

302. Nucleosid-Synthesen in der Imidazolreihe

von Pierre C. Wyss und Ulf Fischer

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, 4002 Basel, Schweiz

(23. VIII. 78)

Synthesis of Imidazole Nucleosides

Summary

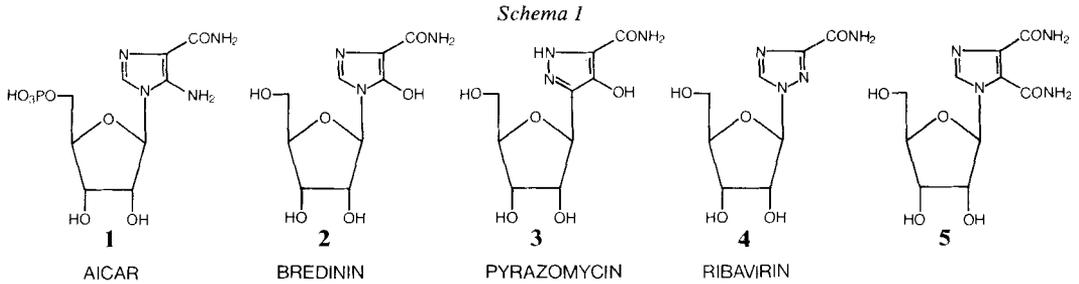
The acid-catalyzed fusion of dimethyl imidazole-4,5-dicarboxylate (**7**) with 1-*O*-acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**6**) provided dimethyl 1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)imidazole-4,5-dicarboxylate (**11**) as the major product together with some α -anomer (**13**). The β -anomer (**11**) was obtained as the only product when the trimethylsilyl derivative (**9**) of **7** was condensed with **6** in the presence of stannic chloride. Nucleoside **11** was treated with ammonia, and various primary amines to provide 1- β -D-ribofuranosylimidazole-4,5-dicarboxamide (**5**) and *N,N'*-disubstituted dicarboxamides (**18-26**) respectively. The synthesis of 1- α -(**33**) and 1- β -D-arabinofuranosylimidazole-4,5-dicarboxamide (**34**), is also described. The conformation of **5**, as studied by ^1H - and ^{13}C -NMR.-spectroscopy, was shown to be very similar to that of adenosine.

The oxidation of the 2',3'-*O*-isopropylidene derivative (**15**) of **5** with potassium permanganate or chromic oxide, followed by deprotection, or the direct oxidation of **5** with oxygen in the presence of platinum catalyst, led to the corresponding 5'-carboxylic acid **36**. This was further converted into esters (**37** and **38**) and amides (**39-42**).

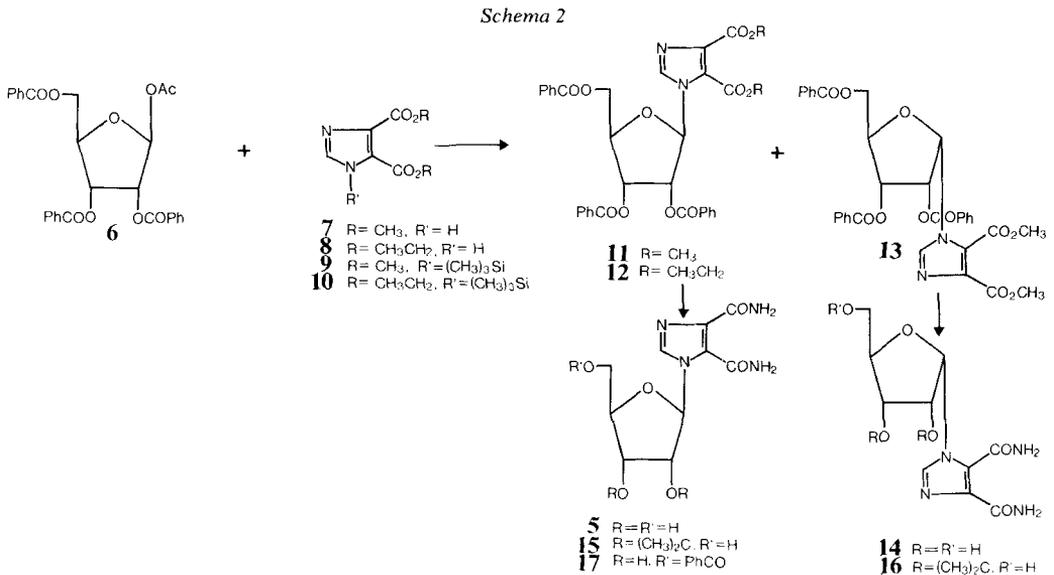
Treatment of some nucleosides with fuming nitric acid in oleum at -30° yielded the nitric acid esters **43-51**. Beside the nitration of their sugar residues, one of the imidazolecarboxamide functions in nucleosides **46-51** and both *N*-methylcarboxamide functions in **44** were nitrated. Finally, reaction of the *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-dinitrocarboxamide **44** with alkyl- and aralkylamines, afforded the *N,N'*-dialkyl- and *N,N'*-diaralkyldicarboxamides **52-56**.

1. Einleitung. - 5-Amino-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamid-5'-phosphat (AICAR, **1**) stellt bekanntlich ein Intermediär in der *de novo* Biosynthese der Purinnucleoside dar [1] (*Schema 1*). In den letzten Jahren sind einige strukturell ähnliche Nucleoside beschrieben worden, nämlich Fünfring-Heterocyclusen, welche ein breites Aktivitätsspektrum aufweisen. Beispielsweise seien Bredinin (**2**), Pyrazomycin (**3**) und Ribavirin (**4**) erwähnt, welche immunosuppressiv [2], cytostatisch [3] bzw. antiviral [4] wirken.

Im Rahmen unserer Untersuchungen in der Imidazoleihe haben wir gefunden, dass 1- β -D-Ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**5**) eine schwache koronardilatierende Wirkung zeigt. Dieses Ergebnis veranlasste uns, weitere Analoga dieses Nucleosids herzustellen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese von Verbindungen, die durch Strukturabwandlungen an den Amidseitenketten und am Zuckeranteil von **5** abgeleitet sind. Einzelne dieser Verbindungen wurden in die entsprechenden Nitrate bzw. *N*-Nitroderivate umgewandelt.



2. Herstellung und Charakterisierung der Ausgangssubstanzen. - Die Ausgangssubstanzen **11** und **12** waren durch zwei verschiedene Glycosidierungsmethoden zugänglich (*Schema 2*):



(A) Schmelzkondensation von Imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**7**) mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**6**) und Phosphorsäurebis(*p*-nitrophenylester) als Katalysator, und (B) Umsetzung der Trimethylsilyl-derivate **9** oder **10** nach der *Hilbert-Johnson*-Methode unter den Bedingungen von *Vorbrüggen & Niedballa* [5] mit **6** in Gegenwart von Zinntetrachlorid.

Die Schmelzkondensation ergibt, neben unveränderter Ausgangssubstanz, ein Gemisch zweier Produkte, die durch Chromatographie an Kiesegel in Reinausbeuten von 42% (**11**) und 6% (**13**) isoliert wurden. Sie erwiesen sich aufgrund der Elementaranalyse als Isomere. Bei der Strukturermittlung der Reaktionsprodukte wurden **11** und **13** mit methanolischem Ammoniak behandelt, wobei neben der Entbenzoylierung gleichzeitig auch die Ammonolyse der Estergruppen erfolgte (**5** bzw. **14**). Das Nucleosid **5** erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem von *Todd* [6] beschriebenen 1- β -D-Ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid. Dem Nucleosid **11** kommt somit die Struktur des 1-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylesters zu.

Beim zweiten Isomer konnte eine eventuelle Epimerisierung am C(2) des Zuckers, welche unter den Bedingungen des Schmelzverfahrens beobachtet worden ist [7], durch Vergleich mit den anomeren Arabinosiden **33** und **34** (siehe 5.1) ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich, dass die Verbindungen **13** und **14** der α -Reihe zuzuordnen sind.

Bei der Umsetzung der Trimethylsilylderivate **9** und **10** nach der Silylmethode [5] wurden die Nucleoside **11** und **12** in 82–84proz. Ausbeute als einzige Reaktionsprodukte isoliert. Einer Verbindung, die neben **5** bei der Ammonolyse von **12** in geringer Ausbeute entsteht, wurde aufgrund ihrer Elementaranalyse und der spektralen Daten die Struktur des 5'-Benzoates **17** zugeschrieben: im IR.-Spektrum erscheint eine charakteristische Carbonylbande bei 1711 cm^{-1} ; im $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum werden die Signale der Methylenprotonen gegenüber den entsprechenden Signalen in **5** nach tieferem Feld verschoben, wodurch die Lage der Benzoyloxygruppe an C(5') festgelegt wird.

Die Zuordnung der anomeren Konfiguration bei Ribofuranosynucleosiden ist nicht einfach. Die *Karplus*-Beziehung ist nur für das β -Anomer anwendbar und gilt nur bei einer Kopplungskonstante $J_{1,2} \leq 1\text{ Hz}$ [8]. Im übrigen beruht die Zuordnung lediglich auf empirischen $^1\text{H-NMR}$.-Regeln [8–10]. In diesem Sinne sollen die $^1\text{H-NMR}$.-Spektren der folgenden synthetisierten anomeren Nucleoside diskutiert werden. Keine der Verbindungen **5** und **11** zeigte eine für die β -Ribofuranosid-Konfiguration charakteristische kleine Kopplungskonstante.

Erwartungsgemäss, in Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur [8], erscheint das Anomerproton in **11** und **5** gegenüber den entsprechenden α -Anomeren **13** und **14** bei höherem Feld. Dagegen erscheint das Anomerproton im β -Isopropylidenderivat **15** bei tieferem Feld als im entsprechenden α -Anomeren **16**. Andererseits zeigen beide anomeren Isopropylidenderivate, im Widerspruch zur *Imbach*-Regel [10], eine ähnliche chemische Verschiebungsdifferenz $\Delta\delta$ (0.20–0.21 ppm) der Isopropyliden-Signale.

3. Konformation von 1- β -D-Ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (5**) in Dimethylsulfoxidlösung.** - Wertvolle Hinweise auf den möglichen Wirkungsmechanismus von synthetischen Nucleosidanalogen können durch Vergleich ihrer Konformationen mit derjenigen der verwandten natürlichen Nucleoside erhalten werden [11]. Die Konformation des Titelnucleosids in Lösung wurde aufgrund der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren ermittelt. Wegen der ungenügenden Wasserlöslichkeit des Nucleosids mussten die Spektren in Dimethylsulfoxid aufgenommen

werden. Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten für **5** und das entsprechende α -Anomer **14** sind in den *Tabellen 1* und *2* zusammengestellt. Im folgenden wird die Konformation des Nucleosids **5** durch vier Hauptparameter beschrieben [12]: 1) die Konformation der Base, 2) die Pseudorotation ('puckering') des Zuckerringes, 3) die Konformation um die C(4')–C(5')-Bindung, und 4) die Stelle der Base relativ zum Zucker (glycosidische Konformation).

