

Synthese neuer Pyridin-C-nukleoside der 2,3-Didesoxyribose durch „inverse“ [4+2]-Cycloaddition

Synthesis of Novel Pyridine-C-nucleosides of 2,3-Dideoxyribose by „Inverse“ [4+2]-Cycloaddition

Gunther Seitz*, Johanna Siegl

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, D-35032 Marburg/Lahn

Z. Naturforsch. **52b**, 851–858 (1997); eingegangen am 22. April 1997

Pyridine-C-nucleosides, „Inverse“ [4+2] Cycloadditions, 1,2,4-Triazine-C-nucleosides, 2',3'-Dideoxy- β -D-ribofuranosyl-pyridines

The anomeric imido esters **5** and **6**, appropriate precursors for C-nucleoside synthesis, were prepared and utilized as heterodienophiles in a *Diels-Alder* reaction with inverse electron demand to yield the novel, protected 1.2.4-triazine C-nucleosides **8** and **9**. They could be deprotected by treatment with 70% trifluoroacetic acid to furnish the free C-nucleosides **10** and **11**. The triazine „aglycon“ of **8** contains an electron deficient diazadiene system, highly activated to react with various electron rich dienophiles such as enamines, enol ethers and several cyclic ketene acetals in an „inverse“ [4+2]-cycloaddition reaction. The Diels-Alder adducts spontaneously eliminate N₂ and after follow-up reactions the O-TBDPS protected pyridine-C-nucleosides **13**, **15**, **17**, **19**, **21** and **23** are formed. Removal of the protecting group by treatment with CF₃CO₂H/H₂O leads to the corresponding 2',3'-dideoxy- β -D-ribofuranosyl-pyridines.

Einleitung

Als synthetische Variationen natürlich vorkommender N-Nukleoside sind C-Nukleoside attraktive Zielmoleküle, weil sie als Nukleosidanaloga antivirale und/oder cytostatische Wirkung vermuten lassen [1–4]. Daher werden sie zur Zeit weltweit intensiv erforscht sowie pharmakologisch untersucht. Da die C-glykosidische Bindung zwischen dem heterocyclischen Aglykon und dem jeweiligen Zucker keinen Acetalcharakter mehr aufweist, sind C-Glykoside wesentlich hydrolysestabiler, auch gegenüber Enzymkatalyse [2].

Insbesondere Pyridin-C-Nukleoside [z. B. 5–14] fanden in den letzten Jahren breites Interesse als potentielle Antimetabolite, als Bausteine synthetischer RNA- und DNA-Stränge oder von synthetischen Oligonucleotiden zur Variation und Optimierung der Bindungseigenschaften an doppelsträngige DNA und möglicherweise als Komponenten eines erweiterten genetischen „Alphabets“.

Zur erfolgreichen Synthese einer Reihe pharmakologisch interessanter Pyridin-C-Nukleoside

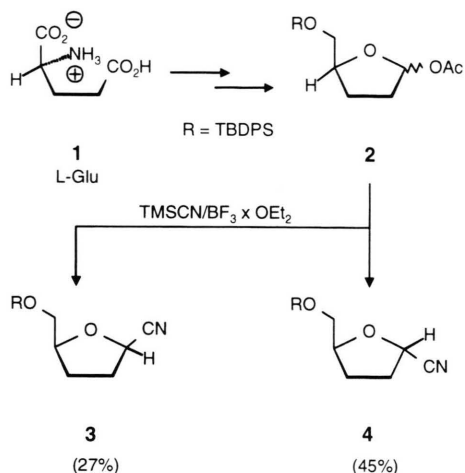
diente bevorzugt die Umsetzung eines metallierten Pyridins mit einem geschützten Zuckerderivat (siehe z.B. [2,3,10]), andere Autoren benutzten die Radikal-Kupplungsreaktion nach Barton [7] mit breitem Anwendungsbereich.

Ergebnisse und Diskussion

Wir haben die Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf als attraktives Syntheseprinzip für neue, am Heterocyclus variabel funktionalisierte Pyridin-C-Nukleoside benutzt. Analog den als Arzneimittel zur Bekämpfung von HIV-Viren angewandten Zidovudin (AZT), Didanosin (ddI) und Zalcitabin (ddC) [15], wichtige HIV-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren, diente uns 2,3-Dideoxyribose [16] als Zuckerkomponente, die mit unterschiedlich substituierten Pyridinen als Aglyka über eine C-C-Bindung verknüpft werden sollte.

Als besonders geeignetes Edukt zur Synthese der gewünschten Pyridin-C-nukleoside erschien uns das bisher unbekannte 1,2,4-Triazin-C-nukleosid **8**: 1) Es ist aus preiswerter L-Glutaminsäure nach der Reaktionsfolge $1 \Rightarrow 2 \Rightarrow 3 \Rightarrow 5 \Rightarrow 8$ in brauchbarer Ausbeute im g-Maßstab enantiome-

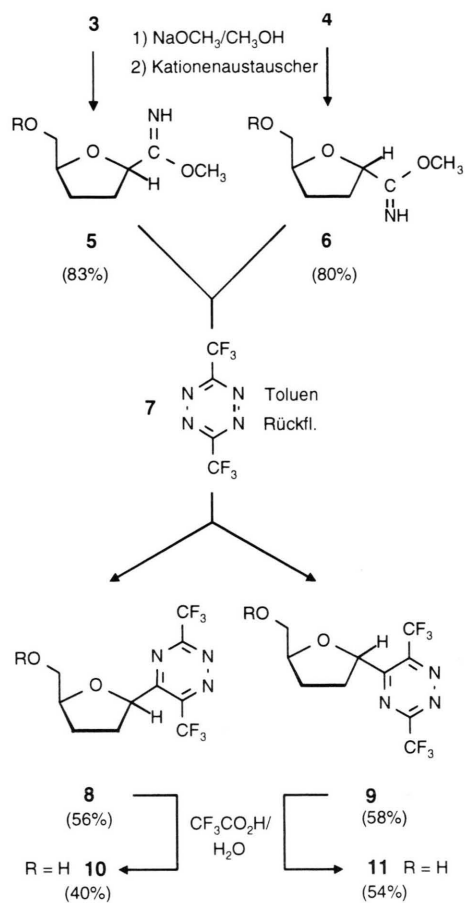
* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. G. Seitz.



renrein zugänglich; 2) es verfügt über ein elektronenarmes *s-cis*-fixiertes Diazadiensystem, das ausreichend reaktiv sein sollte für Umsetzungen mit elektronenreichen Dienophilen; das resultierende Diels-Alder-Addukt sollte anschließend durch Cycloreversion N₂ abspalten und nach Folgereaktionen die angestrebten Pyridin-C-nukleoside liefern; 3) die TBDPS-Schutzgruppe sollte durch Hydrolyse mit CF₃CO₂H/H₂O leicht zu entfernen sein.

