

Synthese des ersten 1,2,4-Triazin-C-Nukleosids und dessen Umwandlung in neue Pyridin-C-Nukleoside durch "inverse" [4 + 2]-Cycloaddition

Marianne Richter und Gunther Seitz^{*)}*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-35032 Marburg/Lahn

Eingegangen am 14. Juli 1994

Die anomeren, zur C-Nukleosid-Synthese geeigneten C-Glycosyl-Precursoren **6** und **7** - ausgestattet mit einer Imidoester-Gruppe - wurden hergestellt. Sie werden als Heterodienophile in der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf eingesetzt zur Gewinnung der *O*-benzylgeschützten 5-(β - und 5-(α -D-Ribofuranosyl)-1,2,4-triazine **9** und **10**, Derivate einer neuen Klasse von C-Nukleosiden. Nach hydrogenolytischer Entfernung der Schutzgruppen mit H_2 /Pd/C erhält man das bisher unbekannte C-Nukleosid **11**. Das Aglykon von **9** enthält ein durch elektronenziehende Substituenten aktiviertes Diazadiensystem, das mit einer Reihe elektronenreicher Dienophile wie Ketenacetalen, Enolethern oder Enaminen "inverse" [4 + 2]-Cycloadditionsreaktionen eingeht. Nach N_2 -Eliminierung gewinnt man die *O*-benzylgeschützten 2-(β -D-ribofuranosyl)-pyridine **13**, **15**, **17**, **19** und **21**. Entfernung der Benzylschutzgruppen vom Zuckerbaustein der Nukleoside **13**, **15** und **17** führt zu den neuen 2-(β -D-ribofuranosyl)pyridinen **22-24**. Setzt man das *O*-benzoylgeschützte Thioimidoesterderivat **25** als Dienophil ein, erhält man mit dem Tetrazin **8** neben Benzoesäure das 5-(Furan-2-yl)-1,2,4-triazin **28** als einziges Reaktionsprodukt.

Synthesis of the First 1,2,4-Triazine C-Nucleoside and its Transformation to Novel Pyridine C-Nucleosides by "Inverse" [4 + 2]-Cycloaddition Reactions

The anomeric C-glycosyl precursors **6** and **7**, appropriate for C-nucleoside synthesis and functionalized by an imidate group, were prepared. They were utilized as heterodienophiles in a *Diels-Alder* reaction with inverse electron demand to yield the *O*-benzyl protected 5-(β - and 5-(α -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazines **9** and **10**, derivatives of a new class of C-nucleosides. **9** could be deprotected by hydrogenolysis with Pd/C as catalyst to furnish the hitherto unknown C-nucleoside **11**. The aglycon of **9** contains a diazadiene system, activated by electron withdrawing substituents, which reacts with various electron rich dienophiles like ketene acetals, enol ethers or enamines in an inverse [4 + 2]-cycloaddition reaction. After N_2 -elimination the *O*-benzyl protected 2-(β -D-ribofuranosyl)-pyridines **13**, **15**, **17**, **19**, and **21** are formed. Removal of the protecting benzyl groups from the glycon moiety of **13**, **15**, and **17** leads to the novel 2-(β -D-ribofuranosyl)pyridines **22-24**. Using the *O*-benzoyl protected thioimide **25** as dienophile the reaction with the tetrazine **8** yields the 5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazine **28** as sole product besides benzoic acid.

C-Nukleoside¹⁻⁵⁾ zeigen vielfältige pharmakologische Wirkungen und haben deswegen in den letzten Jahren weltweit breites Interesse als synthetische Zielmoleküle gefunden, insbesondere als potentielle antivirale und cytostatische Wirkstoffe. Ihr Vorteil ist, daß das anomere C-Atom keinen Acetalcharakter mehr hat und die "C-glykosidische" Bindung wesentlich stabiler ist als echte glycosidische Bindungen. Bisher unbekannt sind C-Nukleoside mit funktionalisiertem 1,2,4-Triazinring als heterocyclischem Aglykon.

Wir berichten hier über die Synthese des ersten 5-(β -D-Ribofuranosyl)-1,2,4-triazins und dessen Reaktivität in der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf⁶⁾.

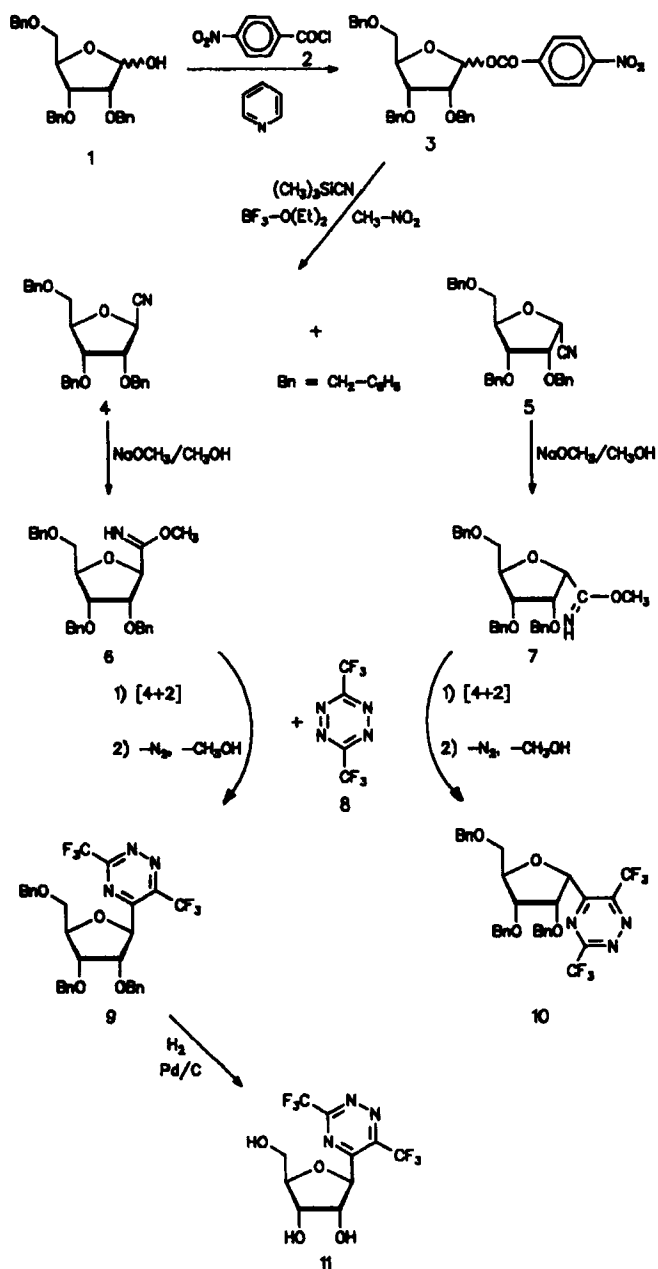
Als Edukte dienten die *O*-benzylgeschützten Nitrile **4** und **5**, die nach einer modifizierten Vorschrift von *de las Heras* aus *O*-benzylgeschützter Ribose **1** über den *p*-Nitrobenzoesäureester **3** mit Trimethylsilylcyanid/ BF_3 als glatt trennbares Diastereomergemisch gut zugänglich sind⁷⁾. Nach *sc* Trennung an Kieselgel kann man die Nitrile **4** bzw. **5** unter Anwendung des Reaktionsprinzips von *Riley* und *Mitarb.*⁸⁾ mit etwa 70% Ausb. in die Imidoester **6** bzw. **7** überführen. Imidoester besitzen eine donorsubstituierte C=N-Doppelbindung mit ausgeprägten dienophilen Eigenschaften^{9,10)}. Mit dem hochreaktiven 1,2,4,5-Tetrazin **8**¹¹⁾ als Diazadien können **6** und **7** mit jeweils etwa 60proz. Ausb. in die *O*-benzylgeschützten Triazin-C-Nukleoside **9** und **10** umgewandelt werden.