3.1. *Konformation der Base.* Interessant ist eine Beobachtung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Nucleosids **5**: das Resonanzsignal eines der vier Amidprotonen

Tabelle 1. 270-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **5**(β -) und **14** (α -Anomer) in Dimethylsulfoxid- d_6 ^{a)}

	5		14			Kopplungskonstanten	
	δ	Multiplizität	δ	Multiplizität		5	14
NH	10,66	<i>d</i>	10,80	<i>d</i>	$J_{\text{NH,NH}}$	~ 2	~ 2
NH	8,06	<i>d</i>	8,01	<i>d</i>	$J_{1',2'}$	2,2	4
NH	7,85	<i>d</i>	7,82	<i>d</i>	$J_{2',3'}$	~ 4	~ 4,7–4,9
NH	7,67	<i>d</i>	7,63	<i>d</i>	$J_{3',4'}$	6,8	7
H–C(2)	8,54	<i>s</i>	7,94	<i>s</i>	$J_{4',5'}$	~ 3	~ 2,2
H–C(1')	6,56	<i>d</i>	6,84	<i>d</i>	$J_{4',5''}$	3	~ 3,8
H–C(2')	4,00	$d \times d \times d$	4,24	$d \times d \times d$	$J_{5',5''}$	12	12
H–C(3')	4,06	$d \times d \times d$	4,07	$d \times d \times d$	$J_{2',\text{OH}}$	~ 4,8	5,2
H–C(4')	3,91	$d \times d \times d$	4,12	$d \times d \times d$	$J_{3',\text{OH}}$	6	6
H'–C(5') ^{b)}	3,79	$d \times d \times d$	3,65	$d \times d \times d$	$J_{5',\text{OH}}$	~ 5	~ 5
H''–C(5') ^{b)}	3,62	$d \times d \times d$	3,46	$d \times d \times d$	$J_{5'',\text{OH}}$	~ 5	6
HO–C(2')	5,43	<i>d</i>	5,24	<i>d</i>			
HO–C(3')	5,03	<i>d</i>	5,03	<i>d</i>			
HO–C(5')	5,22	$d \times d$	4,84	$d \times d$			

a) Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan.

b) Die Signale bei tieferem und höherem Feld werden arbiträr H'–C(5') bzw. H''–C(5') zugeschrieben.

Tabelle 2. 22,63-MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von **5** (β -) und **14** (α -Anomer) in Dimethylsulfoxid- d_6 ^{a)}

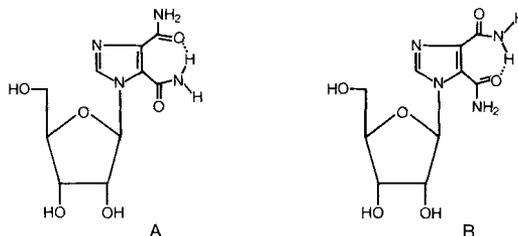
	5		14	
	δ	Multiplizität	δ	Multiplizität
C=O	165,89	<i>s</i>	165,99	<i>s</i>
C=O	160,93	<i>s</i>	161,04	<i>s</i>
C(2)	137,38	<i>d</i>	138,29	<i>d</i>
C(4)	135,71	<i>s</i>	134,84	<i>s</i>
C(5)	126,76	<i>s</i>	126,76	<i>s</i>
C(1')	90,97	<i>d</i>	88,33	<i>d</i>
C(2')	76,53	<i>d</i>	71,09	<i>d</i>
C(3')	68,34	<i>d</i>	70,66	<i>d</i>
C(4')	83,91	<i>d</i>	84,07	<i>d</i>
C(5')	59,77	<i>t</i>	61,06	<i>t</i>
$^3J_{\text{C}(2),\text{H}-\text{C}(1')}$ ^{b)}	2,4 ± 0,5		2,4 ± 0,5	

a) Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan.

b) Die Kopplungskonstanten wurden aus unentkoppelten Spektren ('gated decoupling') bestimmt.

erscheint bei tieferem Feld (10,66 ppm) als die übrigen drei (8,06, 7,85 und 7,67 ppm), was auf eine intramolekulare H-Brücke zwischen den beiden Amidgruppen, gemäss Formeln A und B (Schema 3), zurückzuführen ist. Dasselbe gilt für alle aufgeführten primären und sekundären Dicarboxamide (*vide infra*). Die Anwesenheit einer solchen H-Brücke wurde bereits in 1-Alkylimidazol-4,5-dicarboxamiden festgestellt [13]; nach Ansicht dieser Autoren kann angenommen werden, dass der zu A entsprechende Konformer vorliegen sollte, in welchem die Dipolmomente des Imidazolkernes und der Substituenten entgegengesetzt gerichtet sind.

Schema 3. Konformation der Carboxamidgruppen



3.2. Konformation des Zuckerringes. Von *Altona & Sundaralingam* [14] wurde gezeigt, dass die Konformation des Ribofuranoseringes in den meisten Nucleosiden und Nucleotiden in Lösung durch das dynamische Konformerengleichgewicht $N(C(2')_{\text{exo}}, C(3')_{\text{endo}}) \rightleftharpoons S(C(2')_{\text{endo}}, C(3')_{\text{exo}})$ beschrieben werden kann (Fig. 1).

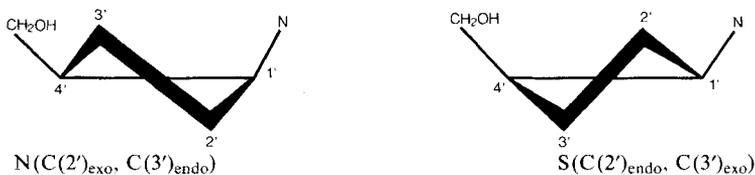


Fig. 1. Projektionen des Ribofuranoseringes in zwei idealisierten twist-Konformationen

Eine einfache Bestimmung der relativen Anteile beider Konformer (X_N und X_S) aus den beobachteten Kopplungskonstanten $J_{1',2'}$ und $J_{3',4'}$ ist nach *Davies & Danyluk* [15] unter Anwendung der Gleichungen (1) und (2) möglich geworden. Die Lösung dieser Gleichungen für die beobachteten $J_{1',2'}$ und $J_{3',4'}$ -Werte von 5 ergibt $X_N = 0,76$ und $X_S = 0,24$.

$$K = \frac{X_S}{X_N} = \frac{J_{1',2'}}{J_{3',4'}} \quad \text{und} \quad X_N + X_S = 1$$

(1) (2)

3.3. Konformation um die C(4')-C(5')-Bindung. Dank der beobachteten Kopplungskonstanten $J_{4',5'}$ und $J_{4',5''}$ und ihrer Abhängigkeit von Torsionswinkeln ist eine Aussage über die Konformation der 5'-Hydroxymethylgruppe möglich.

Hierzu wurde die relative Population der drei gestaffelten Konformationen (Fig. 2) um die C(4')-C(5')-Bindung, nach Blackburn *et al.* [16] berechnet. Die gefundenen Werte zeigen die eindeutige Bevorzugung des *gauche-gauche* ($P_{gg} = 0,8$) gegenüber den *gauche-trans* und *trans-gauche* ($P_{gt} \sim P_{tg} = 0,1$) Rotameren an¹⁾.

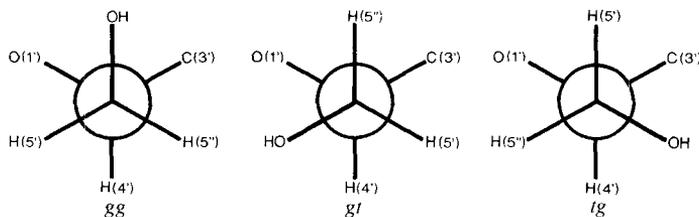


Fig. 2. Newman-Projektionen entlang der C(4')-C(5')-Bindung

3.4. *Glycosidische Konformation.* Von Lemieux *et al.* [17] wurde eine Beziehung des Karplus-Typus zwischen den Torsionswinkeln $\phi_{C(2),H(1')}$ und den beobachteten Kopplungskonstanten $^3J_{C(2),H(1')}$ in Uridin und verwandten Verbindungen ermittelt. Diese Korrelation wurde auch zur Bestimmung der glycosidischen Konformation in anderen, z. B. 1,2,4-Triazolnucleosiden, benutzt [18]. Nach dieser Beziehung entspricht die beobachtete Kopplungskonstante $^3J_{C(2),H(1')} \sim 2,4$ Hz im Nucleosid 5 einem Torsionswinkel $\phi_{C(2),H(1')}$ von $\pm 45^\circ$ oder $\pm 125^\circ$. Infolge der sterischen Wechselwirkungen zwischen der 5-Carboxamidgruppe und den Substituenten am Furanosering, die sich anhand von Modellen ableiten lassen, scheint der Wert $\pm 45^\circ$ unwahrscheinlich. Der durch den Torsionswinkel -125° beschriebene Konformer erscheint wegen sterischer Wechselwirkung zwischen H-C(2) und H-C(2') ebenfalls unpassend, so dass der Wert $+125^\circ$ die günstigste Lösung darstellt. Der entsprechende Torsionswinkel χ beträgt *ca.* 0° und entspricht der anti-glycosidischen Konformation [12] (Fig. 3).

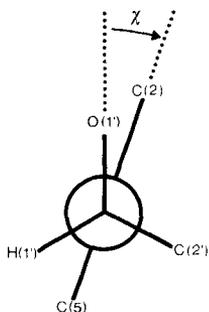


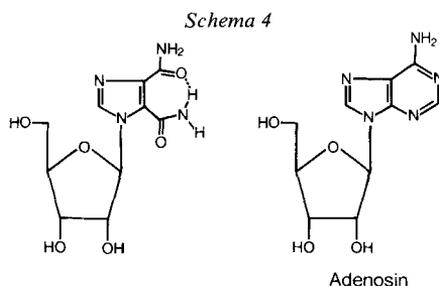
Fig. 3. Projektion entlang der glycosidischen Bindung^{a)}

a) Die Lage der Imidazolbase relativ zum Ribofuranosering wird durch den Torsionswinkel χ [O(1')-C(1')-N(1)-C(2)] beschrieben. Der Winkel χ ist für eine anti-Konformation mit $0 \pm 90^\circ$ und für eine syn-Konformation mit $180 \pm 90^\circ$ festgelegt worden [12].

b) Die Population der *gg*-, *gt*- und *tg*-Rotameren wurde durch die Lösung der Gleichungen $P_{gg} = [(J_t + J_g) - (J_{4',5'} + J_{4',5''})] / (J_t - J_g)$, $P_{gt} = (J_{4',5''} - J_g) / (J_t - J_g)$ und $P_{tg} = (J_{4',5'} - J_g) / (J_t - J_g)$, wobei $J_g = 2,04$ Hz und $J_t = 10,08$ Hz, bestimmt [15].

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Konformation des Nucleosids **5** in Dimethylsulfoxidlösung am besten durch ein Gleichgewicht zwischen den N-typus- ($X_N=0,76$) und S-typus- ($X_S=0,24$)-Konformeren des Riboseringes, durch die Bevorzugung des *gauche-gauche* ($P_{gg}=0,8$) Rotamers um die exocyclische Hydroxymethylgruppe, und durch die antiglycosidische Konformation beschrieben ist. Zum Vergleich zeichnet sich Adenosin in wässriger Lösung²⁾ durch die Bevorzugung des S-typus-Konformers ($X_S=0,67$), die Bevorzugung des *gauche-gauche* Rotamers ($P_{gg}=0,7$) und die anti-Konformation aus [19].