Der entscheidende Syntheseschritt ist, daß aus L-Glu über das Acetalacetat 2 und nachfolgender Umsetzung mit TMSCN/BF₃ · OEt₂ das chromatographisch leicht trennbare Epimerengemisch 3 und 4 in brauchbarer Ausbeute zugänglich ist [17]. Obwohl die Stereoselektivität dieses Syntheseschritts nur mäßig ist (3 : 4 = 1.0 : 1.7), eröffnet sie immerhin einen Zugang sowohl zur β - wie zur α -Serie der als Zielmoleküle angestrebten Pyridin-C-nukleoside.

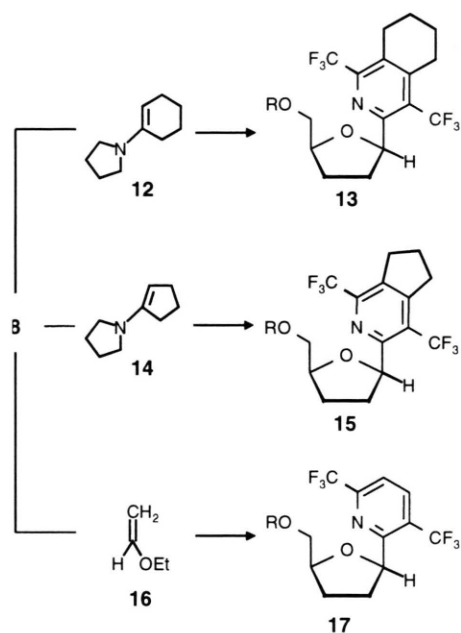
Unter Anwendung des Reaktionsprinzips von Riley und Mitarb. [18] lassen sich die Nitrile 3 und 4 mit etwa 80% Ausbeute in die bisher unbekannten Imidoester 5 und 6 überführen. Imidoester verfügen bekanntlich über eine elektronenreiche C=N-Doppelbindung, ausreichend reaktiv, um mit dem Diazadiensystem des 3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazines (7) eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf einzugehen [19]. Nach Erhitzen von 5 bzw. 6 mit 7 in Toluol gewinnt man die bisher unbekannten O-TBDPS-geschützten Triazin-C-nukleoside 8 bzw. 9 in fast 60% Ausbeute.



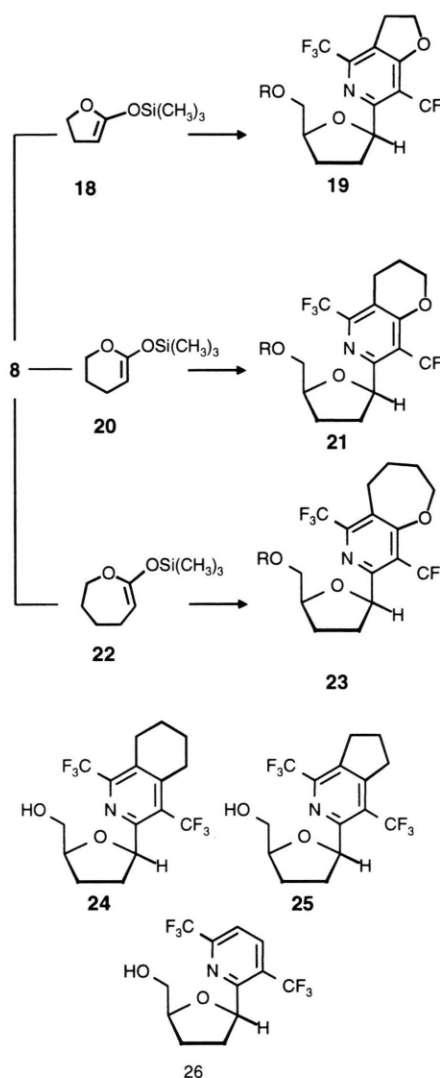
Die Struktur des neuen β -C-Nukleosids 8 ergibt sich einmal mit der Synthese aus dem β -Nitril 3, dessen Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse belegt werden konnte [17]. Auf der anderen Seite bestätigen ¹H-NMR-NOE-Experimente an 8, daß während der Reaktionsfolge 3 $\Rightarrow$ 5 $\Rightarrow$ 8 keine Konfigurationsumkehr an C-1' stattgefunden hat. Man beobachtet NOE-Korrelationen zwischen 1'-H – 4'-H, 2' β -H – 3' β -H und 3' α -H – 4'-H, die nur mit einer β -Konfiguration am „anomenen“ C-Atom des Nukleosids 8 in Einklang gebracht werden können. Die Entfernung der *tert*-Butyldiphenylsiloxy-Schutzgruppe gelang überraschenderweise *nicht* nach der gängigen Methode mit *n*-Bu₄NF/THF; stattdessen wurde 70-proz. wäßrige Trifluoressigsäure angewendet [20]. Man erhält die „freien“ Triazin-C-nukleoside 10 bzw. 11 in 40–50% Ausbeute.

Mit dem an der Sauerstoff-Funktion TBDPS-geschützten β -konfigurierten Triazin-C-nukleosid 8

hatten wir nun einen Precursor zur Synthese einer Reihe neuer Pyridin-C-nukleoside mit Didesoxyribose als Zuckerkomponente in Händen.