^{*)} Herrn Prof. Dr. F.C. Czygan mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Hydrogenolytische Entfernung der Benzylschutzgruppen von **9** mit Palladiumkohle als Katalysator liefert mit etwa 52% Ausb. das erste C-Nukleosid mit einem 1,2,4-Triazin als Aglykon. Bisher sind u.W. nur Triazin-C-Nukleoside beschrieben, die 1,3,5-Triazine⁸⁾ oder 1,2,4-Triazindione¹²⁾ als Basenanaloge enthalten.

Das so mit brauchbaren Ausb. zugängliche, an den Sauerstoff-Funktionen benzylgeschützte Nukleosid **9** bot die Chance, das Aglykon mit seinem aktivierten Diazadiensystem durch Umsetzungen mit geeigneten, elektronenreichen Dienophilen vielseitig zu variieren. Unter Anwendung des Reaktionsprinzips der "inversen" [4 + 2]-Cycloaddition⁶⁾ wäre damit ein neuer Syntheseweg zu bisher kaum untersuchten Pyridin-C-Nukleosiden eröffnet, der die kürzlich publizierten Studien zur Synthese von 3-(D-Ribofuranosyl)pyridin-⁴⁾ und Nicotinamid-C-Nukleosiden⁵⁾ um eine attraktive Variante bereichert.

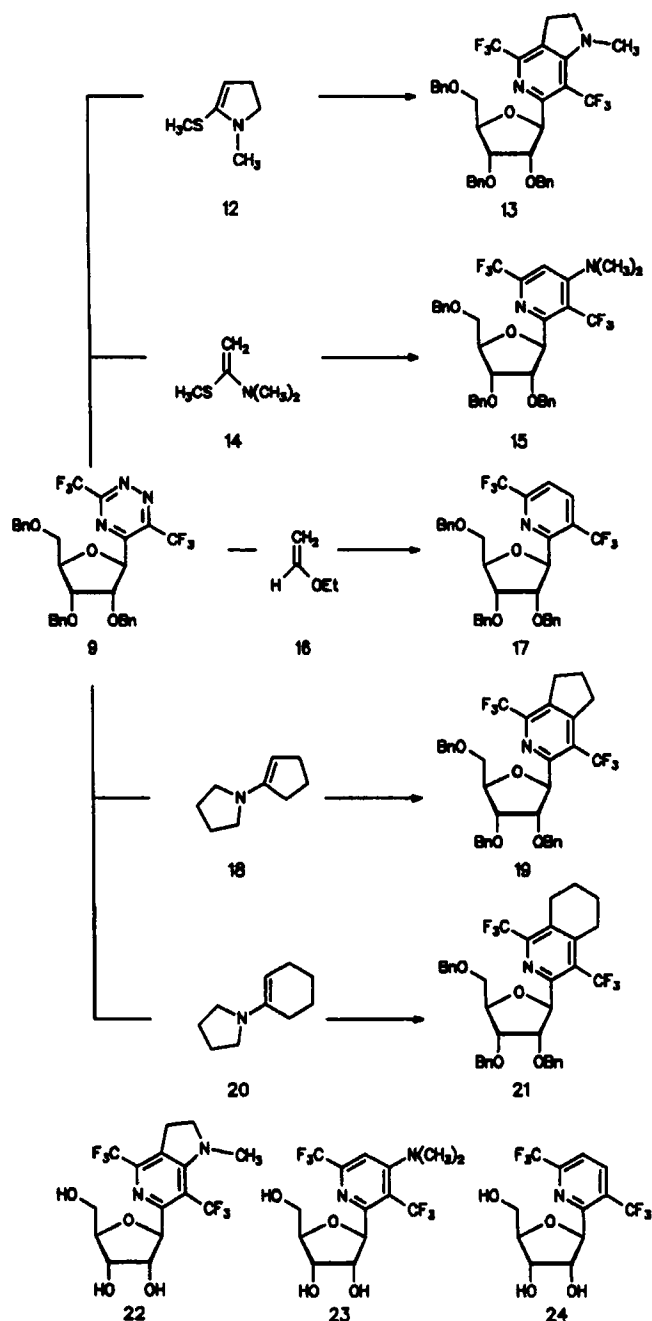
In der Tat reagieren die Keten-*N,S*-Acetale¹³⁾ **12** und **14** schon bei Raumtemp. Die nach [4 + 2]-Cycloaddition und N_2 -Eliminierung zu erwartenden Dihydropyridine sind erwartungsgemäß nicht isolierbar. Sie eliminieren spontan Methylmercaptan unter Bildung der aromatisierten Produkte **13** und **15**, die mit Ausb. > 75% isolierbar sind. Analysen der spektrometrischen Daten von **12** unter Einbeziehung eines in $CDCl_3$ registrierten COLOC-Spektrums¹⁴⁾ belegen, daß die [4 + 2]-Cycloaddition des Keten-*N,S*-Acetals **12** an das Triazin **9** regioselektiv verläuft unter Bildung eines Pyr-



Formelschema 1

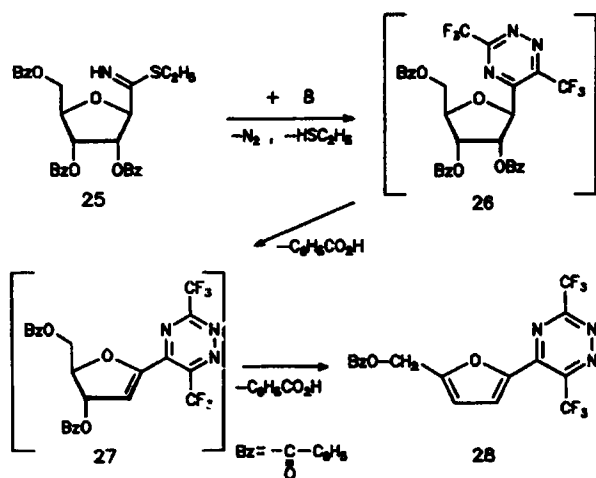
olidino[3.2-*c*]- und nicht eines Pyrrolidino[2.3-*c*]pyridins. Unter ähnlich milden Bedingungen reagieren der Enolether **16** sowie die Enamine **18** und **20**. Als Reaktionsprodukte erhält man die interessant funktionalisierten Pyridin-*C*-Nukleoside **17** (72%), **19** (28%) und **21** (32%), die nach *sc* Reinigung als zähflüssige Öle oder Sirupe analysenrein erhältlich sind. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen von den in ausreichenden Mengen verfügbaren Verbindungen **13**, **15** und **17** führte mit sehr guten Ausb. zu den kristallinen Nukleosiden **22-24**.

