

Beiträge zur Synthese neuer Thioisomünchnone auf Pyrimidinnucleosid-Basis

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

Der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Vorgelegt von

Claudia Reitz

aus

Bensberg

Bonn 2003

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. Dr. W. Wamhoff
2. Referent: Prof. Dr. F. Vögtle

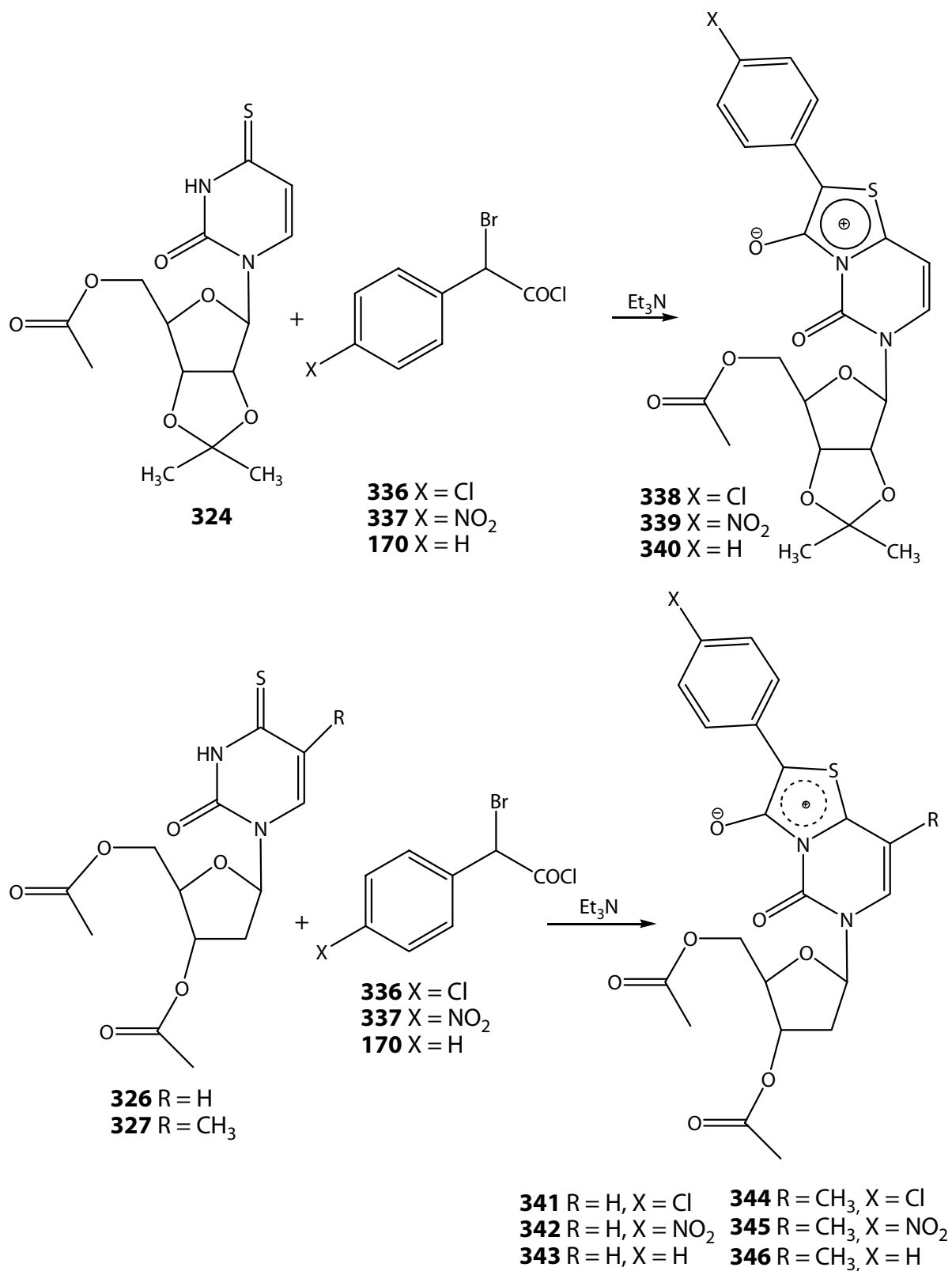
Tag der Promotion:

Zusammenfassung der Ergebnisse	1
Einleitung und Problemstellung	2
2.1. Uracil und seine Derivate	2
2.1.1. Struktur des Uracils	2
2.1.2. Synthese des Uracils	2
2.1.3. Uracil als Ausgangsverbindung	4
2.1.4. Uracile mit biologischer Wirkung	5
2.2. Glycoside	8
2.3. Nucleoside	10
2.4. Pyrimidin-Nucleoside	11
2.4.1. Uridin	11
2.4.2. 2'-Desoxy-uridin	15
2.4.3. Thymidin	17
2.5. Virustatika auf Desoxyuridin- und Thymidin-Basis.....	18
2.6. Problemstellung	19
Allgemeiner Theoretischer Teil	20
3.1. Mesoionische Verbindungen	20
3.1.1. Definition und Struktur	20
3.1.2. Mesoionische Verbindungen des Typs A	23
3.1.3. Mesoionische Verbindungen des Typs B.....	26
3.1.4. Nomenklatur.....	28
3.2. 1,3-dipolare Cycloaddition	29
3.2.1 Cycloadditionen allgemein.....	29
3.2.2 1,3-Dipole	31
3.3. Mesoionische 1,3-Dipole	36
Spezieller Theoretischer Teil	38
4.1. Thioisomünchnone	38
4.1.1. Synthesemethoden	39
4.1.2. Umsetzung von Thioisomünchnonen.....	43
4.2. Thioisomünchnone auf Uracil-Basis.....	56
4.3. Darstellung der Ausgangsverbindungen	61
4.3.1. Einführung der Schutzgruppen	61

4.3.2. Thionierung der Nucleoside	66
4.3.3. Darstellung der Bromessigsäure-Derivate	69
4.4. Ringschluss zu Nucleosidischen Thioisomünchnonen.....	71
4.6. Fazit und Ausblick.....	75
Experimenteller Teil und Spektroskopischer Teil.....	77
5.1 Allgemeines.....	77
5.2 Synthesen und Analysenergebnisse.....	77
Allgemeine Arbeitsvorschrift.....	77
Literaturverzeichnis	91
Abkürzungsverzeichnis.....	97
Lebenslauf.....	99

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Synthese neuartiger mesoionischer Thiazolo[3,2-c]pyrimidone auf der Grundlage der uracilischen Nucleoside Uridin **289**, Dersoxyuridin **290** und Thyminidin **291**.



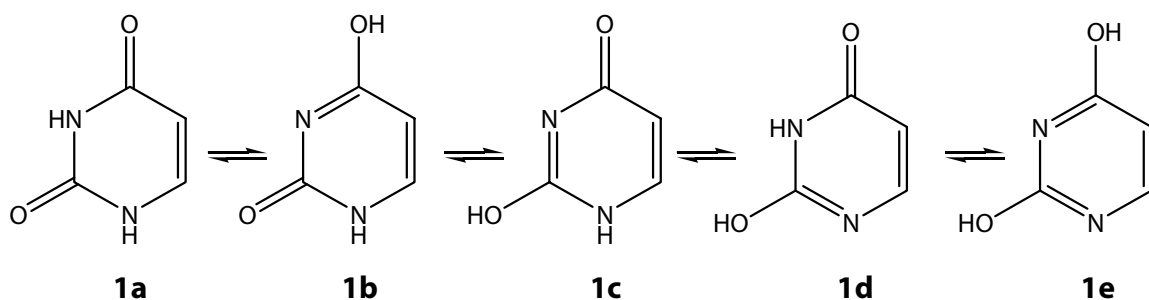
Einleitung und Problemstellung

2.1. Uracil und seine Derivate

2.1.1. Struktur des Uracils

Bereits bevor die Stammverbindung der Uracile, das 2,4(1*H*,3*H*)-Pyrimidindion, aus Hefe ^[1], Weizenkörnern ^[2] und Heringssperma ^[3] isoliert werden konnte, waren zwei Methyl-Derivate dieses heterocyclischen Systems bekannt: Das 6-Methyl-Derivat, welches bereits 1885 aus Harnstoff und Acetessigsäureethylester dargestellt wurde ^[4]. Thymidin, das entsprechende 5-Methyl-Derivat, konnte 1893 aus der Thymusdrüse eines Kalbes isoliert werden ^[5, 6].

1901 gelangen *Fischer* und *Roeder* ^[7] die Synthese des unsubstituierten Pyrimidindions **1** und die Aufklärung der Struktur. Dies erhielt den Trivialnamen Uracil. Für **1** können insgesamt fünf tautomere Formen formuliert werden: Eine Dilactam-Form **1a**, mit zwei amidischen Dioxo-Funktionen, drei Lactim-Lactam-Formen (**1b**, **1c**, **1d**), mit je einer Hydroxy- und einer Keto-Funktion, und das aromatische Dihydro-Tautomer **1e** in der Dilactim-Form (Schema 1).