Die „inverse“ Diels-Alder-Reaktion von **8** mit dem elektronenreichen Enamin **12** verläuft in siedendem Toluol erfolgreich. Nach [4+2]-Cycloaddition, N_2 -Abspaltung und nachfolgender spontaner Pyrrolidineliminierung erhält man das cyclohexananiellierte Pyridin-C-nukleosid **13** mit fast 70% Ausbeute als farblose, ölige Flüssigkeit. Das Enamin **14** verhält sich analog, reagiert aber schon unter milderen Bedingungen in siedendem Dichlormethan. Dabei isoliert man das C-Nukleosid **15** mit substituiertem Dihydro-pyridin als Aglykon in 65% Ausbeute. Die Umsetzung von **8** mit dem Enolether **16** erfolgt in siedendem Toluol. Auch hier ist das nach N_2 -Abspaltung zu erwartende Dihydropyridin nicht isolierbar; spontane Ethanol-Eliminierung führt unter Aromatisierung zur Bildung des Pyridinderivates **17** in 73% Ausbeute. Die Cycloaddition der Ketenacetale **18**, **19** und **22** [21] an das Diazadiensystem von **8** verläuft in siedendem Toluol regioselektiv unter ausschließlicher Bildung der C-Nukleoside **19**, **21** und **23** mit heterocyclisch anelliertem Pyridin als Aglykon in Ausbeuten zwischen 30–60%. Analyse der NMR-Daten von **21** unter Einbeziehung eines in $CDCl_3$ registrierten COLOC-Spektrums belegen mit ei-



ner nur für Konstitution **21** typischen CH-longe range-Kopplung zwischen C-5 und den Protonen an C-4 die Bildung eines Pyrano[3.2-c]- und nicht eines Pyrano[2.3-c]pyridins. Wir nehmen an, daß die „inverse“ [4+2]-Cycloaddition der Ketenacetale **18** und **22** mit gleicher Regioselektivität verläuft unter Bildung der Furano- bzw. Oxepino[3.2-c]pyridine **19** bzw. **23**.

Mit Hilfe der sauer katalysierten Hydrolyse in 70-proz. wäßriger Trifluoressigsäure [20] ließ sich die TBDPS-Schutzgruppe von den in ausreichenden Mengen verfügbaren Pyridin-C-nukleosiden **13**, **15** und **17** glatt entfernen; die teils kristallinen

„freien“ Nukleoside **24–26** konnten in über 70% Ausbeute isoliert werden.

Experimentelles

Allgemeine Methoden s. [22].

(2*R*,5*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl]tetrahydrofuran-2-imidocarbonsäuremethylester (**5**): Zu einer Lösung von 0.26 g (11.3 mmol) metallischem Natrium in 15 ml trockenem Methanol tropft man eine Lösung von 2.0 g (5.5 mmol) **3** [17] in 10 ml trockenem Methanol. Man läßt 5 h bei R.T. unter Rühren reagieren und verdünnt mit 15 ml trockenem Methanol. Dann gibt man spatelweise alle 15 min stark sauren Kationenaustauscher hinzu (zuvor 24 h bei 120 °C getrocknet), bis die Lösung neutral reagiert. Man filtriert den Ionenaustauscher ab, engt das Filtrat im Vakuum ein, nimmt den Rückstand mit 10 ml trockenem Ether auf und filtriert nochmals. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der zurückbleibende gelbe Sirup, 1.8 g (85%), 12 h bei 10⁻¹ Torr an der Ölpumpe getrocknet.

Wegen der Instabilität des Imidoesters **5** wurde zur Identifizierung und analytischen Charakterisierung nur ein ¹H-NMR-Spektrum registriert. – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.1 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.7–2.3 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.5–3.9 (m, 2H, 5-H), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 4.0–4.4 (m, 2H, 1-H, 4-H), 7.2–7.5 (m, 6H, Phenyl-H), 7.5–7.8 (m, 4H, Phenyl-H).

(2*S*,5*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl]tetrahydrofuran-2-imidocarbonsäuremethylester (**6**): Analog zur Vorschrift für **5** erhält man aus 2.0 g (5.5 mmol) **4** [17] und 0.26 g (11.3 mmol) Na in 15 ml Methanol 1.7 g (80%) eines gelben Sirups. – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.1 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.7–2.2 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.5–3.8 (m, 2H, 5-H), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 4.1–4.4 (m, 2H, 1-H, 4-H), 7.2–7.6 (m, 6H, Phenyl-H), 7.6–7.8 (m, 4H, Phenyl-H).

5-(5'-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl)-2',3'-didesoxy-β-*D*-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**8**): Zur siedenden Lösung von 1.50 g (3.70 mmol) **5** in 20 ml trockenem Toluol tropft man innerhalb von 10 min eine Lösung von 0.80 g (3.70 mmol) **7** in 15 ml trockenem Toluol und erhitzt anschließend 4 h unter Rückfluß. Nach Erkalten und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Sirup säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Säule 20 cm x 2 cm, Petrolether/Ether 17:1). Man erhält 1.1 g (56%) eines klaren gelben Sirups, der sich als analysenrein erweist. – IR (Film): ν = 2960 cm⁻¹, 2930, 2890, 1535, 1460, 1190, 1095. – UV (MeOH):

λ_{max}(lg ε) = 365 nm (2.06), 259 (3.24), 226 (3.29). – [α]_D²⁰ = -7.4° (c = 1.0, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.99–2.26, 2.39–2.49 (2m, 4H, 2'-H, 3'-H), 3.80 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 10.7 Hz, ³J_{4',5'a} = 5.6 Hz), 3.86 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 10.7 Hz, ³J_{4',5'b} = 5.4 Hz), 4.34–4.39 (m, 1H, 4'-H), 5.40–5.43 (m, 1H, 1'-H), 7.29–7.44 (m, 6H, Phenyl-H), 7.61–7.64 (m, 4H, Phenyl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.20 (C(CH₃)₃), 26.76 (C(CH₃)₃), 28.00 (C-2'), 31.74 (C-3'), 65.74 (C-5'), 76.89 (q, C-1', ⁴J_{C,F} = 3.1 Hz), 82.76 (C-4'), 117.12 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.5 Hz), 122.62 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.5 Hz), 127.59, 129.69, 133.44, 135.58 (C-Phenyl), 149.26 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 37.2 Hz), 158.28 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 37.2 Hz), 163.37 (C-5). – MS (70 eV, 70 °C): m/z (%) = 556 (3, [M⁺]), 499 (18, [M⁺-57]), 201 (100).

C₂₆H₂₇F₆N₃O₂Si (555.60)

Ber. C 56.21 H 4.90 N 7.56%,

Gef. C 56.22 H 4.88 N 7.40%.