Versuche, das *C*-Nukleosid **11** auch aus dem literaturbekannten, benzoylgeschützten Thioimidoester **25**¹⁵⁾ möglicherweise in noch besseren Ausb. zu gewinnen, führten überraschenderweise nicht zum Ziel. Nach mehrstündiger



Formelschema 2

Reaktion von **25** mit dem Tetrazin **8** in siedendem Chloroform erhält man nämlich nicht das *C*-Nukleosid **26**, sondern ein gelbes, spontan kristallisierendes Produkt der Konstitution **28**. Die "inverse" [4 + 2]-Cycloaddition der Thioimidoester-Funktion¹⁶⁾ von **25** an das in **8** *s-cis*-fixierte Diaziadiensystem erfolgt offenbar recht glatt. Nach Stickstoff- und Ethylmercaptaneliminierung muß das Triazin-*C*-Nukleosid **26** auch entstanden sein. Dies erweist sich unter den angewendeten Reaktionsbedingungen aber als instabil und geht die für benzoylgeschützte Ribosederivate häufiger beobachtete^{17,18)}, im Sinne eines E1cB-Mechanismus erfolgende zweifache Elimination von Benzoesäure ein. Über **27**



Formelschema 3

als Zwischenprodukt erhält man das Furanderivat **28** in 63% Ausbeute.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung, der Solvay, Fluor und Derivate GmbH, der Degussa AG, der Hoechst AG und der Bayer AG für großzügige Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

HPLC: Anlage der Fa. Merck-Hitachi.- Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop Hm-Lux.- IR: Geräte 257 und 398 der Fa. Perkin Elmer.- NMR: Geräte T60 und XL100 der Fa. Varian sowie INM-FX 100 und GX400 der Fa. Jeol. Chem. Verschiebungen in ppm, δ -Skala. Interner Standard: Tetramethylsilan (^1H) oder das deuterierte Lösungsmittel (^{13}C). Abkürzungen: td = zu Triplett aufgespaltenes Dublett ($J_1 < J_d$), dt = zu Dubletts aufgespaltenes Triplett ($J_d < J_1$), at und aq: Signale erscheinen als Triplett bzw. Quadruplett, obwohl die Kopplungskonstanten zwischen den zwei bzw. drei Kopplungspartnern geringfügig unterschiedlich sind; SG: Schutzgruppe.- MS: Gerät Vacuum Generators 7070 (70 eV).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl- β - und α -D-ribofuranosylcyanid (**4**) und (**5**)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift von *de las Heras* und Mitarbeitern⁷⁾, für die hier beschriebenen größeren Ansätze modifiziert:

Eine Lösung aus 7.2 g (12.9 mmol) 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl-*p*-nitrobenzoesäureester **3**, 7.2 ml Trimethylsilylcyanid und 15 ml trockenem Nitromethan werden mit 15 Tropfen Bortrifluorid-Etherat versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird NMR-spektroskopisch überprüft. Die für die Ester charakteristischen Signale bei $\delta = 6.4$ (s, β -1'-H) und $\delta = 6.5$ (d, α -1'-H) müssen verschwinden. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. trennt man sc an Kieselgel (Säule 45 x 7 cm, Fließmittel: Toluol/Diethylether 20:1) auf. Zunächst wird die β -Verbindung **4** eluiert: Ausb. 1.8 g (34%) klares Öl. 2. Fraktion: α -Verbindung **5**: Ausb. 1.9 g (34%) klares Öl.

2,5-Anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-imidoallonsäuremethylester (**6**)

Zu einer Lösung aus 2.14 g (5 mmol) 2',3',5'-Tri-*O*-benzyl- β -D-ribofuranosyl-cyanid (**4**) und 12 ml trockenem Methanol gibt man tropfenweise die i.Vak. eingeeingte Lösung aus 270 mg (11.7 mmol) Natrium und Methanol. Es fällt spontan ein Niederschlag aus, der nach etwa 1/2 h wieder in Lösung geht. Man läßt 3 h bei Raumtemp. und unter Feuchtigkeitsaus-

schluß rühren, dann verdünnt man mit 20 ml trockenem Methanol und gibt alle 15 min 1 Spatelspitze (zuvor 24 h bei 120°C getrockneten) stark sauren Kationenaustauscher hinzu, bis die Lösung neutral reagiert. Man filtriert den Ionenaustauscher ab, engt das Filtrat i.Vak. ein, versetzt mit 5 ml trockenem Diethylether und filtriert nochmals. Das i.Vak. eingeeingte Filtrat wird an der Ölpumpe 12 h getrocknet und ist dann analysenrein. Ausb. 1.62 g (70%), klarer Sirup, instabil.- IR (Film): $\tilde{\nu} = 3280$; 3080; 3060; 3015; 3000; 2940; 2920; 2860; 1670; 1605; 1585; 1495; 1455; 1365; 1330; 1290; 1260; 1210; 1130; 1100; 1030; 970; 905; 820; 740; 705 cm^{-1} .- ^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 7.35$ (m, 15 H, SG), 4.75-4.0 (m, 12 H, Allonsäureprotonen und SG), 3.8 (s, 3H, OCH_3).- $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (461.56) Ber. C 72.86 H 6.77 N 3.03 Gef. C 72.75 H 6.50 N 2.88. Auf die Ermittlung weiterer analytischer Daten wurde wegen der Instabilität von **6** verzichtet.

2,5-Anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-imidoallonsäuremethylester (**7**)

Die Darstellung erfolgt analog zu dem Imidoallonsäuremethylester aus (2',3',5'-Tri-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosyl)-cyanid (**5**). Ein 0.87 mmolarer Ansatz liefert 336 mg (84%) als klaren Sirup.- IR (Film): $\tilde{\nu} = 3300$; 3080; 3060; 3020; 2905; 2860; 1670; 1605; 1585; 1495; 1450; 1365; 1285; 1210; 1160; 1090; 1055; 1030; 945; 880; 810; 740; 700 cm^{-1} .- ^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 7.25$ (m, 15 H, SG), 4.67-3.6 (m, 12 H, Altronsäureprotonen und SG), 3.8 (s, 3H, OCH_3).- $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (461.56) Ber. C 72.86 H 6.77 N 3.03 Gef. C 72.70 H 6.74 N 2.82.- Aufgrund der hohen Instabilität wurde auf die Ermittlung weiterer analytischer Daten verzichtet.

5-(2',3',5'-Tri-*O*-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**9**)