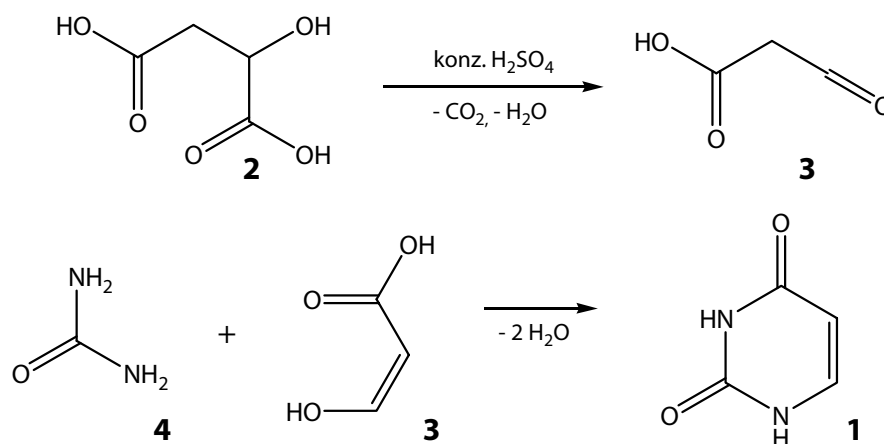
Schema 1

Die Röntgenstrukturanalyse des Pyrimidindion **1** zeigt, dass im Feststoff die Dilactam-Form **1a** bevorzugt wird ^[8, 9]. UV- ^[10] und Raman-Spektren ^[11] belegen, dass auch in Lösung überwiegend dieses Tautomer vorliegt. Das aromatische Dihydro-Tautomer **1e** liegt erst nach zweifacher Deprotonierung bei einem pH >> 7 vor ^[12].

2.1.2. Synthese des Uracils

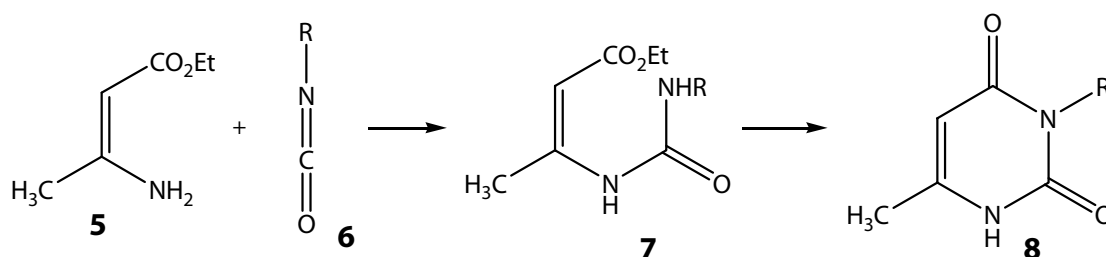
Das Uracil ist Bestandteil vieler Naturbausteine und kann beispielsweise durch Spaltung von Nucleinsäuren erhalten werden ^[13].

Ein Syntheseweg zur Darstellung von Uracil ist die Kondensation von Harnstoff **4** mit Formylessigsäure **3**, die *in situ* durch Erhitzen von Äpfelsäure **2** mit konzentrierter Schwefelsäure erhältlich ist ^[14] (Schema 2).



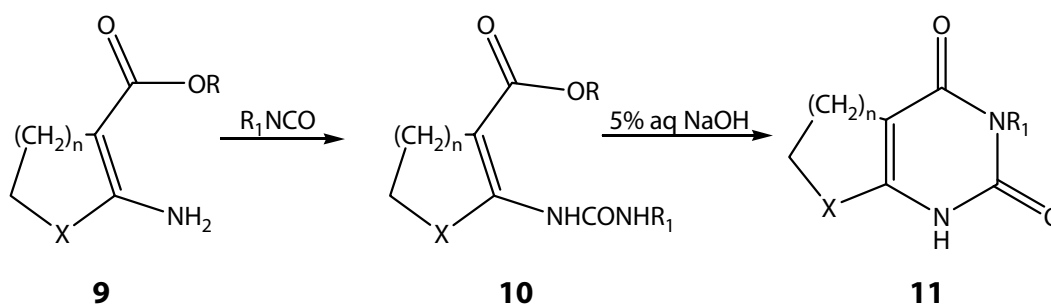
Schema 2

Alternativ kann der Harnstoff **4** in Gegenwart von Polyphosphorsäure (PPA) mit reiner Malonsäure ^[15] oder im Gemisch mit Fumarsäure ^[16] zu Verbindung **1** reagieren. Die Synthese von Uracil-Derivaten **8** nach *Behrend et al.* ^[17, 18] entstand zeitgleich mit der von *Fischer*; dabei wurden offenkettige β -Enaminoester **5** mit Isocyanaten **6** umgesetzt (Schema 3).