5-(5'-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl)-2',3'-didesoxy-α-*D*-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**9**): Analog der Vorschrift für **8** erhält man aus 1.50 g (3.70 mmol) **6** und 0.80 g (3.70 mmol) **7** 1.20 g (58%) eines klaren, gelben Sirups. – IR (Film): ν = 2960 cm⁻¹, 2930, 2860, 1535, 1470, 1190, 1170, 1145, 1115. – UV (MeOH): λ_{max}(lg ε) = 365 nm (1.97), 259 (3.28), 226 (2.89). – [α]_D²⁰ = +4.9° (c = 1.0, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.10–2.25, 2.52–2.61 (2m, 4H, 2'-H, 3'-H), 3.72 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 10.9 Hz, ³J_{4',5'a} = 3.9 Hz), 3.83 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 10.9 Hz, ³J_{4',5'b} = 4.0 Hz), 4.53–4.57 (m, 1H, 4'-H), 5.50–5.54 (m, 1H, 1'-H), 7.36–7.44 (m, 6H, Phenyl-H), 7.68–7.72 (m, 4H, Phenyl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.06 (C(CH₃)₃), 27.63 (C(CH₃)₃), 28.22 (C-2'), 33.27 (C-3'), 66.76 (C-5'), 77.32 (C-1'), 83.13 (C-4'), 119.88 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.5 Hz), 121.53 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.5 Hz), 128.53, 130.57, 134.21, 136.44 (C-Phenyl), 149.75 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 37.9 Hz), 159.18 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 37.9 Hz), 165.03 (C-5). – MS (70 eV, 70 °C): m/z (%) = 556 (2, [M⁺]), 499 (29, [M⁺-57]), 201 (100).

C₂₆H₂₇F₆N₃O₂Si (555.60)

Ber. C 56.21 H 4.90 N 7.56%,

Gef. C 56.60 H 4.93 N 7.58%.

5-(2',3'-Didesoxy-β-*D*-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**10**): 500 mg (0.90 mmol) **8** werden in einer Lösung von 7 ml Trifluoressigsäure und 3 ml Wasser gelöst und die trübe Reak-

tionsmischung 2 h unter Rühren auf 50–60 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der gelbe, ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Säule 20 cm x 2 cm, Petrolether/Ether 1:2). Nach 2 h Trocknen im Vakuum bei ca. 0.1 Torr gewinnt man 110 mg (40%) gelbes Öl, das analysenrein ist. IR (Film): $\nu = 3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2950, 1540, 1440, 1370. – UV (CH₃CN): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 365\text{ nm}$ (2.53), 250 (3.37), 211 (3.45). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33^\circ$ (c = 0.1, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.07\text{--}2.22$, 2.55–2.65 (2m, 4H, 2'-H, 3'-H), 3.67 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 12.0 Hz, ³J_{4',5'a} = 3.9 Hz), 3.98 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 12.2 Hz, ³J_{4',5'b} = 2.9 Hz), 4.39–4.44 (m, 1H, 4'-H), 5.47–5.51 (m, 1H, 1'-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 26.72$ (C-2'), 34.16 (C-3'), 64.29 (C-5'), 76.80 (C-1'), 83.06 (C-4'), 119.01 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.9 Hz), 120.71 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.0 Hz), 149.17 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 35.9 Hz), 157.81 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 38.4 Hz), 164.79 (C-5). – MS (70 eV, 35 °C): m/z (%) = 317 (1, [M⁺]), 286 (100, [M⁺-31]).

C₁₀H₉F₆N₃O₂ (317.19)

Ber. C 37.87 H 2.86 N 13.25%,

Gef. C 37.95 H 3.09 N 13.01%.

5-(2',3'-Didesoxy- α -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin (**11**): Analog der Vorschrift für **10** erhält man aus 500 mg **9** 150 mg (54%) **11** als analysenreines gelbes Öl. IR (Film): $\nu = 3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$, 2940, 1730, 1540, 1430. – UV (CH₃CN): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 366\text{ nm}$ (2.50), 250 (3.36), 210 (3.49). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.0^\circ$ (c = 0.1, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.95\text{--}2.04$, 2.15–2.25 (2m, 4H, 2'-H, 3'-H), 2.51–2.60 (m, 1H, OH), 3.60 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 11.9 Hz, ³J_{4',5'a} = 5.1 Hz), 3.81 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 11.9 Hz, ³J_{4',5'b} = 3.1 Hz), 4.52–4.57 (m, 1H, 4'-H), 5.49–5.52 (m, 1H, 1'-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 27.96$ (C-2'), 32.60 (C-3'), 64.46 (C-5'), 76.34 (C-1'), 82.42 (C-4'), 119.04 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.6 Hz), 120.76 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.0 Hz), 149.91 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 36.0 Hz), 158.44 (q, C-3 oder C-6, ²J_{C,F} = 38.7 Hz), 163.97 (C-5). – MS (70 eV, 60 °C): m/z (%) = 317 (1, [M⁺]), 286 (100, [M⁺-31]).

C₁₀H₉F₆N₃O₂ (317.19)

Ber. C 37.87 H 2.86 N 13.25%,

Gef. C 37.85 H 2.95 N 12.85%.

5,6,7,8-Tetrahydro-3-(5'-O-tert-butylidiphenylsilyl-2',3'-didesoxy- β -D-ribofuranosyl)-1,4-bis(trifluormethyl)-isochinolin (**13**): Zur Lösung von 0.50 g (0.9 mmol) **8** in 40 ml trockenem Toluol

