g (100 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester versetzt, 3 Std. stehen gelassen, danach mit 1 l Dichlormethan verdünnt und schliesslich auf 1,5 l Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Hexan/Essigester). Umkristallisation aus Äthanol lieferte 38,5 g (60%) 10, Smp. 121-122°, $[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ$ ($c = 1,00$, $CHCl_3$). - IR.: 1731 (C=O, Ester). - 1H -NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 2,56 (s, $H_3C-C(2)$); 3,90 (s, 2 CH_3O); ca. 4,75 (m, $H-C(4')$, 2 $H-C(5')$); ca. 5,87 (m, $H-C(3')$); 6,10 ($d \times d$, $J_{1',2'} = 5,5$, $J_{2',3'} = 6,5$, $H-C(2')$); 6,33 (d, $H-C(1')$); ca. 7,2-8,2 (m, arom. H).

$C_{34}H_{30}N_2O_{11}$ (642,62) Ber. C 63,55 H 4,71 N 4,36% Gef. C 63,74 H 4,73 N 4,37%

Analog wurden die folgenden Nucleoside durch Kupplung der entsprechenden silylierten Basen mit dem Zucker 2 erhalten.

2.2. *2-Äthyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* (11). Ausbeute 52%, Smp. 147° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = -40,4^\circ$ ($c = 1,00$, $CHCl_3$). - IR.: 1730, 1725 (C=O, Ester). - 1H -NMR. (90 MHz, $CDCl_3$): 1,31 (t, $J = 6,4$, CH_3CH_2); 2,82 (qa, CH_3CH_2); 3,89, 3,90 (2 s, 2 CH_3O); ca. 4,55-5,0 (m, $H-C(4')$, 2 $H-C(5')$); 5,90 ($d \times d$, $J_{3',4'} = 4,4$, $J_{2',3'} = 6,8$, $H-C(3')$); 6,10 ($d \times d$, $J_{1',2'} = 5,5$, $H-C(2')$); 6,32 (d, $H-C(1')$).

$C_{35}H_{32}N_2O_{11}$ (656,64) Ber. C 64,02 H 4,91 N 4,27% Gef. C 64,10 H 4,90 N 4,18%

2.3. *2-Butyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* (12). Ausbeute 55%, Smp. 157° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = -42,5^\circ$ ($c = 1,00$, $CHCl_3$). - IR.: 1730 (C=O, Ester). - 1H -NMR. (270 MHz, $CDCl_3$): 0,81 (t, $J = 7,3$, $CH_3(CH_2)_3$); 1,32 (m, $CH_3CH_2CH_2CH_2$); 1,73 (m, $CH_3CH_2CH_2CH_2$); 2,81 (ca. t, $J \approx 8$, $CH_3CH_2CH_2CH_2$); 3,89 und 3,91 (2 s, 2 CH_3O); 4,61-4,84 (m, $H-C(4')$, 2 $H-C(5')$); 5,91 ($d \times d$, $J_{2',3'} = 7,0$, $J_{3',4'} = 5,0$, $H-C(3')$); 6,16 ($d \times d$, $J_{1',2'} = 6,0$, $H-C(2')$); 6,28 (d, $H-C(1')$).

$C_{37}H_{36}N_2O_{11}$ (684,70) Ber. C 64,91 H 5,30 N 4,09% Gef. C 65,08 H 5,31 N 4,02%

2.4. *2-Isopropyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* (13). Ausbeute 83%, Smp. 147-148° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = -45,0^\circ$ ($c = 1,00$, $CHCl_3$). - IR.: 1733 (C=O, Ester). - 1H -NMR. (90 MHz, $CDCl_3$): 1,29 und 1,34 (2 d, $J = 6,7$, $(CH_3)_2CH$); 3,14 (ca. sept., $(CH_3)_2CH$); 3,89 und 3,90 (2 s, 2 CH_3O); 4,5-5,0 (m, $H-C(4')$, 2 $H-C(5')$); 5,90 ($d \times d$, $J_{2',3'} \approx 7$, $J_{3',4'} \approx 4$, $H-C(3')$); 6,10 ($d \times d$, $J_{1',2'} = 6,0$, $H-C(2')$); 6,37 (d, $H-C(1')$).