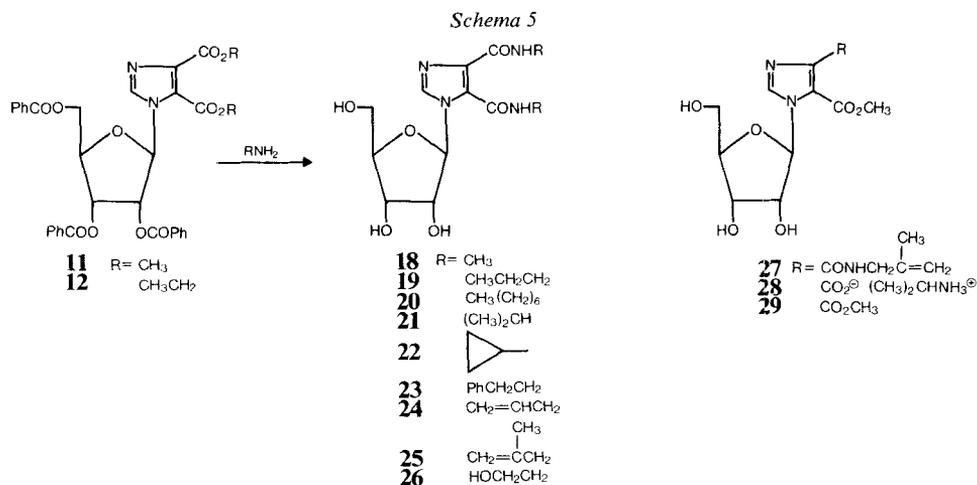
Die strukturelle Ähnlichkeit zwischen 1- β -D-Ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**5**) und Adenosin (siehe *Schema 4*) und die Gleichheit ihrer Konformation in Lösung sind offensichtlich. Die Konformation der einen und der anderen Verbindung unterscheidet sich nur durch die Lage des Konformerengleichgewichtes am Ribofuranosering. Es wäre somit möglich, dass das Nucleosid **5** durch den hypothetischen Adenosinrezeptor als Adenosin erkannt wird.



4. Strukturabwandlungen an den Imidazoleseitenketten. - Umsetzung von **11** oder **12** mit den ausgewählten Aminen in Methanol oder Wasser bei Raumtemperatur lieferte die entsprechenden *N,N'*-disubstituierten Dicarboxamide **18-20** und **22-26** (*Schema 5*). Das Monoamid **27**, dessen Konstitution sich aus der Elementaranalyse und den IR.- und ¹H-NMR.-Spektren ergibt (*vide infra*), wurde als Nebenprodukt der Reaktion von **11** mit β -Methylallylamin isoliert. Bei der Umsetzung von **11** mit überschüssigem Isopropylamin in Methanol/Wasser bei Raumtemperatur entstand das Salz **28**, dessen Formel mit der Mikroanalyse und den spektralen Daten in Einklang steht. Das Erhitzen von **11** mit Isopropylamin in Methanol ergab nach 3 Std. ausschliesslich den Dimethylester **29** und nach 4 Tagen das *N,N'*-Diisopropyldicarboxamid **21**. Der Dimethylester **29** erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem durch Entacylierung von **11** nach *Zemplén* [21] mit Natriummethylat in Methanol hergestellten Produkt.

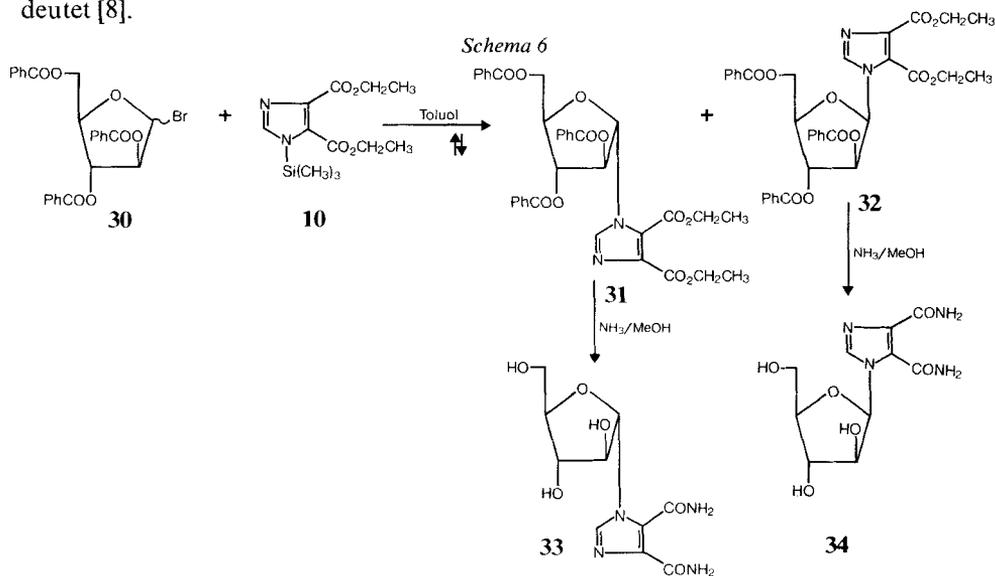
Die Beobachtung, wonach die Resonanzfrequenz des Anomerprotons im Diester **29** ($\delta=5,87$) aufgrund des unterschiedlichen Anisotropieeffektes der Ester- bzw. Amidgruppen höher als im Dicarboxamid **5** ($\delta=6,56$) liegt, diente zur Zuordnung der Seitenketten in den Nucleosiden **27** und **28**. Die entsprechenden Resonanz-

²⁾ Die Kopplungskonstanten des Ribofuranoseringes von Adenosin-5'-d sind in D₂O und DMSO-d₆ im wesentlichen identisch [20]; es kann deshalb angenommen werden, dass Adenosin in beiden Lösungsmitteln dieselbe Konformation annimmt.



signale erscheinen bei 5,80 bzw. 5,87 ppm in den Nucleosiden **27** bzw. **28**, was auf die Lage ihrer Estergruppen an C(5) hinweist.

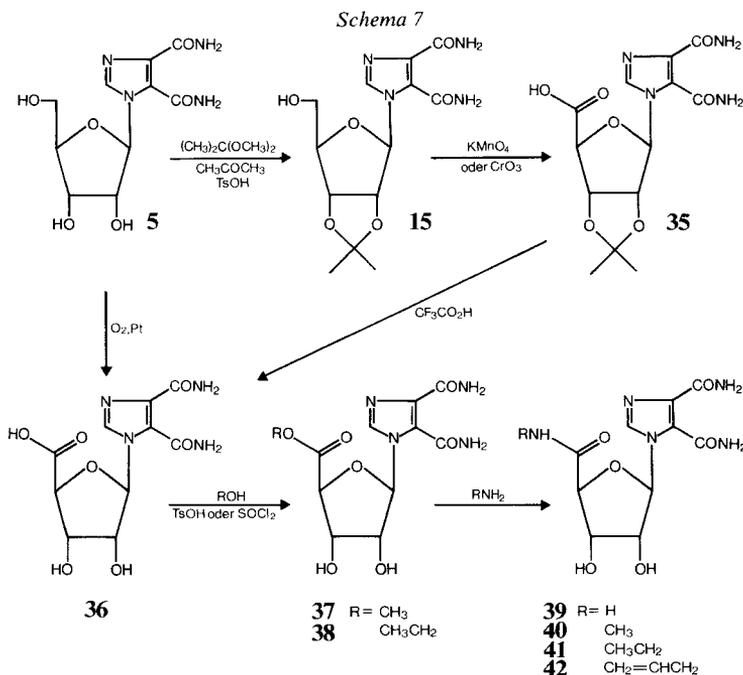
5. Strukturabwandlungen am Zuckerteil. - 5.1. *Arinosyl-Nucleoside.* Die Glycosidierung von **10** mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-D-arabinofuranosylbromid (**30**) in siedendem Toluol lieferte 68% α - (**31**) und 7% β -D-Arabinosid (**32**) (Schema 6). Durch Behandlung mit methanolischem Ammoniak liessen sich aus **31** bzw. **32** die Amide **33** bzw. **34** gewinnen. Die Konfigurationszuordnung der glycosidischen Bindung zur α - (**31** und **33**) bzw. β -Reihe (**32** und **34**) wurde durch ¹H-NMR.-spektroskopische Daten ermöglicht. Die Resonanzsignale der Anomerprotonen von **32** und **34** erscheinen bei tieferem Feld als diejenigen der entsprechenden Anomeren **31** und **33**, was auf eine H-C(1')/H-C(2')-*cis*- bzw. *trans*-Anordnung hindeutet [8].



5.2. *5'-Carbonsäurederivate*. Die koronardilatierende Wirkung von Adenosin wird bekanntlich durch Umwandlung in entsprechende 5'-Carboxamide und 5'-Carbonsäureester verstärkt und verlängert [22]. Um abzuklären, ob diese Regel auch in der Imidazolreihe gilt, wurden auch in dieser Reihe Amide und Ester hergestellt.

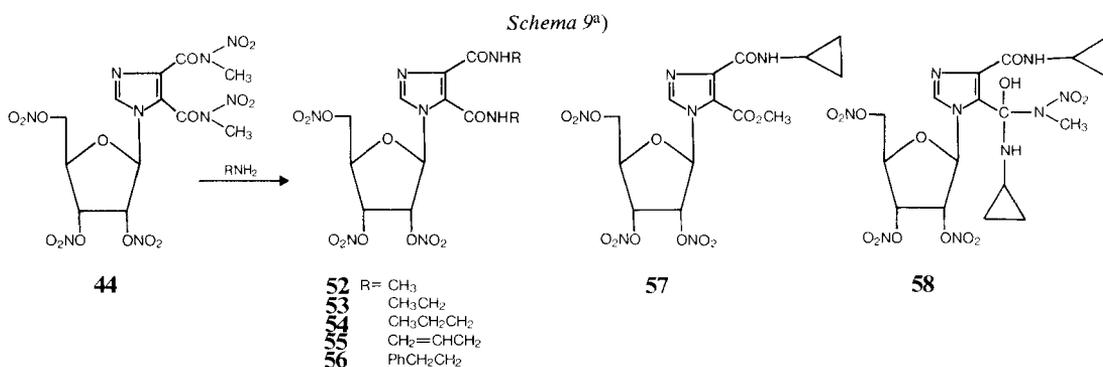
Zur Herstellung der intermediären Carbonsäure **36** wurden zwei alternative Synthesemethoden angewendet (Schema 7). Das 2',3'-*O*-Isopropylidennucleosid **15** liess sich mit Kaliumpermanganat in wässrig-alkalischer Lösung [23] bzw. mit Chromtrioxid in Eisessig [24], in mässiger Ausbeute (47% bzw. 38%) zur 2',3'-*O*-Isopropyliden-5'-carbonsäure **35** oxydieren. Nach Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe in wässriger Trifluoressigsäure entstand die Carbonsäure **36** in 94% Ausbeute. Letztere Verbindung konnte auch in 59% Ausbeute durch direkte Oxydation von **5** mit Sauerstoff an Platin [25] erhalten werden. Die Carbonsäure **36** wurde dann durch Reaktion mit Diazomethan oder Methanol/Thionylchlorid bzw. Äthanol/Thionylchlorid in guter Ausbeute in den Methyl- (**37**) bzw. Äthylester (**38**) umgewandelt. Die Aminolyse der Ester **37** oder **38** führte in guter Ausbeute schliesslich zu den Amidn **39-42**.