tröpft man eine Lösung von 270 mg (1.8 mmol) 1-Pyrrolidino-cyclohexen (**12**) in 5 ml trockenem Toluol und erhitzt das Reaktionsgemisch 12 h unter Rückfluß. Nach Erkalten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der sirupartige Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Säule 3 cm x 20 cm, Petrolether/Ether 7:1) aufgetrennt. Die erste Fraktion mit **13** wird anschließend nochmals chromatographiert (Kieselgel, Säule 3 cm x 20 cm, Petrolether/Ether 10:1). Ausbeute 370 mg (68%), farbloses Öl. – IR (Film): $\nu = 2930\text{ cm}^{-1}$, 2860, 1590, 1475, 1290, 1255, 1115, 1020. – UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 271\text{ nm}$ (2.43), 266 (2.40), 218 (3.48). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.4^\circ$ (c = 0.4, Ethylacetat). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.00$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.65–1.88 (m, 4H, 6-H, 7-H), 2.01–2.35 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 2.88–2.98 (m, 4H, 5-H, 8-H), 3.79 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 10.4 Hz, ³J_{4',5'a} = 6.8 Hz), 3.86 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 10.6 Hz, ³J_{4',5'b} = 5.2 Hz), 4.21–4.28 (m, 1H, 4'-H), 5.40–5.46 (m, 1H, 1'-H), 7.29–7.41 (m, 6H, Phenyl-H), 7.62–7.67 (m, 4H, Phenyl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 19.30$ (C(CH₃)₃), 21.02, 21.52, 24.43 (C-5, C-6, C-7 oder C-8), 26.87 (C(CH₃)₃), 27.60 (C-5, C-6, C-7 oder C-8), 28.68 (C-2'), 31.40 (C-3'), 66.24 (C-5'), 78.42 (C-1'), 81.64 (C-4'), 121.93 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.4 Hz), 124.58 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.5 Hz), 125.42 (q, C-4, ²J_{C,F} = 30.6 Hz), 127.57, 129.50, 133.97, 135.66 (C-Phenyl), 131.66 (C-8a), 147.15 (q, C-1, ²J_{C,F} = 32.8 Hz), 149.43, 156.45 (C-3 und C-4a). – MS (70 eV, 70 °C): m/z (%) = 550 (100, [M⁺-57]), 199 (76).

C₃₂H₃₅F₆NO₂Si (607.72)

Ber. C 63.24 H 5.81 N 2.30%,

Gef. C 63.15 H 5.82 N 2.78%.

3-(5'-O-tert-Butyldiphenylsilyl-2',3'-didesoxy- β -D-ribofuranosyl)-1,4-bis(trifluormethyl)-6,7-dihydro-5H-2-pyridin (**15**): Vorschrift analog der für **13**; anstelle von Toluol dient Dichlormethan als Lösungsmittel. Aus 0.50 g (0.9 mmol) **8** und 250 mg (1.8 mmol) 1-Pyrrolidino-cyclopenten (**14**) erhält man 350 mg (65%) blaßgelbes Öl. – IR (Film) $\nu = 2930\text{ cm}^{-1}$, 2860, 1590, 1470, 1385, 1295, 1260, 1220, 1030. – UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 271\text{ nm}$ (2.38), 267 (2.37), 210 (3.24). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.2$ (c = 0.5, Ethylacetat). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.02$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.04–2.28 (m, 6H, 2'-H, 3'-H, 6-H), 3.08 (t, 2H, 7-H, ³J_{6,7} = 7.6 Hz), 3.16 (qt, 2H, 5-H, ³J_{5,6} = 8.0 Hz, ⁵J_{H,F} = 2.5 Hz), 3.83 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 10.2 Hz, ³J_{4',5'a} = 6.8 Hz), 3.88 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 10.3 Hz, ³J_{4',5'b} = 5.2 Hz), 4.24–4.30 (m, 1H, 4'-H), 5.39–5.43 (m, 1H, 1'-H), 7.29–7.40 (m, 6H, Phenyl-H), 7.62–7.67 (m, 4H, Phenyl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 19.32$

(C(CH₃)₃), 24.52 (C-6), 26.90 (C(CH₃)₃), 28.85 (C-2'), 29.85 (C-5 oder C-7), 31.65 (C-3'), 33.18 (C-5 oder C-7), 66.27 (C-5'), 77.71 (C-1'), 81.72 (C-4'), 123.69 (q, C-4, ²J_{C,F} = 32.3 Hz), 124.27 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.2 Hz), 124.36 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 275.6 Hz), 127.59, 129.49, 133.98, 135.64 (C-Phenyl), 138.33 (C-7a), 145.01 (q, C-1, ²J_{C,F} = 35.1 Hz), 156.24 (C-4a), 158.25 (C-3). – MS (70 eV, 110 °C): *m/z* (%) = 536 (100, [M⁺-57]), 199 (79).

C₃₁H₃₃F₆NO₂Si (593.68)

Ber. C 62.72 H 5.60 N 2.36%,

Gef. C 63.04 H 5.84 N 2.61%.

2-(5'-O-tert-Butyldiphenylsilyl-2',3'-didesoxy-β-D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (17): Zur Lösung von 0.50 g (0.9 mmol) **8** in 20 ml trockenem Toluol tropft man langsam eine Lösung von 3.0 ml (ca. 30 mmol) Ethylvinylether (**16**) in 10 ml trockenem Toluol (Gasentwicklung!) und erhitzt das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluß. Nach Erkalten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Säule 3 cm x 20 cm, Petrol-ether/Ether 6:1) gereinigt. Man erhält 360 mg (73%) eines analysenreinen, blaßgelben Öls. – IR (Film): ν = 2930 cm⁻¹, 2860, 1600, 1590, 1350, 1315, 1140. – UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ = 259 nm (2.72), 254 (2.71), 213 (3.57). – [α]_D²⁰ = -14.2° (c = 0.5, Ethylacetat). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9H, (C(CH₃)₃), 2.07–2.33 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 3.90 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 10.4 Hz, ³J_{4',5'a} = 5.7 Hz), 3.85 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 10.3 Hz, ³J_{4',5'b} = 6.8 Hz), 4.28–4.34 (m, 1H, 4'-H), 5.41–5.44 (m, 1H, 1'-H), 7.29–7.41 (m, 6H, Phenyl-H), 7.63–7.68 (m, 5H, 5-H, Phenyl-H), 8.08 (d, 1H, 4-H, ³J_{4,5} = 8.1 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.34 (C(CH₃)₃), 26.02 (C(CH₃)₃), 28.81 (C-2'), 31.84 (C-3'), 66.22 (C-5'), 77.34 (C-1'), 81.57 (C-4'), 118.77 (C-5), 120.84 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 274.2 Hz), 123.13 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 274.6 Hz), 126.72 (q, C-3, ²J_{C,F} = 32.2 Hz), 127.64, 129.56, 133.93, 135.66 (C-Phenyl), 135.66 (q, C-4, ³J_{C,F} = 5.4 Hz), 150.66 (q, C-6, ²J_{C,F} = 35.5 Hz), 161.42 (C-2). – MS (70 eV, 70 °C): *m/z* (%) = 496 (100, [M⁺-57]), 199 (89).