Schema 3

1968 nutzten *Wamhoff et al.* ^[19] diese Methode, um aus cyclischen β -Enaminoester **9** heterokondensierte Uracile **11** zu erhalten. Das intermediär entstehende Harnstoffderivat **10** cyclisiert in Gegenwart von Natronlauge zu dem entsprechenden Uracil **11** (Schema 4).



$n = 1, 2$
 $X = \text{O}, \text{S}, \text{NR}$

Schema 4

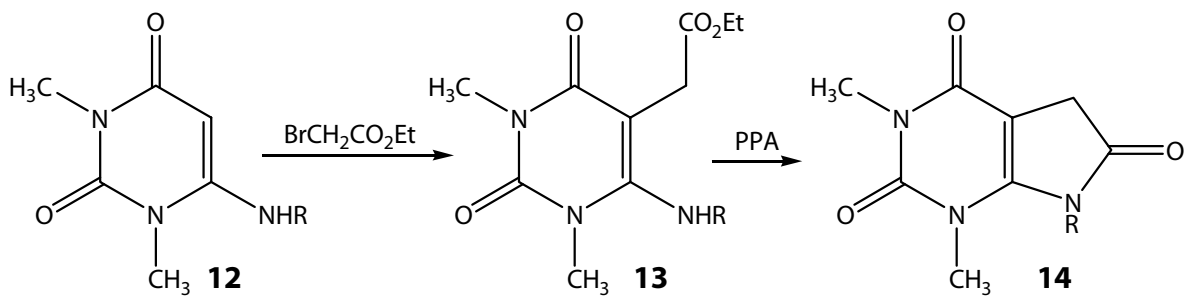
Mit Pyridin als Lösungsmittel und basischem Katalysator für den Ringschluss gelingt diese Reaktion ohne Zwischenstufe in einem einzigen Schritt ^[20].

Aus heterocyclischen β -Enaminoestern lassen sich noch weitere kondensierte Systeme synthetisieren. So können mit Hilfe von Hexaethylsilazan und Trimethylchlorosilan oder mit Natriumhydrid ungewöhnliche Nucleoside dargestellt werden ^[21].

2.1.3. Uracil als Ausgangsverbindung

Aus Uracilen lassen sich eine Vielfalt von Produkten, die nur schwer auf anderem Wege zugänglich sind, herstellen ^[22]. Besonders an C-5 und C-6 des Heterocyclus substituierte Uracile sind vielversprechende Edukte.

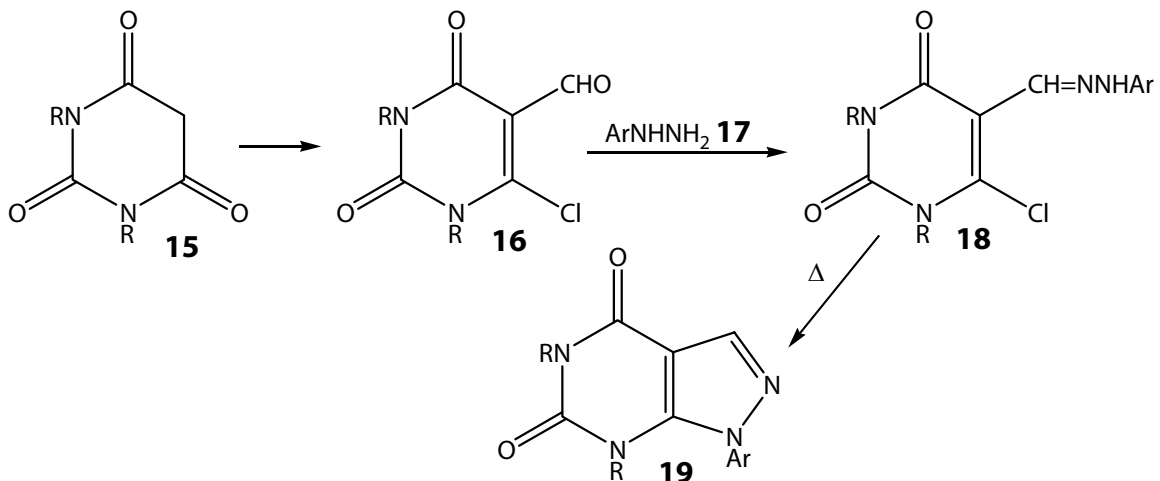
6-Amino-1,3-dimethyluracil **12** etwa ist in 5-Stellung leicht alkylierbar und cyclisiert in Anwesenheit von PPA bei 140 – 150 °C zu den entsprechenden Pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidinen **14** (Schema 5).