Zwei Verbindungen, die Säure **35** und das Allylamid **42**, zeigen als charakteristisches Merkmal der β -Ribofuranosid-Konfiguration eine kleine Kopplungskonstante für das Anomerproton ($J_{1',2'} \leq 1$ Hz).



6. **Herstellung der Salpetersäureester**. - Koronardilatoren des Adenosin- und Nitroglycerintypus unterscheiden sich durch ihre Wirkung auf die kleinen bzw. grossen Koronararterien [26]. Durch Kombination beider aktiven Prinzipien haben

Amidproton bei 8,94 ppm. Andererseits erscheint das Resonanzsignal des Anomerprotons bei 6,32 ppm, verglichen mit 6,28 ppm in **45**. Dies ist ein Hinweis auf die Bildung der Estergruppe aus dem *N*-Methyl-*N*-nitroamid am C(5) [30]. Dagegen konnte die Stellung der Seitenketten am Imidazolkern in **58** nicht festgestellt werden. Das ¹H-NMR.-Spektrum dieser Verbindung weist für OH ein breites Signal bei ~ 11,9 ppm auf, für NH zwei *d* bei 11,39 und 8,76 ppm und für CH₃ ein *s* bei 2,98 ppm. Wird bei 2,9 ppm (H-C(1) des Cyclopropylrestes) eingestrahlt, so gehen die Signale für NH in ein *s* über.



a) Die Stellung der Substituenten am Imidazolkern in **58** wurde arbiträr zugeordnet.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von *B. Galko, G. Humer & R. Volken*)

Allgemeine Bemerkungen. - Die Schmelzpunkte (Smp.) wurden auf einem Apparat nach *Dr. Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden mittels DC.-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (*Merck*) durchgeführt und mit 10proz. Schwefelsäure angefärbt. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (*Merck*) verwendet. Die optischen Drehungen wurden in einem Polarimeter *Perkin-Elmer* 141 gemessen. Die Aufnahme der IR.-Spektren erfolgte mit einem Apparat *Beckmann* IR9 in KBr (Angaben in cm⁻¹). Die ¹H-NMR.-Spektren wurden auf den Apparaten *Varian* A60, *Varian* HA 100, *Bruker* HX 90/15 und *Bruker* HX 270 und die ¹³C-NMR.-Spektren auf dem Apparat *Bruker* HX 90/15 aufgenommen, wobei die δ -Werte in ppm angegeben und auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) bezogen sind. Zur Charakterisierung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: *J* = Kopplungskonstante in Hz, *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multiplett, br. = breit.

Wir danken den zentralen Forschungseinheiten (Leitung: Prof. Dr. *W. Boguth*) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten. Im besonderen möchten wir unseren Dank an Dr. *A. Dirscherl* (Mikroanalysen), Dr. *W. Arnold* und Dr. *G. Englert* (NMR.) und Dr. *M. Grosjean* (IR.) richten.

1. Herstellung der Riboside 5 und 11-17. - 1.1. *1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbon säure-dimethylester (11)*. - 1.1.1. *Schmelzverfahren*. Ein Gemisch aus 27,7 g (55 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (**6**) [31] und 9,2 g (50 mmol) Imidazol-4,5-dicarbon säure-dimethylester (**7**) [32] wurde geschmolzen und nach Zugabe von 0,2 g Phosphorsäure-bis(*p*-nitrophenyl)ester bei 10-15 Torr 30 Min. auf 200° erhitzt. Im DC. (Essigester/Hexan 1:1) wurden neben den Ausgangssubstanzen zwei Produkte mit Rf 0,31 und 0,38 nachgewiesen, die mittels Chromatographie mit Hexan/Essigester 2:1 und 1:1 aufgetrennt wurden. Das Produkt mit Rf 0,38 wurde nach

Umkristallisation aus Methanol/Petroläther als **11** identifiziert, Ausbeute 13,1 g (42%), Smp. 123-124°, $[\alpha]_D^{25} = -2.5^\circ$ ($c = 1.00$, Chloroform). - IR.: 1733 (C=O Ester). - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, Aceton- d_6): 8,27 (s, H-C(2)); 6,74 (d, $J_{1,2} = 4.0$, H-C(1')); 6,11 (d × d, $J_{2,3'} = 5.5$, H-C(2')); 6,03 (d × d, $J_{3',4'} = 6.0$, H-C(3')); (CDCl₃): 6.66 (d, $J_{1,2} = 3.5$, H-C(1')).

C₃₃H₂₈N₂O₁₁ (628,59) Ber. C 63,06 H 4,49 N 4,46% Gef. C 63,07 H 4,42 N 4,35%

Als zweites Produkt (Rf 0,31) wurden 1,8 g (6%) *1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- α -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* (**13**) isoliert: Smp. 120° (Äthanol/Petroläther), $[\alpha]_D^{25} = -49,2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl₃). - IR.: 1746, 1725 (C=O Ester). - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl₃): 8.12 (s, H-C(2)); 6.95 (d, $J_{1,2} = 5.5$, H-C(1')); 6.28 (d × d, $J_{2,3'} = 5.5$, H-C(2')); 5.97 (d × d, $J_{3',4'} = 3.6$, H-C(3')); 5.05 (d × d × d, $J_{4',5'} \sim 3.5$, $J_{4',5''} \sim 4.0$, H-C(4')); ~ 4.77 (d × d, H'-C(5')); ~ 4.63 (d × d, H''-C(5')); 3.90 (s, CH₃O); 3.62 (s, CH₃O).

C₃₃H₂₈N₂O₁₁ (628,59) Ber. C 63,06 H 4,49 N 4,46% Gef. C 63,00 H 4,51 N 4,34%

1.1.2. *Silylverfahren*. Die Lösung von 6 g (32,6 mmol) Imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**7**) in 30 ml Hexamethyldisilazan und 0,5 ml Trimethylchlorsilan wurde 48 Std. unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Hexamethyldisilazan wurde abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (150°/0,08 Torr). Es wurden 7,8 g (93%) *1-(Trimethylsilyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* (**9**) als farbloses Öl erhalten.

Rohes Silylderivat **9** (aus 18,4 g (100 mmol) **7**) und 50,5 g (100 mmol) **6**, gelöst in 500 ml Äthylchlorid wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 11,8 ml (100 mmol) Zinntetrachlorid in 250 ml Äthylchlorid versetzt, 48 Std. stehen gelassen, danach mit 500 ml Dichlormethan verdünnt und schliesslich auf 750 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Das Gemisch wurde über *Celite* filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Hexan/Essigester 1:1). Umkristallisation aus Methanol/Petroläther lieferte 51,6 g (82%) **11**, welches mit dem nach dem Schmelzverfahren (vgl. 1.1.1) hergestellten Produkt identisch war (Smp., $[\alpha]_D$ und DC.-Vergleich).

1.2. *1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester* (**12**). Imidazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester (**8**) [33] wurde silyliert (s. 1.1.2) und das rohe Silylderivat **10** mit **6**, wie unter 1.1.2 beschrieben, gekoppelt und aufgearbeitet. Es resultierte **12** als Öl in 84proz. Ausbeute, $[\alpha]_D^{25} = -3.5^\circ$ ($c = 1.00$, Chloroform). - $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz, CDCl₃): 6.69 (d, $J_{1,2} \sim 4.0$, H-C(1')).

C₃₅H₃₂N₂O₁₁ (656,64) Ber. C 64,02 H 4,91 N 4,27% Gef. C 63,76 H 4,97 N 4,15%

1.3. *1- β -D-Ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid* (**5**). - 1.3.1. *Aus 11*. Die Lösung von 25,2 g (40,1 mmol) **11** in 500 ml Methanol, das bei 0° mit wasserfreiem Ammoniak gesättigt worden war, wurde nach 3 Tage Stehen bei RT. auf ca. 50 ml eingengt, über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, das Produkt abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert: 10,2 g (89%) **5**, Smp. 228°, $[\alpha]_D^{25} = -16,3^\circ$ ($c = 1.00$, Pyridin) (Lit.: Smp. 218-220°, $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ ($c = 0.28$, Pyridin) [6]). - IR.: 1685 (C=O Amid). - $^1\text{H-NMR}$.: siehe *Tabelle 1*. - $^{13}\text{C-NMR}$.: siehe *Tabelle 2*.

C₁₀H₁₄N₄O₆ (286,24) Ber. C 41,96 H 4,93 N 19,57% Gef. C 41,71 H 5,01 N 19,45%

1.3.2. *Aus 12*. In einem wie unter 1.3.1 durchgeführten Ansatz wurde **5** aus **12** in 81proz. Ausbeute erhalten. Durch Filtration des Reaktionsgemisches wurde in 5-10proz. Ausbeute ein Nebenprodukt isoliert, das nach Umkristallisation aus Eisessig als *1-(5-O-Benzoyl- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid* (**17**) identifiziert wurde: Smp. 243°, $[\alpha]_D^{25} = +7,4^\circ$ ($c = 1.00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1711 (C=O Ester), 1677, 1650 (C=O Amid). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, (CD₃)₂SO): 10,61 (br., NH); 8,16 (s, H-C(2)); ~ 8.0 (br., NH); 7,84 (br., NH); ~ 7.6 (br., NH); 6,65 (d, $J_{1,2} = 2.2$, H-C(1')); 4,58 ($\sim d$, $J_{4',5'} \sim J_{4',5''} \sim 3.5$, H-C(5')).