C₂₈H₂₉F₆NO₂Si (553.62)

Ber. C 60.75 H 5.28 N 2.53%,

Gef. C 60.71 H 5.31 N 2.99%.

6-(5'-O-tert-Butyldiphenylsilyl-2',3'-didesoxy-β-D-ribofuranosyl)-4,7-bis(trifluormethyl)-2,3-dihydrofuro[3.2-c]pyridin (19): Zur Lösung von 0.38 g (0.7 mmol) **8** in 40 ml trockenem Toluol tropft man unter Argon 0.71 g (4.5 mmol) frisch destil-

liertes **18** (extrem feuchtigkeitsempfindlich) in 5 ml trockenem Toluol zu und erhitzt unter Rühren 12 h zum Sieden. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Säule 2 cm x 20 cm, Petrolether / Ether 4:1). Ausbeute 150 mg (36%) blaßgelbes Öl. – IR (Film): ν = 2930 cm⁻¹, 2860, 1605, 1480, 1370, 1340, 1220, 1115, 1030. – UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ = 328 nm (2.43), 284 (3.34), 210 (4.25). – [α]_D²⁰ = -29.0° (c = 0.1, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 9H, (C(CH₃)₃), 1.97–2.26 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 3.37 (dt, 2H, 3-H, ²J_{3a,3b} = 9.9 Hz, ³J_{2,3} = 1.6 Hz), 3.81 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 10.3 Hz, ³J_{4',5'a} = 6.7 Hz), 3.88 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 10.2 Hz, ³J_{4',5'b} = 5.1 Hz), 4.23–4.29 (m, 1H, 4'-H), 4.82 (t, 2H, 2-H, ²J_{2a,2b} = 8.9 Hz), 5.34–5.38 (m, 1H, 1'-H), 7.30–7.42 (m, 6H, Phenyl-H), 7.63–7.67 (m, 4H, Phenyl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.32 (C(CH₃)₃), 26.72 (C-3), 26.89 (C(CH₃)₃), 28.71 (C-2'), 31.54 (C-3'), 66.29 (C-5'), 74.17 (C-2), 77.74 (C-1'), 81.77 (C-4'), 110.32 (q, C-7, ²J_{C,F} = 33.8 Hz), 121.18 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 275.7 Hz), 123.17 (C-6), 123.20 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 274.5 Hz), 127.56, 129.49, 133.99, 135.65 (C-Phenyl), 144.95 (q, C-4, ²J_{C,F} = 36.1 Hz), 161.39 (C-7a), 167.19 (C-3a). – MS (70 eV, 150 °C): *m/z* (%) = 538 (100, [M⁺-57]), 199 (56).

C₃₀H₃₁F₆NO₃Si (595.66)

Ber. C 60.49 H 5.25 N 2.35%,

Gef. C 60.60 H 5.45 N 2.59%.

7-(5'-O-tert-Butyldiphenylsilyl-2',3'-didesoxy-β-D-ribofuranosyl)-5,8-bis(trifluormethyl)-2,3,4-trihydro-pyran[3.2-c]pyridin (21): Analog der Vorschrift für **19** erhält man aus 0.46 g (0.8 mmol) **8** und 900 mg (5.3 mmol) **20** 170 mg (34%) **21** als blaßgelbes Öl. – IR (Film): ν = 2930 cm⁻¹, 2860, 1590, 1570, 1475, 1430, 1390, 1345, 1295, 1230, 1135. – UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ = 328 nm (1.76), 283 (3.51), 209 (4.48). – [α]_D²⁰ = -27° (c = 0.1, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.96–2.09, 2.13–2.22, 2.31–2.38 (3m, 6H, 2'-H, 3'-H, 3-H), 2.96 (t, 2H, 4-H, ³J_{3,4} = 6.3 Hz), 3.72 (dd, 1H, 5'-Ha, ²J_{5'a,5'b} = 10.6 Hz, ³J_{4',5'a} = 4.2 Hz), 3.75 (dd, 1H, 5'-Hb, ²J_{5'a,5'b} = 10.6 Hz, ³J_{4',5'b} = 4.6 Hz), 4.36 (t, 2H, 2-H, ³J_{2,3} = 6.0 Hz), 4.54–4.59 (m, 1H, 4'-H), 5.54–5.57 (m, 1H, 1'-H), 7.35–7.43 (m, 6H, Phenyl-H), 7.68–7.74 (m, 4H, Phenyl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.35 (C(CH₃)₃), 20.28, 20.33 (C-3, C-4), 26.91 (C(CH₃)₃), 27.46 (C-2'), 32.01 (C-3'), 66.49 (C-5'), 67.55 (C-2), 78.39 (C-1'), 81.11 (C-4'), 114.27 (q, C-8, ²J_{C,F} = 31.4 Hz), 116.86 (C-7), 121.63 (q, CF₃,

$^1J_{C,F} = 276.0$ Hz), 123.56 (q, CF_3 , $^1J_{C,F} = 274.8$ Hz), 127.92, 129.60, 133.79, 135.69 (C-Phenyl), 147.83 (q, C-5, $^2J_{C,F} = 33.7$ Hz), 159.49 (C-8a), 161.89 (C-4a). – MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 552 (100, $[M^+ - 57]$), 199 (99).

$C_{31}H_{33}F_6NO_3Si$ (609.68)

Ber. C 61.07 H 5.46 N 2.30%,

Gef. C 61.13 H 5.51 N 2.30%.