1.62 g (83.5 mmol) 2,5-Anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-imidoallonsäuremethylester (**6**) werden in 10 ml trockenem Benzol gelöst, mit einer Spatelspitze Na_2SO_4 versetzt und zum Sieden erhitzt. Man tropft während 0.5 h eine Lösung aus 1 g (4.6 mmol) 3,6-Bis(trifluormethyl)-tetrazin (**8**) und 3 ml Benzol zu. Nach beendeter Zugabe wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten und Abtrennen des Lösungsmittels trennt man sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 3 cm, Petroether/Diethylether 1:1). Man erhält ein gelbes Öl, das nach einigen Tagen kristallisiert. Ausb. 1.37 g (63%), gelber Feststoff, Schmp. 62.5°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3085$; 3060; 3015; 2920; 2860; 1605; 1585; 1530; 1495; 1450; 1430; 1400; 1385; 1360; 1340; 1320; 1310; 1235; 1200; 1180; 1165; 1150; 1125; 1100; 1085; 1070; 1040; 1025; 1005; 990; 960; 945; 925; 910; 870; 800; 780; 765; 735; 725; 700; 655; 605 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 252 (3.56), 376 nm (2.64).- $\alpha_D = -28.0^\circ\text{C}$ ($c = 0.9$ in Ethylacetat).- ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.37$ -7.11 (m, 15 H, SG), 5.37 (dq, H-1', $^3J_{1',2'} = 5.4$ Hz, $^5J_{\text{H,F}} = 0.95$ Hz), 4.67 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.01$ Hz), 4.66 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.01$ Hz), 4.60 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.01$ Hz), 4.52 (t, H-2', $^3J_{2',1'} = ^3J_{2',1'} = 5.4$ Hz), 4.42 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.01$ Hz), 4.40 (aq, 4'-H, $^3J_{4',5'} = ^3J_{4',5'} = 4.11$ Hz, $^3J_{4',3'} = 4.42$ Hz), 4.35 (s, 2H, SG), 4.16 (t, H-3', $^3J_{3',4'} = ^3J_{3',2'} = 4.7$ Hz), 3.53 (d, 5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5'} = 10.42$ Hz, $^3J_{5',4'} = 4.11$ Hz), 3.47 (d, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 10.42$ Hz, $^2J_{5'',4'} = 4.11$ Hz).- ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 159.8$ (C-5), 157.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 38.72$ Hz), 150.5 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 36.41$ Hz), 137.5, 137.4, 137.0 (3 ipso-C-Atome, SG), 128.5-127.5 (15 CH, SG), 120.5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 276.5$ Hz), 118.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 276.5$ Hz), 83.4 (CH), 80.6 (CH), 78.5 (q, C-1', $^4J_{\text{C,F}} = 1.57$ Hz), 77.4 (CH), 73.4 (CH_2), 72.8 (CH_2), 72.5 (CH_2), 69.5 (CH_2).- MS (70 eV): m/z (%): 619 (2, M^{++}), 528 (9, $\text{M}^{++} - 91$).- $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$ (619.57) Ber. C 60.10 H 4.39 N 6.78 Gef. C 60.18 H 4.44 N 6.65.

5-(2',3',5'-Tri-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**10**)

336 mg (0.73 mmol) 2,5-Anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-imidoallonsäuremethylester (**7**) werden in 3 ml trockenem Toluol gelöst, mit 360 mg (1.7

mmol) 3,6-Bis(trifluormethyl)-tetrazin (**8**) versetzt und 45 h bei Raumtemp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend der β -Verbindung **9**. Ausb. 267 mg (60%) hellgelbes Öl.- IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3190; 3060; 3030; 2920; 2860; 1605; 1590; 1535; 1500; 1455; 1430; 1390; 1365; 1320; 1210; 1185; 1150; 1070; 1030; 920; 850; 770; 745; 705 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 220 (3.45), 253 (3.58), 371 nm (2.68).- α_D = -1° (c = in Ethylacetat).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.37-7.15 (m, 13 H, SG), 7.0-6.86 (m, 2H, SG), 5.69 (qd, H-1', $^3J_{1',2'} = 6.32$ Hz, $^5J_{\text{H,F}} = 0.95$ Hz), 4.71 (td, 4'-H, $^3J_{4',5'} = ^3J_{4',5''} = 3.16$ Hz, $^3J_{4',3'} = 5.69$ Hz), 4.61 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 11.35$ Hz), 4.58 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.01$ Hz), 4.50 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.01$ Hz), 4.49 (H-2', überdeckt), 4.47 (s, 2H, SG), 4.22 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 11.68$ Hz), 4.09 (at, 3'-H, $^3J_{3',4'} = 5.69$ Hz, $^3J_{3',2'} = 5.07$ Hz), 3.76 (dd, H-5'', A-Teil, $^2J_{5'',5'} = 11.06$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 3.16$ Hz), 3.56 (dd, H-5'', B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 11.05$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 3.16$ Hz).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 161.7 (C-5), 157.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 37.96$ Hz), 149.4 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 36.4$ Hz), 137.9, 137.2, 136.6 (3 ipso-C-Atome, SG), 128.48-127.65 (15 CH, SG), 120.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 276.5$ Hz), 119.2 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 276.5$ Hz), 82.4 (CH), 79.5 (CH), 78.23 (C-1'), 78.18 (CH), 73.6 (CH_2), 73.5 (CH_3), 72.5 (CH_2), 69.2 (CH_2).- MS (70 eV): m/z (%) = 619 (4, M^{++}), 528 (14, M^+ - 91).- $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$ (619.57) Ber. C 60.10 H 4.39 N 6.78 Gef. C 60.15 H 4.66 N 6.63.

5-(β -D-Ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**11**)

194 mg (0.31 mmol) 5-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**9**) werden in 10 ml Ethylacetat gelöst, mit 110 mg Pd/C (10% Pd) versetzt und 5 h unter H_2 gerührt. Man filtriert den Katalysator ab und engt i.Vak. ein. Der Rückstand wird sc an Kieselgel gereinigt (Säule 18 cm x 2 cm, Fließmittel Diethylether). Ausb. 56 mg (52%) schmutzig-gelber Feststoff. Schmp. 104°C .- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400; 2960; 2920; 1530; 1430; 1390; 1315; 1220; 1185; 1145; 1075; 1050; 1040; 800; 770; 730; 710 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 228 nm (3.50).- α_D = -15.5° (c = 0.5 in Ethylacetat).- $^1\text{H-NMR}$ (D_6O Aceton): δ = 5.35 (q, H-1', $^5J_{\text{H,F}} = 1.58$ Hz), 4.59 (t, 2'-H, $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz), 4.38 (at, 3'-H, $^3J_{3',4'} = 6.32$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5$ Hz), 4.14 (ddd, 4'-H, $^3J_{4',3'} = 6.32$ Hz, $^3J_{4',5'} = 3.48$ Hz, $^3J_{4',5''} = 3.79$ Hz, 3.82 (dd, 5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5''} = 12$ Hz, $^3J_{5',4'} = 3.48$ Hz), 3.69 (dd, H-5'', B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 12$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 4.11$ Hz).- OH-Protonen wurden nicht registriert, wohl aber teilweise deren Kopplungen (H-2', H-3').- $^{13}\text{C-NMR}$ (D_6O Aceton): δ = 162.5 (C-5), 159.5 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 38$ Hz), 150.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 36.4$ Hz), 122.0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 274.97$ Hz), 120.35 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 275.74$ Hz), 86.33 (CH), 81.96 (q, C-1', $^4J_{\text{C,F}} = 2.32$ Hz), 76.9 (CH), 72.2 (CH), 62.49 (CH_2).- MS (70 eV): m/z (%) = 349 (6, M^{++}), 247 (100).- $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$ (349.19) Ber. 349.0497 Gef. 349.0465 (MS).