C₁₇H₁₈N₄O₇ (390,35) Ber. C 52,31 H 4,65 N 14,35% Gef. C 52,10 H 4,73 N 14,05%

1.4. *1- α -D-Ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid* (**14**). Der Diester **13** wurde, wie unter 1.3.1 beschrieben, in das Diamid **14** übergeführt (77%), Smp. 165-167° (Methanol/Isopropyläther),

$[\alpha]_D^{25} = -42,5^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). – IR.: 1683, 1659, 1651 (C=O Amid). – $^1\text{H-NMR}$.: siehe *Tabelle 1*. – $^{13}\text{C-NMR}$.: siehe *Tabelle 2*.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ (286,24) Ber. C 41,96 H 4,93 N 19,57% Gef. C 41,95 H 4,95 N 19,50%

1.5. *1-(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (15)*. Zu einer Suspension von 54,7 g (191 mmol) **5** in 1,4 l Aceton und 100 ml Acetondimethylacetal wurden 13,6 g (71,5 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gegeben; nach 48 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch filtriert, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in 1 l Wasser aufgenommen, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, am *Kutscher-Stuedel* mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die kristallisierende Lösung wurde über Nacht stehen gelassen und das Produkt abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Essigester wurden 45,1 g (72%) **15** erhalten: Smp. 151–153°, $[\alpha]_D^{25} = +11,0^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). – IR.: 1673 (C=O Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 10,60 (br., NH); 8,33 (s, H–C(2)); 7,99 (br., NH); 7,83 (br., NH); 7,63 (br., NH); 6,93 (*d*, $J_{1,2} \sim 1,7$, H–C(1')); 5,19 (*t*, OH); $\sim 4,92$ (*d* \times *d*, $J_{2,3} = 6,0$, H–C(2')); $\sim 4,83$ (*d* \times *d*, $J_{3,4} \sim 4,0$, H–C(3')); 4,15 (*d* \times *d* \times *d*, H–C(4')); 1,52 (s, CH_3); 1,31 (s, CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ (326,31) Ber. C 47,85 H 5,56 N 17,17% Gef. C 47,87 H 5,59 N 17,09%

1.6. *1-(2,3-O-Isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (16)*. Ein Gemisch von 2,5 g (8,7 mmol) **14**, 0,5 g (2,6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 100 ml Aceton und 5 ml Acetondimethylacetal wurde nach 2 Std. Rühren bei RT. eingedampft und der Rückstand mit Chloroform/Äthanol 19:1 chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Äthanol resultierten 1,6 g (53%) **16** vom Smp. 129–131°, $[\alpha]_D^{25} = -92,6^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). – IR.: 1670 (C=O Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 10,74 (br., NH); $\sim 7,95$ (br., NH); 7,94 (s, H–C(2)); 7,76 (br., NH); 7,52 (br., NH); 6,80 (*d*, $J_{1,2} = 4,5$, H–C(1')); 5,11 (*t*, OH); 4,98 (*d* \times *d*, $J_{2,3} = 6,0$, H–C(2')); 4,83 (*d*, $J_{3,4} \sim 0$, H–C(3')); 4,46 (*d* \times *d*, $J_{4,5} \sim J_{4,5'} \sim 3,0$, H–C(4')); 1,21 (s, CH_3); 1,01 (s, CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (349,34) Ber. C 48,13 H 6,06 N 16,04% Gef. C 48,03 H 6,07 N 16,11%

2. Strukturabwandlungen an den Imidazolseitenketten. – 2.1. *Herstellung der N,N'-disubstituierten Diamide 18–20 und 22–26.* – *Allgemeine Vorschrift.* Die Ester **11** oder **12** wurden in einer Lösung des Amins in Methanol oder Wasser bei RT. gerührt. Nach beendeter Reaktion (Überprüfung durch DC.) wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Umkristallisation, gegebenenfalls durch Chromatographie gereinigt.

2.1.1. *N,N'-Dimethyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (18)*. Aus 30 g (47,7 mmol) **11** und 400 ml 40proz. Methylamin wurden 13,6 g (91%) **18** erhalten: Smp. 193° (2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = -42,5^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). – IR.: 1666, 1635 (C=O Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,17 (*qa*, NH); 8,68 (*qa*, NH); 8,53 (s, H–C(2)); 6,55 (*d*, $J_{1,2} = 1,9$, H–C(1')).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ (314,30) Ber. C 45,86 H 5,77 N 17,83% Gef. C 46,07 H 5,70 N 17,78%

2.1.2. *N,N'-Dipropyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (19)*. Aus 14,6 g (22,2 mmol) **12** und 7,9 g (134 mmol) Propylamin in 200 ml Methanol wurden 4,6 g (56%) **19** erhalten: Smp. 163° (Methanol/Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25} = -41,5^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). – IR.: 1660, 1635 (C=O Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,33 (*t*, NH); 8,67 (*t*, NH); 8,58 (s, H–C(2)); 6,60 (*d*, $J_{1,2} = 1,5$, H–C(1')).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ (370,41) Ber. C 51,88 H 7,08 N 15,13% Gef. C 51,95 H 7,04 N 15,26%

2.1.3. *N,N'-Diheptyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (20)*. Aus 10,2 g (15,5 mmol) **12** und 11 g (95 mmol) Heptylamin in 200 ml Methanol wurden 4,8 g (64%) **20** erhalten: Smp. 88–90° (Äthanol/Wasser), $[\alpha]_D^{25} = -32,8^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). – IR.: 1660, 1640 (C=O Amid). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,37 (*t*, NH); 8,60 (*t*, NH); 8,55 (s, H–C(2)); 6,57 (*d*, $J_{1,2} = 1,5$, H–C(1')).

$\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$ (482,62) Ber. C 59,73 H 8,77 N 11,61% Gef. C 59,71 H 8,81 N 11,64%

2.1.4. *N,N'*-Dicyclopropyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**22**). Aus 12,6 g (20 mmol) **11** und 100 ml einer 40proz. Cyclopropylaminlösung wurden 4,6 g (63%) **22** erhalten: Smp. 205–206° (Essigester), $[\alpha]_D^{25} = -51,0^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1656, 1636 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 11,34 (*d*, NH); 8,57 (*d*, NH); 8,56 (*s*, H-C(2)); 6,54 (*d*, $J_{1,2} \sim 1,2$, H-C(1')).

C₁₆H₂₂N₄O₆ (366,37) Ber. C 52,45 H 6,05 N 15,29% Gef. C 52,30 H 6,15 N 15,09%

2.1.5. *N,N'*-Diphenäthyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**23**). Aus 26,4 g (40,2 mmol) **12** und 49 g (404 mmol) Phenäthylamin in 500 ml Methanol wurden 17,2 g (87%) **23** erhalten: Smp. 148° (Methanol), $[\alpha]_D^{25} = -28,5^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1660, 1636 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 11,38 (*t*, NH); 8,67 (*t*, NH); 8,55 (*s*, H-C(2)); 6,58 (*d*, $J_{1,2} \sim 1,5$, H-C(1')).

C₂₆H₃₀N₄O₆ (494,55) Ber. C 63,15 H 6,11 N 11,33% Gef. C 63,00 H 6,13 N 11,34%

2.1.6. *N,N'*-Diallyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**24**). Aus 13,0 g (19,8 mmol) **11** und 6,9 g (121 mmol) Allylamin in 200 ml Methanol wurden 5,4 g (74%) **24** erhalten: Smp. 160° (Essigester), $[\alpha]_D^{25} = -51,9^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1649, 1629 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 11,34 (*t*, NH); 8,79 (*t*, NH); 8,56 (*s*, H-C(2)); 6,54 (*d*, $J_{1,2} \sim 1,5$, H-C(1')).

C₁₆H₂₂N₄O₆ (366,37) Ber. C 52,45 H 6,05 N 15,29% Gef. C 52,29 H 6,02 N 15,25%

2.1.7. *N,N'*-Bis(2-methylallyl)-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**25**). Die Lösung von 18,9 g (30,1 mmol) **11** in 300 ml Methanol wurde mit 15 g (211 mmol) 2-Methylallylamin versetzt und 7 Tage gerührt. Im DC. (Chloroform/Äthanol 4:1) wurden zwei Produkte mit Rf 0,65 bzw. 0,54 nachgewiesen, die mittels Chromatographie mit Chloroform/Äthanol 19:1 bzw. 9:1 aufgetrennt wurden. Nach Umkristallisation wurden 5,8 g (49%) **25** und 2,1 g (20%) *N*-(2-Methylallyl)-5-methoxycarbonyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamid (**27**) erhalten.

25 (Rf 0,65): Smp. 157° (Methanol/Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25} = -41,9^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1656, 1637 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 11,36 (*t*, NH); 8,80 (*t*, NH); 8,60 (*s*, H-C(2)); 6,57 (*d*, $J_{1,2} = 1,5$, H-C(1')).

C₁₈H₂₆N₄O₆ (394,43) Ber. C 54,81 H 6,64 N 14,21% Gef. C 54,83 H 6,81 N 14,08%

27 (Rf 0,54): Smp. 152° (Methanol), $[\alpha]_D^{25} = -21,9^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1701 (C=O Ester), 1656 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 9,06 (*t*, NH); 8,25 (*s*, H-C(2)); 5,80 (*d*, $J_{1,2} = 3,7$, H-C(1')); 3,76 (*s*, CH₃O).

C₁₅H₂₁N₃O₇ (355,35) Ber. C 50,70 H 5,96 N 11,83% Gef. C 50,52 H 5,90 N 11,72%

2.1.8. *N,N'*-Bis(2-hydroxyäthyl)-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**26**). Aus 6,3 g (10,0 mmol) **11** und 100 ml 2-Hydroxyäthylamin wurden nach Chromatographie (Chloroform/Äthanol 1:1) 1,7 g (44%) **26** erhalten, Smp. 173–174° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = -44,8^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1655, 1626 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 11,13 (*t*, NH); 8,43 (*s*, H-C(2)); 8,41 (*t*, NH); 6,55 (*d*, $J_{1,2} \sim 2,0$, H-C(1')).

C₁₄H₂₂N₄O₈ (374,35) Ber. C 44,92 H 5,92 N 14,97% Gef. C 44,83 H 5,99 N 14,88%

2.2. *N,N'*-Diisopropyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (**21**). Die Lösung von 4,8 g (15,2 mmol) **29** und 4 ml Isopropylamin in 200 ml Methanol wurde 4 Tage unter Rückfluss erhitzt, dann eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: Es resultierten 3,2 g (57%) **21**, Smp. 189°, $[\alpha]_D^{25} = -47,9^\circ$ ($c = 1,02$, Pyridin). - IR.: 1651, 1617 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (90 MHz, (CD₃)₂SO): 11,24 (*d*, NH); 8,56 (*s*, H-C(2)); 8,35 (*d*, NH); 6,54 (*d*, $J_{1,2} = 1,8$, H-C(1')).

C₁₆H₂₆N₄O₆ (370,41) Ber. C 51,88 H 7,08 N 15,13% Gef. C 51,82 H 7,11 N 14,77%

2.3. *Isopropylammonium-5-methoxycarbonyl-1- β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxylat* (**28**). Die Suspension von 12,6 g (20 mmol) **11** in 100 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 11,8 g (200 mmol) Isopropylamin in 100 ml Wasser versetzt, 18 Std. bei RT. gerührt (Auflösung), danach eingedampft

und der Rückstand 2mal mit Wasser und 3mal mit Äthanol/Benzol eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Äthanol resultierten 2,6 g (36%) **28**, Smp. 174–175° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -37,5^\circ$ ($c = 1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1712 (C=O Amid), 1602, 1400 (COO⁻). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 7,86 (s, H-C(2)); 5,87 (*d*, $J_{1,2} = 4,0$, H-C(1')); 3,67 (s, CH₃O); 1,19 (*d*, $J = 6,5$, (CH₃)₂CH).

C₁₄H₂₃N₃O₈ (361,35) Ber. C 46,53 H 6,42 N 11,63% Gef. C 46,55 H 6,49 N 11,52%

2.4. *1-β-D-Ribofuranosylimidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (29)*. - 2.4.1. *Durch Umsetzung von 11 mit Natriummethylat*. Zu 500 mg Natrium in 100 ml Methanol wurden 5,0 g (8 mmol) **11** gegeben und die Lösung 1 Std. bei RT. stehen gelassen, danach mit Eisessig neutralisiert, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Chloroform/Äthanol 9:1). Nach Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther resultierten 1,3 g (51%) **29**, Smp. 125° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -15,9^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1711 (C=O Ester). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 8,35 (s, H-C(2)); 5,87 (*d*, $J_{1,2} = 4,2$, H-C(1')); 3,86 (s, CH₃O); 3,80 (s, CH₃O).