Schema 5

Diese kondensierten Ringsysteme können auch durch Reaktion von 6-Aminouracil mit Oxalylchlorid, Diketenen oder Chlorcarbonylsulfonylchlorid erhalten werden ^[23].

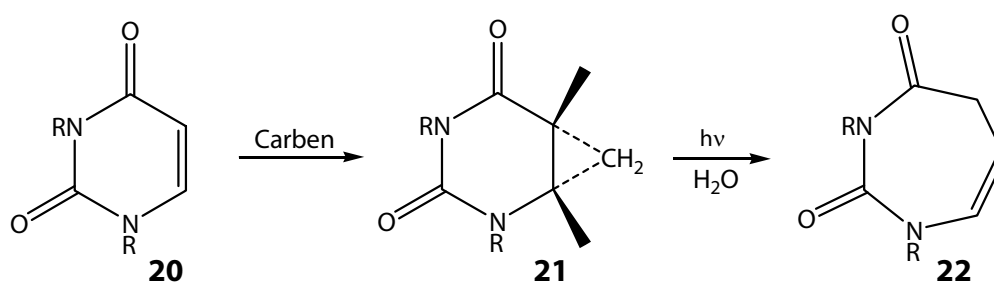
Auch halogenierte Uracile eignen sich als Ausgangsverbindungen für die Synthese von kondensierten Heterocyclen. 6-Chlor-5-formyl-1,3-dimethyluracil **16**, das leicht durch *Vilsmeier* Formylierung ^[24] von 1,3-Dimethylbarbitursäure **15** erhältlich ist, reagiert bei Erwärmung mit einem Äquivalent Arylhydrazin **17** zu Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinen **19** (Schema 6).



Schema 6

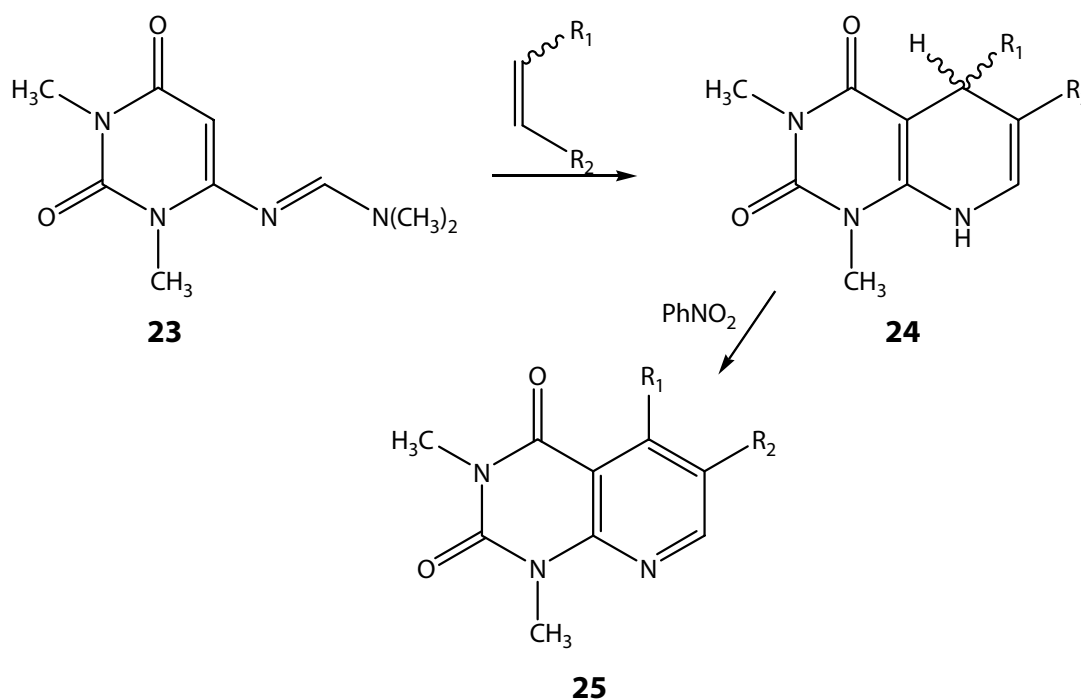
Obwohl die Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 bei 1,3-Dimethyluracil polarisiert ist, besitzt sie nur eine geringe Reaktivität gegenüber *Diels-Alder*-Reaktionen und 1,3-dipolaren Cycloadditionen. Methoden zur Aktivierung dieser Doppelbindung sind jedoch beschrieben:

Bei Einsatz von Carbenen kann eine [2+1]Cycloaddition beobachtet werden. Die so erhaltenen 5,6-Methylpyrimidine **21** werden durch UV-Bestrahlung in 1,3-Diazindione **22** übergeführt^[25, 26] (Schema 7).



Schema 7

Eine weitere Aktivierungsmöglichkeit besteht darin, durch entsprechende Derivatisierung des Ringsystems **20**, die betreffende Doppelbindung an einem konjugierten Dien- oder Aza-Dien-System **23** zu beteiligen^[27, 28] (Schema 8).



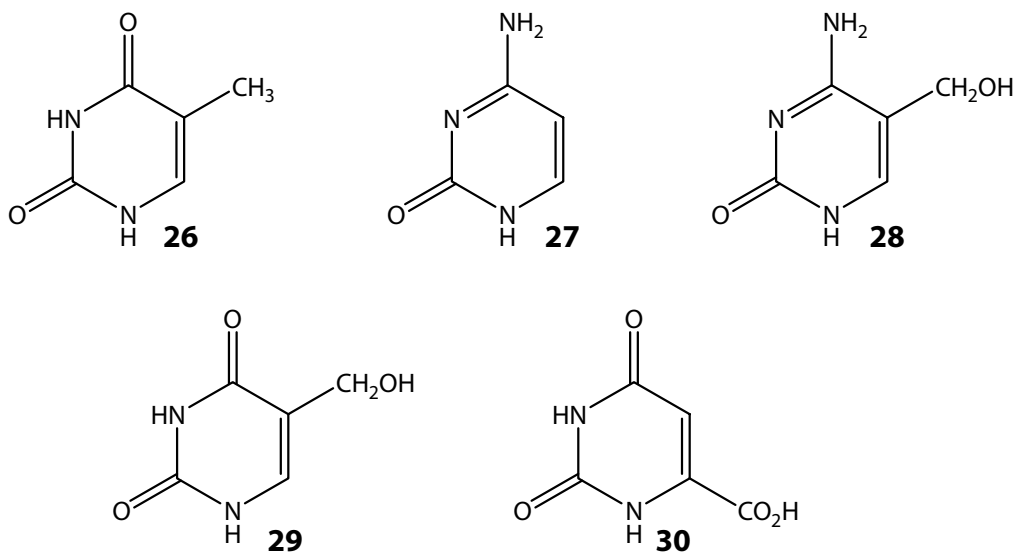
Schema 8

Die Chemie des Uracils ist weitaus umfangreicher, als in dieser Arbeit dargelegt werden kann. Einen umfassenden Überblick bietet ein Review von *Wamhoff et al.*^[22].

2.1.4. Uracile mit biologischer Wirkung

In der Natur ist Uracil Bestandteil der menschlichen und tierischen RNA (Ribonucleinsäure). Die Uracilderivate Thymin **26** und Cytosin **27** sind in der DNA (Desoxyribonucleinsäure)