1-Methyl-6-(2',3',5'-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-4,7-bis(trifluormethyl)-pyrrolidino[3,2-c]pyridin (**13**)

410 mg (0.66 mmol) 5-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**9**) werden in 5 ml trockenem Benzol gelöst. Im Argongegenstrom gibt man 210 mg (1.6 mmol) 1-Methyl-2-methylthio-2-pyrrolin (**12**) zu und läßt 2 h bei Raumtemp. rühren. Nach Abtrennen des Lösungsmittels trennt man sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 3 cm, Fließmittel Petrolether/Diethylether 1:1) auf. Die Substanz läßt sich analysenrein gewinnen durch eine 2. sc-Trennung an Kieselgel (Säule 40 cm x 3 cm, Fließmittel Toluol/Diethylether 20:1). Ausb. 367 mg (78%) klares, unter UV-Licht stark fluoreszierendes Öl, das nach 3 Wochen kristallisiert. Schmp. $56-57^\circ\text{C}$.- IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3090; 3060; 3015; 2920; 2860; 1615; 1540; 1515; 1500; 1470; 1455; 1435; 1395; 1360; 1345; 1320; 1250; 1200; 1185; 1100; 1030; 915; 870; 825; 745; 700 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 229 (3.95), 275 (4.03), 323 nm (3.61).- α_D = -48.3° (c = 2 in Ethylacetat).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.33-7.14 (m, 15 H, SG), 5.33 (q, H-1', $^5J_{\text{H,F}} = 1.9$ Hz), 4.63 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12$ Hz), 4.62 (H-2', überdeckt), 4.59 (s, 2H, SG), 4.52 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12$ Hz), 4.45

(s, 2H, SG), 4.35 (ddd, 4'-H, $^3J_{4',3'} = 6.32$ Hz, $^3J_{4',5'} = 4.42$ Hz, $^3J_{4',5''} = 4.95$ Hz), 4.23 (dd, 3'-H, $^3J_{3',4'} = 6.23$ Hz, $^3J_{3',2'} = 5.06$ Hz), 3.67 (td, A-Teil, 1H-2, $^2J_{2,2'} = 18.64$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.14$ Hz), 3.61 (dd, 5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5''} = 10.74$ Hz, $^3J_{5',4'} = 4.3$ Hz), 3.58 (dd, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 10.74$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 5.05$ Hz), 3.53 (td, 1 2-H, B-Teil, $^2J_{2,2'} = 18.95$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.16$ Hz), 3.09 (qt, 2H, 3-H, $^3J_{3,2} = 9.16$ Hz, $^5J_{\text{H,F}} = 1.9$ Hz), 2.94 (q, 3H, CH_3 , $^6J_{\text{H,F}} = 1.84$ Hz).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 158.24 (C-7a), 157.76 (C-6), 141.0 (q, C-4, $^2J_{\text{C,F}} = 34.86$ Hz), 138.59, 138.36, 138.07 (3 ipso-C-Atome, SG), 128.29-127.20 (15 CH, SG), 126.16 (C-3a), 124.18 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 276.62$ Hz), 121.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 274.97$ Hz), 105.83 (q, C-7, $^2J_{\text{C,F}} = 34.08$ Hz), 82.0 (q, C-1', $^4J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz), 81.34 (C-4'), 80.43 (C-2'), 78.37 (C-3'), 73.03 (CH_2 , SG), 72.30 (CH_2 , SG), 72.25 (CH_2 , SG), 70.47 (C-5'), 56.73 (C-2), 38.28 (q, CH_3 , $^5J_{\text{C,F}} = 6.2$ Hz), 24.65 (q, C-3, $^4J_{\text{C,F}} = 1.55$ Hz).- *Die Zuordnung der C-Atome erfolgte über ein COLOC-Spektrum¹⁴⁾.- MS (70 eV): m/z (%) = 672 (1, M^{++}), 299 (100).- $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ (672.66) Ber. C 64.28 H 5.09 N 4.16 Gef. C 64.49 H 5.35 N 4.18.

4-Dimethylamino-2-(2',3',5'-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (**15**)

400 mg (0.64 mmol) 5-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**9**) werden in 5 ml trockenem Benzol gelöst und mit einer Lösung aus 200 mg (1.7 mmol) 1-Dimethylamino-1-methylmercapto-ethen (**14**) und 1.5 ml Benzol tropfenweise versetzt, so daß nach den jeweiligen Zugaben die Gasentwicklung abklingen kann. Anschließend läßt man 19 h rühren, entfernt das Lösungsmittel i.Vak. und reinigt den Rückstand durch Filtration über eine Kieselgelsäule (40 cm x 3 cm, Fließmittel Toluol/Diethylether 20:1).- Ausb. 327 mg (77%) klares, unter UV-Licht fluoreszierendes Öl.- IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3080; 3060; 3020; 2910; 2860; 1600; 1535; 1510; 1495; 1450; 1420; 1360; 1320; 1285; 1250; 1190; 1140; 1035; 910; 855; 740; 700 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (3.62), 229 (3.94), 276 (4.1), 314 nm (3.59).- α_D = -23° (c = 2.3 in Ethylacetat).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.33-7.15 (m, 16 H, SG und 5-H), 5.4 (s, 1'-H), 4.62 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz), 4.55 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12$ Hz), 4.54 (s, 2H, SG), 4.51 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.32$ Hz), 4.47 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{\text{H,H}} = 12.32$ Hz), 4.42-4.33 (m, 3H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 3.61 (dd, 5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5''} = 10.43$ Hz, $^3J_{5',4'} = 4.1$ Hz), 3.62 (dd, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 10.43$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 5.69$ Hz), 2.95 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 161.26, 157.75 (C-2 und C-4), 148.44 (q, C-6, $^2J_{\text{C,F}} = 34.08$ Hz), 138.49, 138.09, 137.91 (3 ipso-C-Atome, SG), 124.05 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 274.97$ Hz), 121.16 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 274.97$ Hz), 113.38 (q, C-3, $^2J_{\text{C,F}} = 31.76$ Hz), 107.43 (q, C-5, $^3J_{\text{C,F}} = 2.32$ Hz), 81.92 (q, C-1', $^4J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz), 81.30 (CH), 81.11 (CH), 78.88 (CH), 73.13 (CH_2), 72.35 (CH_2), 72.11 (CH_2), 70.78 (CH_2), 43.19, 43.17 (2 CH_3).- MS (70 eV): m/z (%) = 641 (0.6, M^{++} - 19), 569 (40, M^{++} - 91).- $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ (660.66) Ber. C 63.63 H 5.16 N 4.24 Gef. C 63.80 H 5.37 N 4.23.

2-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (**17**)

420 mg (0.68 mmol) 5-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**9**) werden zusammen mit 2 ml Ethylvinylether (**16**) in 7 ml trockenem Toluol 3 h zum Sieden erhitzt. Die Apparatur ist während des Erhitzens durch ein Quecksilberventil verschlossen. Nach Abtrennen des Lösungsmittels wird der Rückstand sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 3 cm, Fließmittel Petrolether/Diethylether 1:1) aufgetrennt. Das Produkt wird erst durch eine zweite sc Trennung an Kieselgel (Säule 40 cm x 3 cm, Fließmittel Toluol/Diethylether 20:1) analysenrein erhalten. Ausb. 300 mg (72%) klares Öl.- IR (Film): ν = 3100; 3070; 3040; 2930; 2860; 1605; 1590; 1500; 1460; 1415; 1350; 1320; 1255; 1195; 1150; 1130; 1040; 915; 860; 760; 745; 705 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 219 (3.33), 228 (3.59), 259 nm (3.37).- α_D = -60.8° (c = 0.8 in Ethylacetat).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.09 (d, 4-H, $^3J_{4,5} = 8.21$ Hz), 7.64 (d, 5-H,