$C_{36}H_{34}N_2O_{11}$ (670,67) Ber. C 64,47 H 5,11 N 4,18% Gef. C 64,76 H 5,05 N 3,85%

2.5. *2-Phenyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester* (14). Ausbeute 45%, Smp. 165° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = -12,4^\circ$ ($c = 1,00$, $CHCl_3$). - IR.: 1735 (C=O, Ester). - 1H -NMR. (90 MHz, $CDCl_3$): 1,37 und 1,38 (2 t, $J = 7,0$, 2 CH_3CH_2); 4,42 (qa, 2 CH_3CH_2); ca. 4,4-4,8 (m, $H-C(4')$, 2 $H-C(5')$); 5,84 ($d \times d$, $J_{2',3'} \approx 5,5$, $J_{3',4'} \approx 6$, $H-C(3')$); 6,24 (d, $J_{1',2'} = 5,5$, $H-C(2')$); 6,35 ($d \times d$, $H-C(2')$).

$C_{41}H_{36}N_2O_{11}$ (732,74) Ber. C 67,21 H 4,95 N 3,82% Gef. C 67,25 H 4,90 N 3,86%

2.6. 2-Benzyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester (15). Ausbeute 61%, Smp. 141° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = -11,7^\circ$ ($c=1,00$, CHCl_3). – IR.: 1737, 1721 ($\text{C}=\text{O}$, Ester). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 1,34 und 1,38 (2 t, $J=7,0$, 2 CH_3CH_2); 4,2–4,7 (m, $\text{H}-\text{C}(4')$, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$, 2 CH_3CH_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 5,83 ($d \times d$, $J_{2',3'}=6,5$, $J_{3',4'}=5,5$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,06 ($d \times d$, $J_{1',2'}=5,5$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 6,18 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$).

$\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{11}$ (746,77) Ber. C 67,55 H 5,13 N 3,75% Gef. C 67,57 H 5,15 N 3,77%

3. Herstellung der Nucleoside 16–22. – 3.1. 2-Methyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (16). Die Lösung von 26,0 g (40 mmol) 10 in 500 ml Methanol, das bei 0° mit wasserfreiem Ammoniak gesättigt worden war, wurde nach 7 Tagen Stehen bei RT. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 9,5 g (78%) 16, Smp. 167°, $[\alpha]_D^{25} = +64,0^\circ$ ($c=1,00$, DMSO). – IR.: 1678 ($\text{C}=\text{O}$, Amid). – $^1\text{H-NMR}$.: s. Tabelle 1. – $^{13}\text{C-NMR}$.: s. Tabelle 2.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (300,27) Ber. C 44,00 H 5,37 N 18,66% Gef. C 44,13 H 5,56 N 18,50%

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen durch Aminolyse der entsprechenden Carbonsäureester hergestellt.

3.2. 2-Äthyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (17). Ausbeute 54%, amorph, $[\alpha]_D^{25} = +59,4^\circ$ ($c=1,00$, DMSO). – IR.: 1670 ($\text{C}=\text{O}$, Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,27 (t, $J=7,5$, CH_3CH_2); 2,82 (m, CH_3CH_2); 3,5–3,9 (m, $\text{H}-\text{C}(4')$, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,03 ($d \times d \times d$, $J_{3',4'} \approx J_{3',\text{HO}} \approx 5$, $J_{2',3'}=6,5$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 4,30 ($d \times d \times d$, $J_{1',2'}=6,5$, $J_{2',\text{HO}} \approx 6$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 4,78 (t, $J=5,5$, $\text{HO}-\text{C}(5')$); 5,03 (d, $\text{HO}-\text{C}(3')$); 5,21 (d, $\text{HO}-\text{C}(2')$); 6,33 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$); ca. 7,6 (br., 3 HN); 9,64 (br., HN).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ (314,30) Ber. C 45,86 H 5,77 N 17,83% Gef. C 46,01 H 5,64 N 17,68%

3.3. 2-Butyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (18). Ausbeute 72%, Smp. 120° (Zers.) (2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = +53,3^\circ$ ($c=1,00$, DMSO). – IR.: 1688, 1671 ($\text{C}=\text{O}$, Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,91 (t, $J \approx 7,3$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$); $\approx 1,2$ –1,9 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,80 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,50–4,10 (m, $\text{H}-\text{C}(4')$, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,02 ($d \times d \times d$, $J_{2',3'} \approx 6$, $J_{3',4'} \approx J_{3',\text{HO}} \approx 5$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 4,29 ($d \times d \times d$, $J_{1',2'}=6,5$, $J_{2',\text{HO}} \approx 6$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 4,81 (t, $J=5$, $\text{HO}-\text{C}(5')$); 5,08 (d, $\text{HO}-\text{C}(3')$); 5,25 (d, $\text{HO}-\text{C}(2')$); 6,30 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$); 7,62 (br., 3 HN); 9,61 (br., HN).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$ (342,35) Ber. C 49,12 H 6,48 N 16,37% Gef. C 49,08 H 6,56 N 16,02%