C₁₂H₁₆N₂O₈ (316,27) Ber. C 45,57 H 5,10 N 8,86% Gef. C 45,40 H 5,19 N 8,63%

2.4.2. *Umsetzung von 11 mit Isopropylamin*. Die Lösung von 19 g (30,2 mmol) **11** in 350 ml Methanol wurde mit 17,7 g (300 mmol) Isopropylamin versetzt, 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 7,1 g (74%) **29** (durch DC.-Vergleich, $[\alpha]_D$ und Misch.-Smp. identifiziert).

3. *Herstellung der Arabinoside 33 und 34*. - 3.1. *1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-arabinofuranosyl)-4,5-dicarbonsäure-diäthylester (α-31 und β-32)*. Das rohe Silylderivat **10** [aus 9,3 g (43,8 mmol) **8**] und 23,0 g (43,8 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-arabinofuranosyl-bromid (**30**) [34] wurden in 200 ml Toluol gelöst und die Lösung 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 200 ml 1,2-Dichloräthan verdünnt und auf 500 ml einer Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: Es resultierten 16,7 g (58%) **31**. Laut DC. (Hexan/Essigester 1:1) enthält die Mutterlauge zwei Hauptprodukte mit Rf 0,50 bzw. 0,46. Sie wurde eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie mit Hexan/Essigester 2:1 aufgetrennt. Nach Umkristallisieren resultierten 3,0 g (10%) **31** und 2,1 g (7%) **32**.

31 (Rf 0,46): Smp. 155–156° (Essigester/Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25} = -31,2^\circ$ ($c = 1,00$, Chloroform). - IR.: 1731, 1709 (C=O Ester). - ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 8,00 (s, H-C(2)); 6,74 (*d*, $J_{1,2} = 1,2$, H-C(1')).

C₃₅H₃₂N₂O₁₁ (656,64) Ber. C 64,02 H 4,91 N 4,27% Gef. C 63,81 H 5,00 N 4,05%

32 (Rf 0,50): Smp. 128° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +16,6^\circ$ ($c = 1,00$, Chloroform). - IR.: 1730 (C=O Ester). - ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 8,15 (s, H-C(2)); 6,85 (*d*, $J_{1,2} = 4,5$ H-C(1')); 6,04 (*d* × *d*, $J_{2,3} \sim 1,5$, H-C(2')); 5,66 (*d* × *d*, $J_{3,4} = 3,5$, H-C(3')); 4,60 (*m*, H-C(4')).

C₃₅H₃₂N₂O₁₁ (656,64) Ber. C 64,02 H 4,91 N 4,27% Gef. C 64,08 H 4,90 N 4,39%

3.2. *1-α-D-Arabinofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (33)*. Aus **31** nach 1.3.1: 84%, Smp. 194° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +28,7^\circ$ ($c = 1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1664 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 10,73 (br., NH); ~8,02 (br., NH); 8,02 (s, H-C(2)); 7,78 (br., NH); 7,60 (br., NH); 6,57 (*d*, $J_{1,2} = 1,5$, H-C(1')).

C₁₀H₁₄N₄O₆ (286,24) Ber. C 41,96 H 4,93 N 19,57% Gef. C 41,97 H 5,04 N 19,58%

3.3. *1-β-D-Arabinofuranosylimidazol-4,5-dicarboxamid (34)*. Aus **32** nach 1.3.1: 83%, Smp. 193° (Zers.) (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +92,1^\circ$ ($c = 1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1675 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (90 MHz, (CD₃)₂SO): 10,77 (br., NH); 8,16 (s, H-C(2)); 7,99 (br., NH); 7,80 (br., NH); 7,60 (br., NH); 6,86 (*d*, $J_{1,2} = 4,2$, H-C(1')).

C₁₀H₁₄N₄O₆ (286,24) Ber. C 41,96 H 4,93 N 19,57% Gef. C 41,89 H 4,92 N 19,43%

4. *Herstellung der 5'-Carbonsäurederivate 37–42*. - 4.1. *1-Desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranuronsäure (35)*. - 4.1.1. *Oxydation von 15 mit Kaliumpermanganat*. Eine Lösung von 15,9 g (48,7 mmol) **15** in 1,5 l Wasser wurde mit 5,5 g Natriumhydroxid und 23,2 g (146,8 mmol) Kaliumpermanganat versetzt und 2 Std. bei RT. gerührt. Danach wurde das Gemisch

über *Celite* filtriert, überschüssiges Kaliumpermanganat im Filtrat mit 30proz. Wasserstoffperoxid zersetzt und erneut filtriert. Das Filtrat wurde auf ca. 250 ml eingengt, unter Eiswasserkühlung mit Trifluoressigsäure angesäuert, über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen und der Niederschlag filtriert. Nach Umkristallisation aus Äthanol resultierten 7,8 g (47%) **35** vom Smp. $> 250^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +70,1^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 2566 (COOH), 1739 (C=O Säure), 1682, 1650 (C=O Amid). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 10,72 (br., NH); 8,28 (s, H-C(2)); 8,07 (br., NH); 7,88 (br., NH); 7,67 (br., NH); 7,09 (s, H-C(1')); 1,55 (s, CH_3); 1,36 (s, CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$ (340,29) Ber. C 45,89 H 4,74 N 16,46% Gef. C 45,91 H 4,95 N 16,22%

4.1.2. *Oxydation von 15 mit Chromtrioxid*. Die Lösung von 1,0 g (3,1 mmol) **15** in 10 ml Eisessig wurde mit 0,4 g Chromtrioxid versetzt, 36 Std. bei RT. gerührt und das ausgefallene Produkt danach abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen und getrocknet: 0,4 g (38%) **35** (mit dem unter 4.1.1 beschriebenen Produkt nach Smp. und DC. identisch).

4.2. *1-Desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)- β -D-ribofuranuronsäure (36)*. - 4.2.1. *Katalytische Oxydation von 5*. Die Lösung von 20 g (69,9 mmol) **5** in 2 l Wasser wurde bei 80° mit Platin (aus 10 g Platinoxid) versetzt, Sauerstoff unter kräftigem Rühren bei 80° durchgeleitet, dabei 8,6 g Natriumhydrogencarbonat in mehreren Portionen zugegeben, um das Gemisch alkalisch zu halten. Nach 72 Std. wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung auf ca. 100 ml eingengt, unter Eiswasserkühlung mit Trifluoressigsäure angesäuert und der Niederschlag abfiltriert: 12,4 g (59%) **36**.

4.2.2. *Verseifung von 35*. Die Suspension von 20,2 g (59,4 mmol) **35** in 500 ml Trifluoressigsäure und 120 ml Wasser wurde 30 Min. bei RT. gerührt (Auflösung), eingedampft und der Rückstand 2mal mit je 100 ml Wasser wieder eingedampft und mit 50 ml Wasser digeriert. Nach 18stdg. Stehen bei 5° wurde das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen: 16,7 g (94%) **36**.

4.3. *1-Desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)- β -D-ribofuranuronsäure-methylester (37)*. - 4.3.1. *Veresterung von 36 mit Diazomethan*. Eine Suspension von 16,2 g (54 mmol) **36** in 2,6 l Methanol wurde solange mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt, bis die erhaltene Lösung eine leicht gelbe Farbe behielt, danach eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: Es resultierten 14,9 g (88%) **37**, Smp. $203-204^\circ$ (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +37,6^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1747 (C=O Ester), 1675, 1644 (C=O Amid). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 10,65 (br., NH); 8,52 (s, H-C(2)); 8,05 (br., NH); 7,83 (br., NH); 7,72 (br., NH); 6,76 (d, $J_{1,2'} = 2,8$, H-C(1')); 3,80 (s, CH_3O).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7$ (314,25) Ber. C 42,04 H 4,49 N 17,83% Gef. C 42,18 H 4,31 N 17,65%

4.3.2. *Veresterung von 36 mit Methanol/Thionylchlorid*. Eine Suspension von 21,0 g (70 mmol) **36** in 5 l Methanol wurde bei 5° mit 21 ml Thionylchlorid versetzt und 18 Std. bei RT. gerührt. Die erhaltene Lösung wurde bis zur beginnenden Kristallisation eingengt, 18 Std. bei 5° stehen gelassen und das Produkt abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Methanol resultierten 17,8 g (81%) **37**.

4.4. *1-Desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)- β -D-ribofuranuronsäure-äthylester (38)*. Die Suspension von 16,8 g (56 mmol) **36** in 1,7 l Äthanol wurde mit 17 ml Thionylchlorid versetzt und 18 Std. bei RT. gerührt. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation aus Äthanol resultierten 10,5 g (51%) **38**, Smp. $212-213^\circ$ (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +29,8^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1757 (C=O Ester), 1677, 1643 (C=O Amid). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 10,65 (br., NH); 8,52 (s, H-C(2)); 8,07 (br., NH); 7,85 (br., NH); 7,70 (br., NH); 6,77 (d, $J_{1,2'} = 2,8$, H-C(1')).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$ (328,28) Ber. C 43,91 H 4,91 N 17,07% Gef. C 43,90 H 4,93 N 17,19%

4.5. *Herstellung der 5'-Carboxamide 39-42*. - *Allgemeine Vorschrift*. Der Ester **37** oder **38** (20 mmol) wurde mit je 1 mol Amin in Methanol, Äthanol oder Wasser bei RT. gerührt. Nach beendeter Reaktion (Überprüfung durch DC.) wurde das Gemisch bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

4.5.1. *1-Desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)- β -D-ribofuranuronamid (39)*. Aus **37** (95%) oder aus **38** (85%), Smp. $244-245^\circ$ (Zers.) (Methanol/Wasser), $[\alpha]_D^{25} = +52,1^\circ$ ($c = 1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1699, 1673, 1600 (C=O Amid). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 10,61 (br., NH); 8,83 (s, H-C(2)); 8,07 (br., NH); 7,85 (br., NH); 7,72 (br., 2 NH); 7,47 (br., NH); 6,67 (d, $J_{1,2'} = 2,2$, H-C(1')).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$ (299,24) Ber. C 40,14 H 4,38 N 23,40% Gef. C 40,14 H 4,37 N 23,40%

4.5.2. N-Methyl-1-desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)- β -D-ribofuranuronamid (40). Aus 37 (65%), Smp. 214-215° (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +35,8^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1673 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 10,70 (br., NH); 8,90 (s, H-C(2)); 8,29 (qa, CH₃NH); 8,07 (br., NH); 7,85 (br., NH); 7,65 (br., NH); 6,69 (d, $J_{1,2} = 2,0$, H-C(1')).

C₁₁H₁₅N₅O₆ (313,27) Ber. C 42,17 H 4,83 N 22,36% Gef. C 42,25 H 4,89 N 22,19%

4.5.3. N-Äthyl-1-desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)- β -D-ribofuranuronamid (41). Aus 37 (52%), Smp. 206-207° (Zers.) (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +38,0^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1673 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 10,73 (br., NH); 8,92 (s, H-C(2)), 8,37 (t, CH₃CH₂NH); 8,08 (br., NH); 7,87 (br., NH); 7,68 (br., NH); 6,73 (d, $J_{1,2} = 2,0$, H-C(1')).