$^3J_{5,4} = 8.21$ Hz), 7.35-7.18 (m, 15 H, SG), 5.50 (qd, 1'-H, $^3J_{1',2'} = 4.43$ Hz, $^5J_{H,F} = 0.95$ Hz), 4.65-4.40 (m, 8H, SG und 2 Riboseprotonen), 4.29 (t, 1H, $^3J_{H,H} = 5.11$ Hz), 3.62 (dd, 5'-H, $^2J_{5',5''} = 10.76$ Hz, $^3J_{5',4'} = 4.74$ Hz), 3.59 (dd, 5''-H, $^2J_{5'',5'} = 10.74$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 5.37$ Hz).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 157.73$ (C-2), 150.33 (q, C-6, $^2J_{C,F} = 35.63$ Hz), 138.19, 137.77, 137.7 (3 ipso-C-Atome, SG), 136.0 (q, C-4, $^3J_{C,F} = 5.47$ Hz), 128.4-127.4 (C-3 und 15 CH, SG), 122.78 (q, $^1J_{C,F} = 274.97$ Hz), 120.71 (q, $^1J_{C,F} = 267.24$ Hz), 119.36 (C-5, $^3J_{C,F} = 2.32$ Hz), 82.03 (CH), 80.83 (CH), 79.9 (q, C-1', $^4J_{C,F} = 2.32$ Hz), 78.33 (CH), 73.25 (CH_2), 72.35 (CH_2), 72.26 (CH_2), 70.38 (CH_2).- MS (70 eV): m/z (%) = 617 (0.3, M^{+}), 526 (24, $\text{M}^{+} - 91$).- $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{NO}_4$ (617.59) Ber. C 64.18 H 4.73 N 2.27 Gef. C 64.04 H 5.00 N 2.43.

3-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5H-2-pyridin (19)

Zu einer Lösung aus 400 mg (0.64 mmol) 5-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (9) und 5 ml trockenem Dichlormethan werden 180 mg (1.37 mmol) 1-Pyrrolidino-cyclopenten (18), gelöst in 2 ml CH_2Cl_2 , getropft. Man läßt 24 h bei Raumtemp. rühren, entfernt das Lösungsmittel i.Vak. und trennt sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 3 cm, Fließmittel Toluol/Diethylether 20:1) auf.- Ausb. 118 mg (28%) klarer Sirup.- IR (Film): $\nu = 3090$; 3060; 3030; 2920; 2860; 1590; 1495; 1455; 1440; 1430; 1420; 1370; 1300; 1265; 1210; 1180; 1160; 1140; 1110; 1030; 950; 925; 915; 740; 700 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (3.29), 230 (3.73), 267 nm (3.4).- $\alpha_D = -53.3^\circ$ (c = 1 in Ethylacetat).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.35$ -7.22 (m, 15 H, SG), 5.48 (qd, 1'-H, $^3J_{1',2'} = 4.42$ Hz, $^5J_{H,F} = 1.58$ Hz), 4.64 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{H,H} = 12$ Hz), 4.58 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{H,H} = 12$ Hz), 4.55 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{H,H} = 12$ Hz), 4.52 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{H,H} = 12$ Hz), 4.51 (2'-H, überdeckt), 4.47 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{H,H} = 12.32$ Hz), 4.45 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{H,H} = 12.32$ Hz), 4.39 (aq, 4'-H, $^3J_{4',3'} = ^3J_{4',5'} = 5.07$ Hz, $^3J_{4',5''} = 5.37$ Hz), 4.29 (at, 3'-H, $^3J_{3',4'} = 5.07$ Hz, $^3J_{3',2'} = 5.37$ Hz), 3.61 (5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5''} = 10.74$ Hz, $^3J_{5',4'} = 4.42$ Hz), 3.57 (dd, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 10.74$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 5.37$ Hz), 3.15 (qt, 2H, 5-H, $^3J_{5,6} = 7.6$ Hz, $^5J_{H,F} = 2.52$ Hz), 3.08 (t, 2H, 7-H, $^3J_{7,6} = 7.3$ Hz), 2.15 (m, 2H, 8-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 156.76$ (q, C-3, $^3J_{C,F} = 1.55$ Hz), 154.5 (C-4a), 144.79 (q, C-1, $^2J_{C,F} = 34.86$ Hz), 139.15 (C-7a), 138.36, 138.06, 137.98 (3 ipso-C-Atome, SG), 128.34-127.38 (15 CH, SG), 125.01 (q, C-4, $^2J_{C,F} = 31.75$ Hz), 123.95 (q, $^1J_{C,F} = 275.74$ Hz), 121.52 (q, $^1J_{C,F} = 275.74$ Hz), 81.83 (CH), 80.84 (CH), 80.39 (q, C-1', $^4J_{C,F} = 3.1$ Hz), 78.55 (CH), 73.22 (CH_2), 72.33 (CH_2), 72.31 (CH_2), 70.53 (CH_2), 33.12 (q, CH_2 , $^4J_{C,F} = 3.1$ Hz), 29.86 (CH_2), 24.4 (C-6).- MS (70 eV): m/z (%) = 638 (0.7, $\text{M}^{+} - 19$), 566 (21, $\text{M}^{+} - 91$).- $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{NO}_4$ (657.66) Ber. C 65.74 H 5.06 N 2.13 Gef. C 65.89 H 5.33 N 2.21.

5,6,7,8-Tetrahydro-3-(2',3',5'-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-1,4-bis(trifluormethyl)-isochinolin (21)

Zu einer Lösung aus 300 mg (0.48 mmol) 5-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (9) und 4 ml Dichlormethan werden 146 mg (0.97 mmol) 1-Pyrrolidinocyclohexen (20) getropft. Nach eintägigem Rühren trennt man das Lösungsmittel i.Vak. ab und reinigt das Rohprodukt sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 3 cm, Fließmittel Toluol/Diethylether 20:1).- Ausb. 100 mg (32%) klares Öl.- IR (Film): $\nu = 3090$; 3060; 3015; 2940; 2860; 1610; 1590; 1565; 1500; 1455; 1435; 1415; 1360; 1330; 1260; 1205; 1200; 1175; 1165; 1130; 1030; 980; 920; 875; 850; 825; 745; 705 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 207 (3.37), 228 (3.74), 268 nm (3.35).- $\alpha_D = -46.5^\circ$ (c = 0.9 in Ethylacetat).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.39$ -7.15 (m, 15 H, SG), 5.50 (qd, 1'-H, $^3J_{1',2'} = 4.74$ Hz, $^5J_{H,F} = 1.58$ Hz), 4.64 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{H,H} = 12.01$ Hz), 4.60 (at, 2'-H, $^3J_{2',1'} = 4.74$ Hz, $^3J_{2',3'} = 5.37$ Hz), 4.59 (d, 1H, SG, A-Teil, $^2J_{H,H} = 6.32$ Hz), 4.56 (d, 1H, SG, B-Teil, $^2J_{H,H} = 6.32$ Hz), 4.54 (d, 1H, SG, B-Teil,