3.4. 2-Isopropyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (19). Ausbeute 59%, amorph, $[\alpha]_D^{25} = +43,3^\circ$ ($c=1,00$, DMSO). – IR.: 1671 ($\text{C}=\text{O}$, Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,25 und 1,24 (2 d, $J=6,7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 3,28 (ca. sept., $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); ca. 3,6–3,9 (m, $\text{H}-\text{C}(4')$, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,00 ($d \times d$, $J_{2',3'} \approx 6$, $J_{3',4'} \approx 5$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 4,30 ($d \times d$, $J_{1',2'}=6,4$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 4,78 (ca. t, $\text{HO}-\text{C}(5')$); ca. 5,2 (sehr br., 2 CHOH); 6,22 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$); 7,58 (br., 3 HN); 9,45 (br., HN).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (328,32) Ber. C 47,56 H 6,14 N 17,06% Gef. C 47,30 H 5,99 N 16,89%

3.5. 2-Phenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (20). Ausbeute 63%, amorph, $[\alpha]_D^{25} = +37,5^\circ$ ($c=1,00$, DMSO). – IR.: 1675 ($\text{C}=\text{O}$, Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,35–3,80 (m, $\text{H}-\text{C}(3')$, $\text{H}-\text{C}(4')$, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,42 ($d \times d \times d$, $J_{1',2'} \approx J_{2',3'} \approx J_{2',\text{HO}} \approx 6$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 4,65 (t, $J=5,5$, $\text{HO}-\text{C}(5')$); 4,94 (d, $J=5,5$, $\text{HO}-\text{C}(3')$); 5,31 (d, $\text{HO}-\text{C}(2')$); 5,84 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$); 7,3–7,85 (m, arom. H, 3 HN); 9,28 (br., HN).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ (362,34) Ber. C 53,04 H 5,01 N 15,46% Gef. C 52,64 H 4,99 N 15,23%

3.6. 2-Benzyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (21). Ausbeute 75%, Smp. 135–136° (2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = +26,6^\circ$ ($c=1,00$, DMSO). – IR.: 1689, 1669 ($\text{C}=\text{O}$, Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,5–3,85 (m, $\text{H}-\text{C}(4')$, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,01 ($d \times d \times d$, $J_{2',3'}=6$, $J_{3',4'} \approx J_{3',\text{HO}} \approx 5$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 4,20 ($d \times d \times d$, $J_{1',2'} \approx J_{2',\text{HO}} \approx 6,2$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 4,29 (s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 4,84 (t, $J=5$, $\text{HO}-\text{C}(5')$); 5,04 (d, $\text{HO}-\text{C}(3')$); 5,17 (d, $\text{HO}-\text{C}(2')$); 6,32 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$); 7,1–7,35 (m, arom. H); ca. 7,6 (br., 3 HN); 9,51 (br., HN).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (376,37) Ber. C 54,25 H 5,36 N 14,89% Gef. C 54,17 H 5,29 N 14,80%

3.7. N,N',2'-Trimethyl-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (**22**). Ausbeute 65%, Smp. 181–183° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +66,9^\circ$ ($c = 1,00$, DMSO). – IR.: 1659, 1631 (C=O, Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, DMSO- d_6): 2,45 (s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,74 (d, $J = 4,7$, 2 CH_3N); 3,4–3,85 (m, $\text{H}-\text{C}(4')$, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 3,98 ($d \times d \times d$, $J_{2',3'} \approx 6$, $J_{3',4'} \approx J_{3',\text{HO}} \approx 5$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 4,30 ($d \times d \times d$, $J_{1',2'} = 6,7$, $J_{2',\text{HO}} = 6,4$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 4,79 (t, $J = 5,5$, $\text{HO}-\text{C}(5')$); 5,07 (d, $\text{HO}-\text{C}(3')$); 5,23 (d, $\text{HO}-\text{C}(2')$); 6,24 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$); 8,30 (qa, HN); 9,81 (qa, HN).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (328,32) Ber. C 47,56 H 6,14 N 17,06% Gef. C 47,53 H 6,13 N 17,10%