C₁₂H₁₇N₅O₆ (327,30) Ber. C 44,04 H 5,24 N 21,40% Gef. C 44,13 H 5,47 N 20,90%

4.5.4. N-Allyl-1-desoxy-1-(4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl)- β -D-ribofuranuronamid (42). Aus 37³⁾ (58%), Smp. 212-213° (Zers.) (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +36,8^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1671 (C=O Amid). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 10,69 (br., NH); 8,84 (s, H-C(2)); 7,97 (br., NH); 7,78 (br., NH); 7,59 (br., NH); 6,66 (d, $J_{1,2} \leq 1$, H-C(1')).

C₁₃H₁₇N₅O₆ (339,31) Ber. C 46,02 H 5,05 N 20,64% Gef. C 45,76 H 5,23 N 20,59%

5. Herstellung der Salpetersäureester. - 5.1. Salpetersäureester 43-51. - Allgemeine Vorschrift. 10 mmol des Nucleosids werden bei -40° in 30 ml rauchender Salpetersäure gelöst. Dazu wird ein auf -20° vorgekühltes Gemisch aus 10 ml Oleum und 10 ml Nitromethan so getropft, dass die Temperatur -30° nicht übersteigt. Das Gemisch wird 45 Min. bei RT. gerührt, dann unter starkem Rühren tropfenweise auf 1 l Eis und Wasser gegeben. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen, im Exsikkator über Kaliumhydroxid getrocknet und umkristallisiert.

5.1.1. 1-(2,3,5-Tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (43). Aus 5 resultierten 31% 43, Smp. 170° (Zers.) (Äthanol), $[\alpha]_D^{25} = +32,6^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1671 (C=O Amid), 1671, 1608, 1282, 848 (ONO₂). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 10,77 (br., NH); 8,26 (s, H-C(2)); 8,08 (br., NH); 7,90 (br., NH); 7,83 (br., NH); 6,89 (d, $J_{1,2} = 3,0$, H-C(1')); 6,16 (d × d, $J_{2,3} = 6,0$, H-C(2')); 5,99 (d × d, $J_{3,4} = 6,0$, H-C(3')); ~ 5,11 (d × d, $J_{4,5} = 3,5$, $J_{5,5'} = 12,5$, H'-C(5')); ~ 4,94 (d × d, $J_{4,5'} = 6,0$, H''-C(5')); 4,62 (m, H-C(4')).

C₁₀H₁₁N₇O₁₂ (421,23) Ber. C 28,51 H 2,63 N 23,28% Gef. C 28,58 H 2,58 N 23,55%

5.1.2. N,N'-Dimethyl-N,N'-dinitro-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (44). Aus 18 resultierten 87% amorphes 44, $[\alpha]_D^{25} = +30,3^\circ$ ($c = 1,00$, Chloroform). - IR.: 1678 (C=O Amid), 1281, 840 (ONO₂), 1589 (NNO₂). - ¹H-NMR. (90 MHz, (CD₃)₂SO): 8,45 (s, H-C(2)); 6,38 (d, $J_{1,2} = 5,5$, H-C(1')); 6,25 (d × d, $J_{2,3} \sim 5,5$, H-C(2')); 5,97 (d × d, $J_{3,4} = 5,0$, H-C(3')); 3,63 (s, CH₃); 3,60 (s, CH₃).

5.1.3. 1-(2,3,5-Tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (45). Aus 29 resultierten 80% amorphes 45, $[\alpha]_D^{25} = +52,5^\circ$ ($c = 1,00$, Chloroform). - IR.: 1747, 1720 (C=O Ester), 1677, 1660, 1645, 1280, 857 (ONO₂). - ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,93 (s, H-C(2)); 6,28 (d, $J_{1,2} = 3,3$, H-C(1')); 5,98 (d × d, $J_{2,3} = 6,0$, H-C(2')); 5,78 (d × d, $J_{3,4} = 7,5$, H-C(3')); ~ 4,96 (d × d, $J_{4,5} = 3,2$, $J_{5,5'} = 12,5$, H'-C(5')); 4,77 (d × d, $J_{4,5'} = 3,8$, H''-C(5')); 4,50 (m, H-C(4')).

C₁₂H₁₃N₅O₁₄ (451,26) Ber. C 31,94 H 2,90 N 15,52% Gef. C 31,98 H 2,88 N 15,52%

5.1.4. N(oder N')-Nitro-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-arabinofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (46). Aus 34 resultierten 83% 46, Smp. 155-156° (Zers.) (2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = +72,4^\circ$ ($c = 1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1712, 1672 (C=O Amid), 1294, 833 (ONO₂). - ¹H-NMR. (90 MHz, (CD₃)₂SO): 9,03 (br., NH); 8,78 (br., NH); 8,48 (s, H-C(2)); 7,01 (d, $J_{1,2} = 5,0$, H-C(1')); 6,24 (d × d, $J_{2,3} = 3,1$, H-C(2')); 6,02 (d × d, $J_{3,4} = 5,6$, H-C(3')); ~ 4,76 (m, H-C(4')).

C₁₀H₁₀N₈O₁₄ (466,23) Ber. C 25,76 H 2,16 N 24,03% Gef. C 25,88 H 2,11 N 24,07%

³⁾ Das Reaktionsgemisch wurde 18 Std. unter Rückfluss erhitzt.

5.1.5. N(oder N')-Nitro-1-(2,3,5-tri-O-nitro- α -D-arabinofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (47). Aus 33 resultierten 79% 47, Smp. 140-142° (Zers.) (2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = +21,4^\circ$ ($c=1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1717, 1680 (C=O Amid), 1680, 1298, 839 (ONO₂). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 9,02 (br., NH); 8,67 (br., NH); 8,53 (s, H-C(2)); 6,82 (~s, H-C(1')); 6,33 (~s, H-C(2')); 6,10 (~d, J_{3,4'} ~ 1,5, H-C(3')); ~ 5,45 (m, H-C(4')).

C₁₀H₁₀N₈O₁₄ (466,23) Ber. C 25,76 H 2,16 N 24,03% Gef. C 25,90 H 2,25 N 23,94%

5.1.6. 1-[4(oder 5)-Carbamoyl-5(oder 4)-(nitrocarbamoyl)imidazol-1-yl]-1-desoxy-2,3-di-O-nitro- β -D-ribofuranuronsäure-methylester (48). Aus 37 resultierten 48% 48, Smp. 149° (Zers.) (Methanol), $[\alpha]_D^{25} = +58,5^\circ$ ($c=1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1761 (C=O Ester), 1683, 1300, 843 (ONO₂), 1600 (NNO₂). - ¹H-NMR. (100 MHz, (CD₃)₂SO): 9,00 (br., NH); 8,72 (br., NH); 8,70 (s, H-C(2)); 6,89 (d, J_{1,2'} = 3,5, H-C(1')); 6,41 (d x d, J_{2,3'} ~ 5,5, H-C(1')); 6,28 (d x d, J_{3,4'} = 5,5, H-C(3')); 5,19 (d, H-C(4')); 3,81 (s, CH₃O).

C₁₁H₁₁N₇O₁₃ (449,24) Ber. C 29,41 H 2,47 N 21,83% Gef. C 29,48 H 2,40 N 21,92%

5.1.7. 1-[4(oder 5)-Carbamoyl-5(oder 4)-(nitrocarbamoyl)imidazol-1-yl]-1-desoxy-2,3-di-O-nitro- β -D-ribofuranuronsäure-äthylester (49). Aus 38 resultierten 89% 49, Smp. 117-118° (2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = +53,9^\circ$ ($c=1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1742, 1722 (C=O Ester), 1681, 1628 (C=O Amid), 1308, 849 (ONO₂), 1576, 1308 (NNO₂). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 9,02 (br., NH); ~ 8,73 (br., NH); 8,69 (s, H-C(2)); 6,90 (d, J_{1,2'} ~ 3,0, H-C(1')).

C₁₂H₁₃N₇O₁₃ (463,27) Ber. C 31,11 H 2,83 N 21,17% Gef. C 31,16 H 2,85 N 21,09%

5.1.8. N-Methyl-1-desoxy-2,3-di-O-nitro-1-[N(oder N')-nitro-4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl]- β -D-ribofuranuronamid (50). Aus 40 resultierten 62% 50, Smp. 177° (Zers.) (Methanol), $[\alpha]_D^{25} = +35,6^\circ$ ($c=1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1683 (C=O Amid), 1654, 1291, 836 (ONO₂). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): ~ 9,10 (br., NH); 9,02 (s, H-C(2)); ~ 8,67 (br., NH); 8,49 (qa, CH₃NH); 6,85 (d, J_{1,2'} = 3,0, H-C(1')); 6,36 (d x d, J_{2,3'} = 5,0, H-C(2')); 6,05 (d x d, J_{3,4'} ~ 6,2, H-C(3')); 4,79 (d, H-C(4')).

C₁₁H₁₂N₈O₁₂ (448,26) Ber. C 29,47 H 2,70 N 25,00% Gef. C 30,04 H 2,83 N 24,83%

5.1.9. N-Äthyl-1-desoxy-2,3-di-O-nitro-1-[N(oder N')-nitro-4,5-dicarbamoylimidazol-1-yl]- β -D-ribofuranuronamid (51). Aus 41 resultierten 42% 51, Smp. 167-168° (Zers.) (2-Propanol), $[\alpha]_D^{25} = +32,8^\circ$ ($c=1,00$, Dimethylsulfoxid). - IR.: 1700, 1686, 1658 (C=O Amid), 1307, 1292, 857, 830 (ONO₂), 1588, 1307, 1292 (NNO₂). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): ~ 9,12 (br., NH); 9,07 (s, H-C(2)); ~ 8,69 (br., NH); 8,59 (t, CH₃CH₂NH); 6,93 (d, J_{1,2'} = 3,0, H-C(1')); 6,40 (d x d, J_{2,3'} = 5,0, H-C(2')); 6,09 (d x d, J_{3,4'} = 6,5, H-C(3')); 4,80 (d, H-C(4')).

C₁₂H₁₄N₈O₁₂ (462,29) Ber. C 31,18 H 3,05 N 24,24% Gef. C 31,24 H 3,08 N 24,52%

5.2. Salpetersäureester 52-58. - Allgemeine Vorschrift. Zu einer Lösung von 10 mmol 44 in 100 ml Methanol werden bei RT. und unter Rühren 40 mmol des entsprechenden Amins gegeben. Nach beendeter Reaktion (Überprüfung durch DC.) wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert, gegebenenfalls chromatographiert.

5.2.1. N,N'-Dimethyl-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (52). Ausbeute 54%, Smp. 149° (Zers.) (Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25} = +36,2^\circ$ ($c=0,50$, CHCl₃). - IR.: 1670 (C=O Amid), 1280, 850 (ONO₂). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 11,27 (qa, NH); 8,77 (qa, NH); 8,28 (s, H-C(2)); 6,91 (d, J_{1,2'} = 3,5, H-C(1')).

C₁₂H₁₅N₇O₁₂ (449,29) Ber. C 32,08 H 3,36 N 21,82% Gef. C 32,34 H 3,41 N 21,91%

5.2.2. N,N'-Diäthyl-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (53). Ausbeute 50%, Öl, $[\alpha]_D^{25} = +34,4^\circ$ ($c=1,00$, (CH₃)₂SO). - IR.: 1670 (C=O Amid), 1280, 853 (ONO₂), 1600 (NNO₂). - ¹H-NMR. (60 MHz, (CD₃)₂SO): 11,47 (t, NH); 8,76 (t, NH); 8,25 (s, H-C(2)); 6,90 (d, J_{1,2'} = 3,0, H-C(1')); 6,17 (d x d, J_{2,3'} ~ 6,5, H-C(2')); 5,97 (d x d, J_{3,4'} ~ 6,5, H-C(3')).