8-(5'-O-tert-Butyldiphenylsilyl-2',3'-didesoxy- β -D-ribofuranosyl)-6,9-bis(trifluormethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-oxepino[3.2-c]pyridin (**23**): Analog der Vorschrift für **19** erhält man aus 500 mg (0.9 mmol) und 1.20 g (6.6 mmol) **22** 350 mg (63%) **23** eines blaßgelben Öls. – IR (Film): $\nu = 2930$ cm^{-1} , 2860, 1580, 1560, 1470, 1270, 1235, 1140. – UV (MeOH): $\lambda_{max}(lg \epsilon) = 328$ nm (1.51), 306 (1.51), 271 (3.39), 266 (3.28), 211 (4.42). – $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c = 0.1, CH_2Cl_2). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.00$ (s, 9H, (C(CH_3))₃), 1.74–1.77, 1.99–2.12, 2.19–2.27, 2.33–2.39 (4m, 8H, 2'-H, 3'-H, 3-H, 4-H), 2.93–2.95 (m, 2H, 5-H), 3.77 (dd, 1H, 5'-Ha, $^2J_{5'a,5'b} = 10.5$ Hz, $^3J_{4',5'a} = 6.9$ Hz), 3.85 (dd, 1H, 5'-Hb, $^2J_{5'a,5'b} = 10.4$ Hz, $^3J_{4',5'b} = 5.4$ Hz), 4.10–4.12 (m, 2H, 2-H), 4.21–4.26 (m, 1H, 4'-H), 5.42–5.45 (m, 1H, 1'-H), 7.30–7.39 (m, 6H, Phenyl-H), 7.62–7.64 (m, 4H, Phenyl-H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 19.27$ (C(CH_3))₃, 24.08, 26.48 (C-3, C-4), 26.85 (C(CH_3))₃, 28.54 (C-2'), 30.54 (C-5), 31.10 (C-3'), 66.14 (C-5'), 74.92 (C-2), 78.10 (C-1'), 81.67 (C-4'), 120.24 (q, C-9, $^2J_{C,F} = 29.2$ Hz), 121.64 (q, CF_3 , $^1J_{C,F} = 276.0$ Hz), 123.48 (q, CF_3 , $^1J_{C,F} = 275.2$ Hz), 127.57, 129.50, 133.94, 135.64 (C-Phenyl), 130.85 (C-8), 148.08 (q, C-6, $^2J_{C,F} = 32.7$ Hz), 158.39 (C-9a), 168.10 (C-5a). – MS (70 eV, 160 °C): m/z (%) = 566 (100, $[M^+ - 57]$), 199 (77).

$C_{31}H_{33}F_6NO_3Si$ (609.68)

Ber. C 61.62 H 5.66 N 2.25%,

Gef. C 61.59 H 5.54 N 2.25%.

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe von den geschützten C-Nukleosiden **13**, **15**, **17**: 1.0–1.5 mmol der O-TBDPS-geschützten Nukleoside wird in einer Mischung aus 7 ml CF_3CO_2H und 3 ml H_2O gelöst und 2 h auf 50–60 °C unter Rühren erhitzt. Nach Erkalten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der gelbe Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Säule 20 cm x 2 cm, Petrolether/Ether 1:1).

5,6,7,8-Tetrahydro-3-(2',3'-didesoxy- β -D-ribofuranosyl)-1,4-bis(trifluormethyl)-isochinolin (**24**): Aus 670 mg (1.1 mmol) **13** erhält man 350 mg

(85%) farblose Kristalle, Schmp. 102 °C. – IR (KBr): $\nu = 3500$ –3200 cm^{-1} , 2950, 1590. – UV (CH_3CN): $\lambda_{max}(lg \epsilon) = 276$ nm (3.39), 272 (3.39), 214 (3.88). – $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 0.1, Ethylacetat). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.66$ –1.80, 1.84–1.92, 2.03–2.30, 2.35–2.43 (4m, 8H, 2'-H, 3'-H, 6-H, 7-H), 2.96–3.02, 3.12–3.23 (2m, 4H, 5-H, 8-H), 3.60 (dd, 1H, 5'-Ha, $^2J_{5'a,5'b} = 12.1$ Hz, $^3J_{4',5'a} = 2.2$ Hz), 4.00 (dd, 1H, 5'-Hb, $^2J_{5'a,5'b} = 11.8$ Hz, $^3J_{4',5'b} = 2.4$ Hz), 4.31–4.38 (m, 1H, 4'-H), 5.44–5.48 (m, 1H, 1'-H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 24.46$, 25.82 (C-6, C-7), 27.72 (C-2'), 29.96 (C-5 oder C-8), 33.27 (C-3'), 35.08 (C-5 oder C-8), 65.22 (C-5'), 77.38 (C-1'), 81.90 (C-4'), 121.51 (q, CF_3 , $^1J_{C,F} = 275.7$ Hz), 123.54 (q, C-4, $^2J_{C,F} = 32.7$ Hz), 124.08 (q, CF_3 , $^1J_{C,F} = 275.7$ Hz), 138.93 (C-8a), 145.24 (q, C-1, $^2J_{C,F} = 34.9$ Hz), 157.02 (C-4a), 160.00 (C-3). – MS (70 eV, 50 °C): m/z (%) = 369 (1, $[M^+]$), 338 (100, $[M^+ - 31]$).

$C_{16}H_{17}F_6NO_2$ (369.31)

Ber. C 52.04 H 4.64 N 3.79%,

Gef. C 51.78 H 4.76 N 3.48%.

3-(2',3'-Didesoxy- β -D-ribofuranosyl)-1,4-bis(trifluormethyl)-6,7-dihydro-5H-2-pyridin (**25**): Aus 720 mg (1.2 mmol) **15** erhält man 290 mg (67%) farblose Kristalle; Schmp. 110 °C. – IR (KBr): $\nu = 3500$ –3200 cm^{-1} , 2960, 1590. – UV (CH_3CN): $\lambda_{max}(lg \epsilon) = 276$ nm (3.35), 272 (3.36), 213 (3.82). – $[\alpha]_D^{20} = -22.0^\circ$ (c = 0.1, Ethylacetat). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.08$ –2.30, 2.38–2.43 (2m, 6H, 2'-H, 3'-H, 6-H), 3.15–3.24 (m, 4H, 5-H, 7-H), 3.64 (dd, 1H, 5'-Ha, $^2J_{5'a,5'b} = 12.0$ Hz, $^3J_{4',5'a} = 2.3$ Hz), 3.72–3.89 (breite Bande, 1H, OH), 4.04 (dd, 1H, 5'-Hb, $^2J_{5'a,5'b} = 12.0$ Hz, $^3J_{4',5'b} = 2.4$ Hz), 4.36–4.40 (m, 1H, 4'-H), 5.46–5.50 (m, 1H, 1'-H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 24.47$ (C-6), 27.71 (C-2'), 29.98 (C-5 oder C-7), 33.30 (C-3'), 35.13 (C-5 oder C-7), 65.19 (C-5'), 77.39 (C-1'), 81.85 (C-4'), 121.50 (q, CF_3 , $^1J_{C,F} = 275.6$ Hz), 123.55 (q, C-4, $^2J_{C,F} = 32.2$ Hz), 124.05 (q, CF_3 , $^1J_{C,F} = 275.5$ Hz), 138.99 (C-7a), 145.21 (q, C-1, $^2J_{C,F} = 35.4$ Hz), 157.07 (C-4a), 160.01 (C-3). – MS (70 eV, 60 °C): m/z (%) = 355 (1, $[M^+]$), 324 (100, $[M^+ - 31]$).