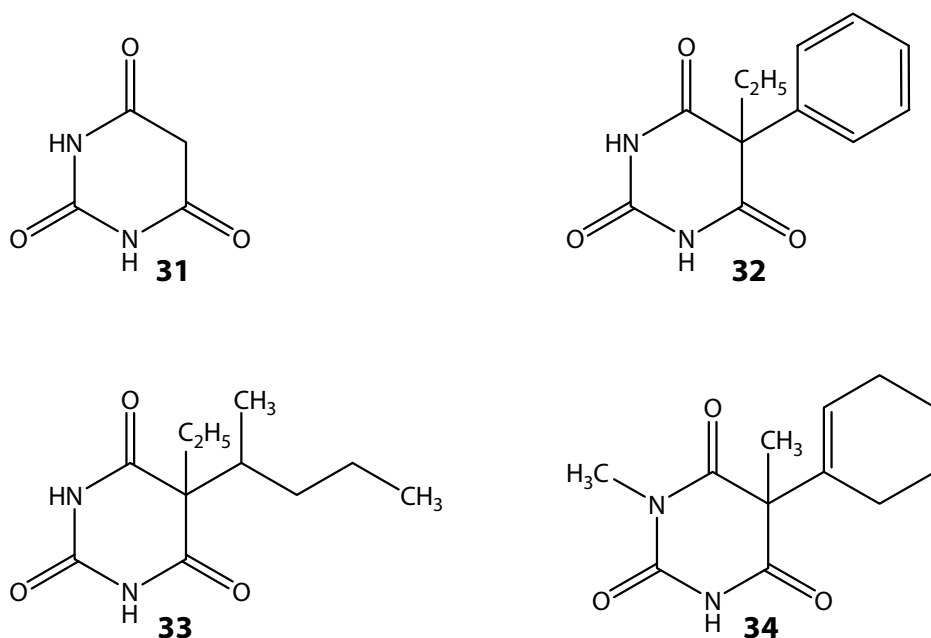
enthalten. 5-Hydroxymethylcytosin **28** und 5-Hydroxymethyluracil **29** wurden aus Bakteriophagen isoliert ^[29]. Ein wichtiger Baustein zur Biosynthese des Pyrimidinringes ist die Orotsäure **30** (Schema 9).



Schema 9

Viele der synthetisch hergestellten Uracil-Derivate zeigen biologische Aktivität und werden vielseitig in der Medizin angewendet.

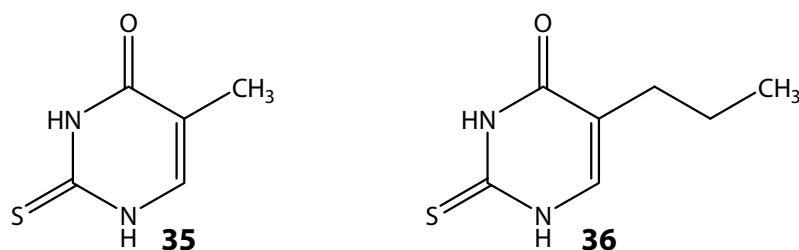
Die bekannteste Gruppe sind die von der Barbitursäure **31** abgeleiteten Barbiturate. Sie dienen als Schlafmittel und Narkotika ^[30] (Schema 10).



Schema 10

Einführung eines aromatischen Restes bei C-5 (Phenobarbital **32**), Verzweigung und Verlängerung eines aliphatischen Restes (Pentobarbital **33**) und/oder N-Methylierung (Hexobarbital **34**) erhöhen den Grad der Lipidlöslichkeit. Damit wird (bei intravenöser Gabe) eine schnellere Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und ein rascherer Eintritt der

Narkose möglich. Gegen Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion) werden unter anderem Methylthiouracil **35** oder Propylthiouracil **36** als Thyrostatika verabreicht ^[31, 32] (Schema 11).

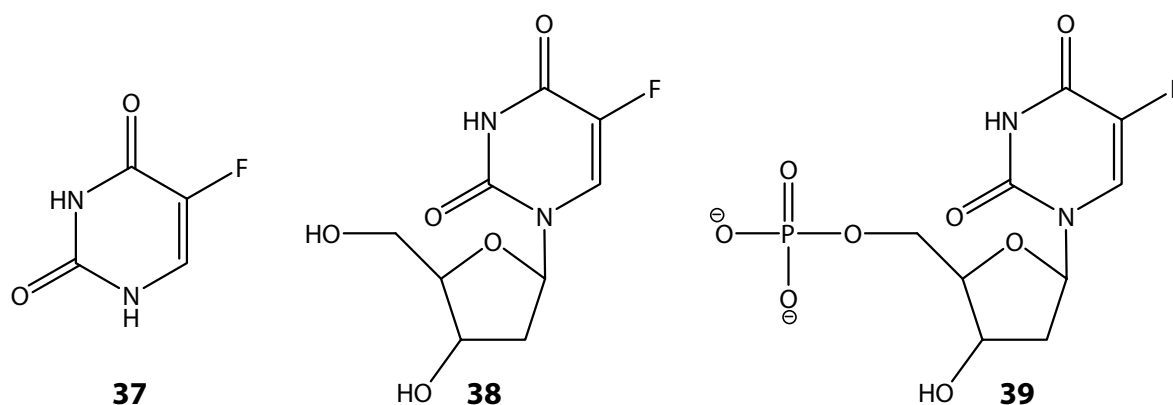


Schema 11

Diese Thioamid-Thyrostatika verringern durch die Inhibition der thyreodalen Peroxidase direkt oder indirekt die Synthese von Schilddrüsenhormonen. Die Oxidation von Jodid und der Einbau von Jod in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins werden somit gehemmt ^[30].