C₁₄H₁₉N₇O₁₂ (477,34) Ber. C 35,23 H 4,01 N 20,54% Gef. C 35,67 H 4,17 N 20,06%

5.2.3. *N,N'*-Dipropyl-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (54). Ausbeute 59%, Öl, $[\alpha]_D^{25} = +28,6^\circ$ ($c = 0,50$, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$). - IR.: 1670 (C=O Amid), 1281, 851 (ONO_2), 1600 (NNO_2). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,45 (*t*, NH); 8,84 (*t*, NH); 8,29 (*s*, H-C(2)); 6,92 (*d*, $J_{1,2} = 3,5$, H-C(1')); 6,18 (*d* \times *d*, $J_{2,3} = 6,5$, H-C(2')); 6,00 (*d* \times *d*, $J_{3,4} = 6,5$, H-C(3')).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_{12}$ (505,40) Ber. C 38,03 H 4,59 N 19,40% Gef. C 38,35 H 4,65 N 19,22%

5.2.4. *N,N'*-Diallyl-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (55). Ausbeute 68%, Öl, $[\alpha]_D^{25} = +29,3^\circ$ ($c = 1,00$, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,48 (*t*, NH); 9,02 (*t*, NH); 8,34 (*s*, H-C(2)); 6,92 (*d*, $J_{1,2} = 3,5$, H-C(1')); 6,20 (*d* \times *d*, $J_{2,3} \sim 6,5$, H-C(2')); 6,00 (*d* \times *d*, $J_{3,4} \sim 6,5$, H-C(3')).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_{12}$ (501,36) Ber. C 38,33 H 3,82 N 19,56% Gef. C 38,62 H 3,79 N 19,23%

5.2.5. *N,N'*-Diphenäthyl-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-4,5-dicarboxamid (56). Ausbeute 35%, Smp. 93° (Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25} = +25,0^\circ$ ($c = 0,86$, CHCl_3). - IR.: 1670, 1639 (C=O Amid), 1280, 857 (ONO_2). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,48 (*t*, NH); 8,85 (*t*, NH); 8,29 (*s*, H-C(2)); 6,91 (*d*, $J_{1,2} = 3,5$, H-C(1')); 6,18 (*d* \times *d*, $J_{2,3} = 6,5$, H-C(2')); 6,00 (*d* \times *d*, $J_{3,4} = 6,5$, H-C(3')).

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_{12}$ (629,54) Ber. C 49,61 H 4,32 N 15,57% Gef. C 49,57 H 4,26 N 15,45%

5.2.6. 4-(*N*-Cyclopropylcarbamoyl)-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)imidazol-5-carbonsäuremethylester (57) und *N*-Cyclopropyl-[4(oder 5)-(cyclopropylamino-hydroxy-methyl-nitroamino-methyl)-1-(2,3,5-tri-O-nitro- β -D-ribofuranosyl)]-imidazol-5(oder 4)-carboxamid (58). Im DC. (Essigester/Hexan 1:1) des Reaktionsgemisches von 44 mit Cyclopropylamin wurden zwei Hauptprodukte mit Rf 0,78 und 0,37 nachgewiesen, die chromatographisch aufgetrennt wurden. Nach Umkristallisation resultierten 23% 57 und 32% 58.

57 (Rf 0,37): Smp. 137° (Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25} = +53,4^\circ$ ($c = 1,00$, Pyridin). - IR.: 1661 (C=O Amid), 1281, 852 (ONO_2). - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 8,94 (*d*, NH); 8,16 (*s*, H-C(2)); 6,32 (*d*, $J_{1,2} = 5,0$, H-C(1')); 6,22 (*d* \times *d*, $J_{2,3} = 5,0$, H-C(2')); 5,97 (*d* \times *d*, $J_{3,4} = 5,0$, H-C(3')); 5,06 (*d* \times *d*, $J_{4,5} = 2,5$, $J_{5,5''} = 11,5$, H'-C(5')); 4,82 (*d* \times *d*, $J_{4,5''} = 6,5$, H''-C(5')); 4,64 (*m*, H-C(4')); 3,74 (*s*, COOCH_3); 2,84 (*m*, H-C(1) des Cyclopropylrestes); 0,8-0,4 (*m*, 2 H-C(2) und 2 H-C(3) des Cyclopropylrestes).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (476,31) Ber. C 35,30 H 3,39 N 17,64% Gef. C 35,26 H 3,36 N 17,42%

58 (Rf 0,78): Smp. 73° (Isopropyläther). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\sim 11,9$ (br., OH); 11,39 (*d*, NH); 8,76 (*d*, NH); 8,26 (*s*, H-C(2)); 6,88 (*d*, $J_{1,2} = 3,5$, H-C(1')); 6,19 (*d* \times *d*, $J_{2,3} = 6,5$, H-C(2')); 6,00 (*d* \times *d*, $J_{3,4} = 6,5$, H-C(3')); 5,11 (*d* \times *d*, $J_{4,5} = 3,0$, $J_{5,5''} = 12,5$, H'-C(5')); 4,91 (*d* \times *d*, $J_{4,5''} = 5,5$, H''-C(5')); 4,63 (*m*, H-C(4')); 2,98 (*s*, CH_3); 2,9-2,7 (*m*, H-C(1) von zwei Cyclopropylresten); 0,9-0,4 (*m*, 2 H-C(2) und 2 H-C(3) von zwei Cyclopropylresten).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_{14}$ (577,42) Ber. C 35,36 H 4,02 N 21,83% Gef. C 35,47 H 3,95 N 21,95%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. C. Hartman & J. M. Buchanan, Ann. Rev. Biochemistry 28, 365 (1959); J. M. Buchanan & S. C. Hartman, Adv. Enzymol. 21, 199 (1959).
- [2] K. Mizuno, M. Tsujino, M. Takada, M. Hayashi, K. Atsumi, K. Asano & T. Matsuda, J. Antibiotics 27, 775 (1974).
- [3] M. J. Sweeney, F. A. Davis, G. E. Gutowski, R. L. Hamill, D. H. Hoffman & G. A. Poore, Cancer Res. 33, 2619 (1973).
- [4] J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell & L. N. Simon, J. med. Chemistry 15, 1150 (1972); G. P. Khare, R. W. Sidwell, J. T. Witkowski, L. N. Simon & R. K. Robins, Antimicrob. Ag. Chemother. 3, 517 (1973).
- [5] U. Niedballa & H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 82, 449 (1970); J. org. Chemistry 39, 3654 (1974).

- [6] *G.A. Howard, A.C. McLean, G.T. Newbold, F.S. Spring & A.R. Todd*, *J. chem. Soc.* 1949, 232.
- [7] *J.A. Montgomery & H.J. Thomas*, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides* 2, 91 (1975); *J.A. Montgomery, K. Hewson, A.G. Laseter & M.C. Thorpe*, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 7176 (1972).
- [8] *L.B. Townsend*, in *W.W. Zorbach & R.S. Tipson's 'Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry'*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York 1973, S. 267.
- [9] *J.A. Montgomery*, *Carbohydrate Res.* 33, 184 (1974).
- [10] *J.-L. Imbach, J.-L. Barascut, B.L. Kam, B. Rayner, C. Tamby & C. Tapiero*, *J. heterocycl. Chemistry* 10, 1069 (1973); *J.-L. Imbach, J.-L. Barascut, B.L. Kam & C. Tapiero*, *Tetrahedron Letters* 1974, 129.
- [11] *P. Prusiner & M. Sundaralingam*, *Acta crystallogr. B* 32, 419 (1976).
- [12] *M. Sundaralingam*, *Annals New York Acad. Sci.* 255, 3 (1975).
- [13] *I. Ya. Aleksandrova, V.L. Gol'dfarb, N.V. Khromov-Borisov & N.B. Brovtsyna*, *J. org. Chemistry USSR* 12, 1118 (1976).
- [14] *C. Altona & M. Sundaralingam*, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 8205 (1972); 95, 2333 (1973).
- [15] *D.B. Davies & S.S. Danyluk*, *Biochemistry* 13, 4417 (1974).
- [16] *B.J. Blackburn, A.A. Grey, I.C.P. Smith & F.E. Hruska*, *Canad. J. Chemistry* 48, 2866 (1970).
- [17] *R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan & B. Paul*, *Canad. J. Chemistry* 50, 773 (1972).
- [18] *P. Dea, M.P. Schweizer & G.P. Kreishman*, *Biochemistry* 13, 1862 (1974).
- [19] *R.H. Sarma, C.-H. Lee, F.E. Evans, N. Yathindra & M. Sundaralingam*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 7337 (1974); *M. Remin, E. Darzynkiewicz, I. Ekiel & D. Shugar*, *Biochim. biophys. Acta* 435, 405 (1976).
- [20] *R.G.S. Ritchie & A.S. Perlin*, *Carbohydrate Res.* 55, 121 (1977).
- [21] *G. Zemplén, A. Gerecs & J. Hadácsy*, *Chem. Ber.* 69, 1827 (1936).
- [22] *H.H. Stein*, *J. med. Chemistry* 16, 1306 (1973); *H.H. Stein, P. Somani & R.N. Prasad*, *New York Acad. Sci.* 255, 380 (1975); *W. Schütz & G. Raberger*, *Arch. int. Pharmacodyn.* 219, 140 (1976); *R.N. Prasad, A. Fung, K. Tietje, H.H. Stein & H.D. Brondyk*, *J. med. Chemistry* 19, 1180 (1976).
- [23] *R.R. Schmidt, U. Schloz & D. Schwille*, *Chem. Ber.* 101, 590 (1968).
- [24] *R.R. Schmidt & H.-J. Fritz*, *Chem. Ber.* 103, 1867 (1970).
- [25] *G.P. Moss, C.B. Reese, K. Schofield, R. Shapiro & Lord Todd*, *J. chem. Soc.* 1963, 1149.
- [26] *M.M. Winbury, B.B. Howe & M.A. Hefner*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 168, 70 (1969).
- [27] *R. Duschinsky, H. Walker, W. Wojnarowski, W. Arnold, G. Englert & B. Pellmont*, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides* 1, 411 (1974).
- [28] *M.M. Winbury, S.B. Wilkes & B.B. Howe*, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides* 1, 369 (1974).
- [29] *W.E. Bachmann, W.J. Horton, E.L. Jenner, N.W. McNaughton & C.E. Maxwell*, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 3132 (1950); *E.F. Renk & N. Clauson-Kaas*, *U.S. Pat.* 3,228,950 (1966); *Chem. Abstr.* 64, P 8151 h (1966).
- [30] *E.H. White & D.W. Grisley*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1191 (1961).
- [31] *E.F. Recondo & H. Rinderknecht*, *Helv.* 42, 1171 (1959).
- [32] *R.A. Baxter & F.S. Spring*, *J. chem. Soc.* 1945, 232.
- [33] *L. Bauer, C.N.V. Nambury & D. Dhawan*, *J. heterocycl. Chemistry* 1, 275 (1964).
- [34] *H.G. Fletcher*, *Methods in Carbohydrate Chemistry* 2, 228 (1963).