$C_{15}H_{15}F_6NO_2$ (315.21)

Ber. C 50.71 H 4.26 N 3.94%,

Gef. C 50.65 H 4.31 N 3.65%.

2-(2',3'-Didesoxy- β -D-ribofuranosyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin (**26**): Aus 550 mg (1.1 mmol) **17** erhält man 230 mg (74%) eines blaßgelben Öls. – IR (Film): $\nu = 3500$ –3200 cm^{-1} , 2960, 1590. – UV (CH_3CN): $\lambda_{max}(lg \epsilon) = 261$ nm (3.24),

211 (3.61). – $[\alpha]_D^{20} = -26.0^\circ$ ($c = 0.1$, Ethylacetat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.06\text{--}2.20$, $2.25\text{--}2.33$, $2.38\text{--}2.47$ (3m, 4H, 2'-H, 3'-H), 3.65 (ddd, 1H, OH, $^3J_{\text{OH},5'a} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{OH},5'b} = 9.9$ Hz, $^4J_{\text{OH},4'} = 2.5$ Hz), 4.01 (dt, 1H, 5'-Ha, $^2J_{5'a,5'b} = 11.9$ Hz, $^3J_{4',5'a} = 2.2$ Hz), 4.14 (dd, 1H, 5'-Hb, $^2J_{5'a,5'b} = 10.1$ Hz, $^3J_{4',5'b} = 2.3$ Hz), $4.36\text{--}4.41$ (m, 1H, 4'-H), $5.47\text{--}5.51$ (m, 1H, 1'-H), 7.73 (d, 1H, 5-H, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz), 8.15 (d, 1H, 4-H, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 27.54$ (C-2'), 34.93 (C-3'), 65.10 (C-5'), 77.05 (C-1'), 81.19 (C-4'), 119.20 (C-5), 120.67 (q, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 275.1$ Hz), 122.89 (q, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 274.0$ Hz), 126.66 (q, C-3, $^2J_{\text{C,F}} = 32.7$ Hz), 136.26 (q, C-4, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz), 150.26 (q, C-

6, $^2J_{\text{C,F}} = 36.1$ Hz), 162.97 (C-2). – MS (70 eV, 25°C): m/z (%) = 284 (100, $[\text{M}^+ - 31]$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_2$ (315.21)

Ber. C 45.73 H 3.52 N 4.44%,

Gef. C 45.79 H 3.70 N 4.22%.

Dank

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.

- [1] D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. **13** (J. E. Baldwin, P. D. Magnus editors), Pergamon, London (1995).
- [2] M. H. D. Postema, *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press, London (1995) und Tetrahedron **48**, 8545 (1992).
- [3] L. J. S. Knutsen, *Nucleosides and Nucleotides* **11**, 961 (1992).
- [4] G. D. Daves (Jr.), *Acc. Chem. Res.* **23**, 201 (1990).
- [5] G. A. Kraus, M. T. Molina, *J. Org. Chem.* **53**, 752 (1988).
- [6] M. Belmans, I. Vrijens, E. L. Esmans, R. A. Domisse, J. A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, L. B. Townsend, L. L. Wotring, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides and Nucleotides* **8**, 307 (1989).
- [7] H. Togo, M. Fujii, T. Ikuma, M. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **32**, 3377 (1991).
- [8] J. A. Piccirilli, T. Krauch, L. J. MacPherson, S. A. Benner, *Helv. Chim. Acta* **74**, 397 (1991) und dort zit. Lit.
- [9] K. W. Pankiewicz, J. Zeidler, L. A. Ciszewski, J. E. Bell, B. M. Goldstein, H. N. Jayaram, K. A. Watanabe, *J. Med. Chem.* **36**, 1855 (1993).
- [10] M. S. Solomon, P. B. Hopkins, *J. Org. Chem.* **58**, 2232 (1993).
- [11] M. Richter, G. Seitz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **328**, 175 (1995).
- [12] H.-P. Hsieh, L. W. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **60**, 5356 (1995).
- [13] S. Hildbrand, C. Leumann, *Angew. Chem.* **108**, 2100 (1996).
- [14] J. Matulic-Adamic, L. Beigelman, *Tetrahedron Lett.* **38**, 203 und 1669 (1997).
- [15] Zidovudin ist 3'-Desoxy-3'- α -azidothymidin (AZT), Didanosin ist Didesoxy-inosin (ddI) und Zalcitabin ist Didesoxycytidin (ddc).
- [16] K. L. Dueholm, E. B. Pedersen, *Synthesis* **1992**, 1.
- [17] Die Nitrile **3** und **4** wurden mit ganz anderer Zielsetzung unabhängig von uns gleichzeitig auch von Koert u. Mitarb. synthetisiert: U. Koert, M. Stein, H. Wagner, *Liebigs Ann.* **1995**, 1415 und dort zit. Lit; vgl. auch J. Siegl, Diplomarbeit, Universitäten Marburg und Regensburg, (1995).
- [18] T. A. Riley, W. J. Hennen, N. K. Dalley, B. E. Wilson, *J. Heterocycl. Chem.* **23**, 1709 (1986) sowie **24**, 955 (1987).
- [19] Übersicht: D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, INC., New York (1987).
- [20] M. Yokoyama, T. Akiba, Y. Ochiai, A. Momotake, H. Togo, *J. Org. Chem.* **61**, 6079 (1996).
- [21] Synthese unter Anwendung des Reaktionsprinzips: E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **25**, 495 (1984).
- [22] T. Klindert, I. Stroetmann, G. Seitz, G. Höfner, K. Th. Wanner, G. Frenzen, B. Eckhoff, *Arch. Pharm. Med. Chem.* **330**, (1997), im Druck.