$^2J_{H,H} = 12$ Hz), 4.45 (s, 2H, SG), 4.38 (q, 4'-H, $^3J_{4',5'} = ^3J_{4',5''} = ^3J_{4',3'} = 5.05$ Hz), 4.25 (at, 3'-H, $^3J_{3',4'} = 5.05$ Hz, $^3J_{3',2'} = 5.37$ Hz), 3.58 (dd, 5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5''} = 10.41$ Hz, $^3J_{5',4'} = 4.74$ Hz), 3.55 (dd, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 10.41$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 5.05$ Hz), 2.94-2.91 (m, 4H, 5-H und 8-H), 1.75 (m, 4H, 6-H und 7-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 152.53$, 150.0 (C-3 und C-4a), 146.93 (q, C-1, $^2J_{C,F} = 32.5$ Hz), 138.35, 138.13, 138.02 (3 ipso-C-Atome, SG), 132.6 (C-8a), 128.33-127.37 (15 CH, SG), 126.7 (q, C-4, $^2J_{C,F} = 31.21$ Hz), 124.2 (q, $^1J_{C,F} = 277.29$ Hz), 121.83 (q, $^1J_{C,F} = 277.28$ Hz), 81.77 (CH), 81.1 (q, C-1', $^4J_{C,F} = 3.8$ Hz), 80.48 (CH), 78.45 (CH), 73.19 (CH_2), 72.42 (CH_2), 72.28 (CH_2), 70.47 (CH_2), 27.54 (q, CH_2 , $^4J_{C,F} = 4.65$ Hz), 24.45 (q, CH_2 , $^4J_{C,F} = 3.1$ Hz), 21.3 (CH_2), 20.8 (CH_2).- MS (70 eV): m/z (%) = 671 (0.4, M^{+}), 580 (36, $\text{M}^{+} - 91$).- $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{NO}_4$ (671.69) Ber. C 66.16 H 5.25 N 2.09 Gef. C 66.37 H 5.27 N 2.13.

1-Methyl-6-(β -D-ribofuranosyl)-4,7-bis(trifluormethyl)-pyrrolidino[3,2-c]-pyridin (22)

Man löst 221 mg (0.33 mmol) 1-Methyl-6-(2',3',5'-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-4,7-bis(trifluormethyl)-pyrrolidino[3,2-c]pyridin (13) in 10 ml Ethylacetat, versetzt mit 0.3 ml Eisessig und dann mit 100 mg Pd/C (10% Pd). Man rührt 2 h unter H_2 kräftig, filtert den Katalysator ab und engt i.Vak. ein. Der Rückstand wird sc an Kieselgel (Säule 18 cm x 2 cm, Fließmittel Diethylether) aufgetrennt. Ausb. 67 mg (51%) farblose, unter UV-Licht fluoreszierende Nadeln. Schmp. 199-200°C (Nitromethan).- IR (KBr): $\nu = 3450$; 2980; 2930; 2890; 1735; 1620; 1580; 1515; 1480; 1430; 1390; 1370; 1345; 1320; 1255; 1220; 1180; 1150; 1100; 1050; 1025; 1000; 985; 965; 940; 915; 890; 880; 785; 765; 740; 720; 710 cm^{-1} .- UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 215 (3.72), 226 (4.04), 278 (4.06), 323 nm (3.65).- $\alpha_D = -43^\circ$ (c = 0.6 in Methanol).- $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 5.15$ (q, 1'-H, $^5J_{H,F} = 1.89$ Hz), 4.36-4.29 (m, 2H, 3'-H, 2'-H), 4.07 (ddd, 4'-H, $^3J_{4',3'} = 6$ Hz, $^3J_{4',5'} = 2.84$ Hz, $^3J_{4',5''} = 3.84$ Hz), 3.85 (dd, 5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5''} = 11.69$ Hz, $^3J_{5',4'} = 2.84$ Hz), 3.82 (t, 2H, 2'-H, $^3J_{2,3} = 8.84$ Hz), 3.69 (dd, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 11.69$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 3.47$ Hz), 3.21 (qt, 2H, 3-H, $^3J_{3,2} = 8.53$ Hz, $^5J_{H,F} = 1.9$ Hz), 3.06 (q, 3H, CH_3 , $^6J_{H,F} = 3.16$ Hz).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 160.85$, 159.78 (C-6 und C-7a), 142.0 (q, C-4, $^2J_{C,F} = 34.9$ Hz), 128.60 (C-3a), 125.7 (q, $^1J_{C,F} = 272.65$ Hz), 123.38 (q, $^1J_{C,F} = 274.19$ Hz), 105.62 (q, C-7, $^2J_{C,F} = 32.2$ Hz), 85.74 (CH), 84.20 (q, C-1', $^4J_{C,F} = 3.87$ Hz), 78.3 (CH), 73.03 (CH), 63.58 (CH_2), 57.9 (CH_2), 38.76 (q, CH_3 , $^5J_{C,F} = 6.2$ Hz), 25.6 (CH_2).- MS (70 eV): m/z (%) = 402 (6, M^{+}), 299 (100).- $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ (402.30) Ber. C 44.78 H 4.01 N 6.96 Gef. C 44.54 H 4.28 N 6.86.

4-Dimethylamino-2-(β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (23)

278 mg (0.42 mmol) 4-Dimethylamino-2-(2',3',5'-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (15) werden in 10 ml trockenem THF gelöst, mit 1 ml Eisessig und dann mit 100 mg Pd/C (10%) versetzt. Man läßt 1 h unter H_2 kräftig rühren, filtert den Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel i.Vak. Der kristalline Rückstand wird aus wenig Nitromethan umkristallisiert. Ausb. 140 mg (86%) farblose Nadeln, Schmp. 154.5°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3320$; 2940; 1610; 1535; 1470; 1450; 1430; 1390; 1360; 1325; 1290; 1265; 1200; 1180; 1165; 1140; 1100; 1070; 1050; 1030; 990; 945; 895; 855; 775; 755; 715; 670; 630 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 215 (3.63), 229 (3.86), 277 (4.08), 312 nm (sh, 3.6).- $\alpha_D = -43.3^\circ$ (c = 1.3 in THF).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 7.31$ (s, 5-H), 5.15 (q, H-1', $^5J_{H,F} = 1.9$ Hz), 4.41 (s, 2H), 4.31 (bs, 1H), 4.26 (bs, 1H), 4.17 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 8.53$ Hz), 4.09 (mc, 4'-H, $^3J_{4',5'} = 2.84$ Hz), 3.78 (dd, 5'-H, A-Teil, $^2J_{5',5''} = 12$ Hz, $^3J_{5',4'} = 2.84$ Hz), 3.61 (d, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 12$ Hz), 3.15 (s, 3H, CH_3), 3.14 (s, 3H, CH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 164.17$, 158.91 (C-4 und C-2), 148.66 (q, C-6, $^2J_{C,F} = 34.06$ Hz), 125.25 (q, $^1J_{C,F} = 273.41$ Hz), 122.33 (q, $^1J_{C,F} = 274.2$ Hz), 112.6 (q, C-3, $^2J_{C,F} = 30$ Hz), 108.65 (q, C-5, $^3J_{C,F} = 3.1$ Hz), 86.69 (CH),

83.4 (q, C-1', $^4J_{C,F} = 3.1$ Hz), 78.46 (CH), 73.51 (CH), 63.51 (CH₂), 43.62 (CH₃), 43.60 (CH₃).- MS (70 eV): m/z (%) = 390 (3, M⁺), 287 (100).- C₁₄H₁₆F₆N₂O₄ (390.20) Ber. C 43.09 H 4.13 N 7.18 Gef. C 43.57 H 4.36 N 7.10 Ber. 390.1014 Gef. 390.09643 (MS).