4. Herstellung der Salpetersäureester 23 und 24. – 4.1. 2-Methyl-5-(N-nitrocarboxamido)-1-(2',3',5'-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4-carboxamid (**23**). Zu einer bei -40° hergestellten Lösung aus 15,0 g (50 mmol) **16** und 120 ml rauchender Salpetersäure wurden 100 ml auf -20° vorgekühltes Oleum/Nitromethan 1:1 so getropft, dass die Temp. -30° nicht überstieg. Das Gemisch wurde 45 Min. bei -30 bis -25° gerührt, dann unter starkem Rühren auf 1 l Eis und Wasser gegeben. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator über Kaliumhydroxid getrocknet. Nach Umkristallisation aus Äthanol resultierten 12,0 g (50%) **23**, Smp. 164° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +56,4^\circ$ ($c = 1,00$, DMSO). – IR.: 1720, 1665 (C=O, Amid), 1665, 1295, 1285, 850 (ONO_2), 1596 (NNO_2 ?). – $^1\text{H-NMR}$: s. Tabelle 1. – $^{13}\text{C-NMR}$: s. Tabelle 2.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_{14}$ (480,26) Ber. C 27,51 H 2,52 N 23,33% Gef. C 27,61 H 2,50 N 23,27%

4.2. 2-Äthyl-5-(N-nitrocarboxamido)-1-(2',3',5'-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (**24**). Aus **17** resultierten 33% **24**, Smp. $126\text{--}127^\circ$ (Zers.; 2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = +44,9^\circ$ ($c = 1,00$, DMSO). – IR.: 1722, 1675 (C=O, Amid), 1675, 1300, 849 (ONO_2), 1600 (NNO_2 ?). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, DMSO- d_6): 1,29 (ca. t, $J = 7$, CH_3CH_2); 2,94 (ca. qa, CH_3CH_2); 4,64 ($d \times d \times d$, $J_{4',5'} = 2,0$, $J_{3',4'} \approx J_{4',5'} \approx 7$, $\text{H}-\text{C}(4')$); 4,90 ($d \times d$, $J_{5',5''} = 12,0$, $\text{H}''-\text{C}(5')$); 6,24 ($d \times d$, $\text{H}'-\text{C}(5')$); 6,12 ($d \times d$, $J_{2',3'} = 7,0$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,43 ($d \times d$, $J_{1',2'} = 5,0$, $\text{H}-\text{C}(2')$); 6,58 (d, $\text{H}-\text{C}(1')$); 8,47 und 8,81 (br., 2 HN).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_{14}$ (494,29) Ber. C 29,16 H 2,85 N 22,67% Gef. C 29,14 H 2,88 N 22,62%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. C. Wyss & U. Fischer, *Helv.* **61**, 3149 (1978).
- [2] M. P. Schweizer & R. K. Robins, *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* **5**, 329 (1973); R. H. Sarma, C. H. Lee, F. E. Evans, N. Yathindra & M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7337 (1974); S. Uesugi & M. Ikehara, *ibid.* **99**, 3250 (1977); *idem*, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 3040 (1978).
- [3] R. G. Fargher & F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **115**, 217 (1919).
- [4] R. N. Castle, *U.S. Pat.* 3,244,715; *Chem. Abstr.* **64**, 19632g (1966).
- [5] H. Vorbrüggen & K. Krolkiewicz, *Angew. Chem.* **87**, 417 (1975).
- [6] G. Simchen & W. Kober, *Synthesis* **7**, 259 (1976).
- [7] M. Remin & D. Shugar, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **48**, 636 (1972).
- [8] M. Sundaralingam, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **255**, 3 (1975).
- [9] R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan & B. Paul, *Can. J. Chem.* **50**, 773 (1972).
- [10] H.-D. Lüdemann, E. Westhof & O. Röder, *Eur. J. Biochem.* **49**, 143 (1974); H.-D. Lüdemann, O. Röder, E. Westhof, E. Goldammer & A. Müller, *Biophys. Struct. Mech.* **1**, 121 (1975); H. Plach, E. Westhof, H.-D. Lüdemann & R. Mengel, *Eur. J. Biochem.* **80**, 295 (1977).
- [11] G. Germain, P. Main & M. Woolfson, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **27**, 368 (1971).
- [12] C. Altona & M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8205 (1972); *idem*, *ibid.* **95**, 2333 (1973).
- [13] W. Klyne & V. Prelog, *Experientia* **16**, 521 (1960).
- [14] E. F. Recondo & H. Rinderknecht, *Helv.* **42**, 1171 (1959).