2-(β-D-Ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (24)

250 mg (0.4 mmol) 2-(2',3',5'-Tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (17) werden in 10 ml THF gelöst, mit 1 ml Eisessig und anschließend mit 100 mg Pd/C (10%) versetzt. Man läßt unter H₂ 1 h kräftig rühren. Nach Abtrennen des Katalysators und des Lösungsmittels i.Vak. erhält man einen amorphen Rückstand, der aus Nitromethan kristallisiert wird. Ausb. 118 mg (92%) gelblicher Feststoff. Schmp. 128°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3390; 3090; 2930; 1730; 1470; 1415; 1375; 1350; 1320; 1290; 1270; 1250; 1195; 1165; 1130; 1095; 1080; 1040; 985; 935; 885; 865; 790; 745; 720; 695; 635; 515$ cm⁻¹.- UV (CH₃CN): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 227 nm (3.49).- $\alpha_D = -47^\circ$ (c = 0.6 in THF).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): $\delta = 8.53$ (d, 4-H, $^3J_{4,5} = 8.21$ Hz), 8.08 (d, 5-H, $^3J_{5,4} = 8.22$ Hz), 5.30 (d, 1'-H, $^3J_{1',2'} = 3.16$ Hz), 4.50, 4.40 (mc, 2'-H, 3'-H), 4.12 (aq, 4'-H, $^3J_{4',3'} = 4.73$ Hz, $^3J_{4',5'} = ^3J_{4',5''} = 2.48$ Hz), 3.78 (dd, 5''-H, A-Teil, $^2J_{5'',5'} = 11.69$ Hz, $^3J_{5',4'} = 3.48$ Hz), 3.66 (dd, 5''-H, B-Teil, $^2J_{5'',5'} = 11.69$ Hz, $^3J_{5'',4'} = 3.47$ Hz).- ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): $\delta = 160.3$ (C-2), 150.9 (q, C-6, $^2J_{C,F} = 35.63$ Hz), 138.25 (q, C-4, $^3J_{C,F} = 5.42$ Hz), 128.42 (q, C-3, $^2J_{C,F} = 33.31$ Hz), 124.04 (q, $^1J_{C,F} = 274.19$ Hz), 121.92 (q, $^1J_{C,F} = 274.19$ Hz), 121.1 (q, C-5, $^3J_{C,F} = 2.32$ Hz), 86.66 (CH), 82.09 (CH), 77.73 (CH), 73.1 (CH), 63.27 (CH₂).- MS (70 eV): m/z (%) = 347 (2, M⁺), 258 (100).- C₁₂H₁₁F₆NO₄ (347.22) Ber. 347.0592 Gef. 347.05873 (MS).

5-(5'-Benzoyloxymethylenfuran-2'-yl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (28)

580 mg (1 mmol) (2',3',5'-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-ethylthioformimid (25-Hydrochlorid¹⁵) werden in 15 ml getrocknetem Diethylether suspendiert und mit 103 mg (1 mmol) getrocknetem Triethylamin versetzt. Man läßt 5 min rühren und filtriert den Niederschlag ab. Das Filtrat wird i.Vak. eingedunstet. Man erhält den Thioimidsäureester 25 als klaren Sirup, welcher sofort weiter umgesetzt wird. Ausb. 335 mg (63%, 0.63 mmol). Das gesamte Rohprodukt wird in 5 ml trockenem Chloroform gelöst, mit 440 mg (2 mmol) 3,6-Bis(trifluormethyl)-tetrazin (8) versetzt und das Gemisch 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. filtriert man den Rückstand durch eine Kieselgelsäule (40 cm x 3 cm, Fließmittel Dichlormethan). Man erhält einen gelben Feststoff. Ausb. 160 mg (61%, bezogen auf Ethylthioformimid), gelbe Nadeln. Schmp. 98-99.5°C (n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3110; 1720; 1595; 1580; 1520; 1510; 1480; 1455; 1435; 1395; 1385; 1310; 1260; 1250; 1220; 1200; 1160; 1145; 1115; 1065; 1030; 1020; 1000; 970; 950; 850; 810; 760; 715$ cm⁻¹.- UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 229 (3.39), 345 nm (4.22).- ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 8.06$ (mc, 2H, SG, o-Protonen), 7.85 (d, 1H, Furan, $^3J_{H,H} =$

3.79 Hz), 7.59 (mc, 1H, SG, p-Proton), 7.46 (mc, 2H, SG, m-Proton), 6.83 (d, 1H, Furan, $^3J_{H,H} = 3.79$ Hz), 5.47 (s, 2H, CH₂).- ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 165.9$ (Carbonyl-C), 158.2 (C-5), 147.4 (q, $^2J_{C,F} = 37.94$ Hz), 146.2, 145.4 (C-2' und C-4'), 144.0 (q, $^2J_{C,F} = 37.95$ Hz), 133.6 (CH, p), 129.8 (2 CH, o), 129.2 (ipso-C-Atom), 128.6 (2 CH, m), 124.3 (CH, C-3' oder C-4'), 120.7 (q, $^1J_{C,F} = 274.74$ Hz), 119.1 (q, $^1J_{C,F} = 276.51$ Hz), 114.0 (CH, C-3' oder C-4'), 58.2 (CH₂).- MS, m/z (%): 417 (3, M⁺), 105 (100).- C₁₇H₉N₃O₃ (417.27) Ber. C 48.93 H 2.17 N 10.07 Gef. C 48.73 H 2.47 N 10.08.

Literatur

- 1 M.H.D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545-8599 und dort zit. Lit.
- 2 L.J.S. Knutsen, *Nucleosides and Nucleotides* **1992**, 11, 961-983.
- 3 G.D. Daves, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 201-206.
- 4 J.A. Piccirilli, T. Krauch, L.J. MacPherson, S.A. Benner, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 397-406 und dort zit. Lit.
- 5 K.W. Pankiewicz, J. Zeidler, L.A. Ciszewski, J.E. Bell, B.M. Goldstein, H.N. Jayaram, K.A. Watanabe, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1855-1859.
- 6 Zur erstmaligen Anwendung dieses Reaktionsprinzips auf die Synthese von C-Nukleosiden s. G. Seitz, M. Richter, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, 327, 365-370; neueste Zusammenfassung: D.L. Boger, S.M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, Inc., New York, **1987**.
- 7 F.G. de las Heras, P. Fernandez-Resa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 903-907.
- 8 T.A. Riley, W.J. Hennen, N.K. Dalley, B.E. Wilson, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1709-1714 sowie **1987**, 24, 955-964.
- 9 P. Roffey, J.P. Verge, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 497-502.
- 10 G. Seitz, H. Waßmuth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, 323, 89-91 und dort zit. Lit.
- 11 a) M.G. Barlow, R. Haszeldine, J.A. Pickett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 378-380; b) A. Meier, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6855-6858; c) F. Thalhammer, U. Wallfahner, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6851-6854; d) T. Hierstetter, B. Tischler, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8019-8022.
- 12 M. Bobek, J. Farkas, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1969**, 34, 1690-1695.
- 13 B. Burg, W. Dittmar, H. Reim, A. Steigel, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2897-2900.
- 14 M. Richter, Dissertation, Universität Marburg **1992**.
- 15 T. Vanek, I. Farkas, J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, 44, 1334-1338; *Chem. Abstr.* **1979**, 91, 91906t.
- 16 D.L. Boger, J.S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4511-4514.
- 17 Vgl. z.B. H.P. Albrecht, D.B. Repke, J.G. Moffat, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1836-1840.
- 18 Vgl. z.B. B.I. Maeba, K. Iwata, F. Usami, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2998-3002.

[Ph272]