Weiterhin finden Uracil-Derivate auch Einsatz auf dem Gebiet der anti-cancerogenen Mittel. Aufgrund der Ähnlichkeit zu den Pyrimidinbasen des Erbmateriels werden Uracil-Derivate als "falsche" Basen in die DNA respektive RNA eingebaut, was zur Hemmung der Synthese von DNA bzw. RNA oder sogar zur Bildung falscher Aminosäuren nach Transkription und Translation der DNA führen kann ^[33].

Eine dieser Verbindungen ist das Fluoruracil **37**. Es wirkt als Uracil- und Thymin-Antagonist ^[34], indem es die Thymidylat-Synthetase blockiert und somit die methylierende Umsetzung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure verhindert. Dazu wird **37** in Kombination mit Desoxyribose als Nucleosid **38** verabreicht. In dieser Form kann es von der Tumorzelle aufgenommen werden. Die cytostatische Wirkung wird jedoch erst mit phosphoryliertem Fluordesoxyuridin **39** erreicht (Schema 12).



Schema 12

Diese Phosphorylierung kann *in vivo* stattfinden, wenn die benötigten Enzyme in der Zelle in ausreichendem Maße vorhanden sind. Mangel an diesen Enzymen führt jedoch zur Resistenz gegen das Medikament. Die Kombination aus Maskierung des Phosphats **39** und anschließender intrazellulärer Demaskierung umgeht dieses Hindernis.

2.2. Glycoside

Kohlenhydrate stellen neben den Proteinen, Nucleinsäuren und Lipiden eine der vier Hauptklassen der Naturstoffe dar. Aufgrund ihrer Vielseitigkeit kann man sie als die wichtigsten organischen Verbindungen der Erde ansehen. Sie dienen unter anderem als Gerüstbausteine, Energiespeicher, Brennstoffe und Metaboliten.

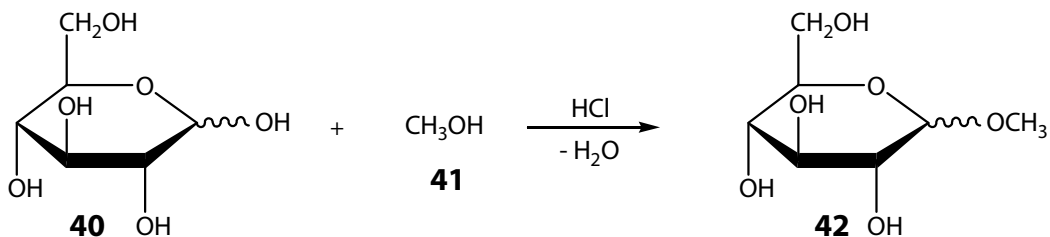
Ketten von Kohlenhydraten, sogenannte Polysaccharide, gehören zu den Strukturelementen der Zellwände von Bakterien und Pflanzen. So ist z. B. Cellulose die am häufigsten auf der Erde anzutreffende organische Verbindung. Auch für Vertebraten sind Kohlenhydrate wichtige Bestandteile. In zahlreichen Strukturen liegen sie mit Proteinen und Lipiden verbunden vor und dienen beispielsweise als Enzyme oder Coenzyme.

Häufig kommt es dabei zu einer glycosidischen Bindung. Eine solche wird durch die Reaktion der besonders reaktionsfähigen Hydroxyl-Gruppe an Kohlenstoff-1 eines in der cyclischen Halbacetal-Form vorliegenden Zuckers (Glycon) mit einer "nicht-Zucker-Komponente" (Aglycon) ausgebildet. Derartige Verbindungen werden allgemein Glycoside genannt und entsprechen chemisch gesehen den Vollacetalen der Aldehyde.

Bei der Entstehung einer glycosidischen Bindung wird die stereochemische Orientierung des in acyclischer Form diastereogenen Carbonyl-Kohlenstoffs festgelegt, wobei die beiden möglichen Stereoisomere als α - und β -Isomere bezeichnet werden. Dieses diastereogene Kohlenstoff wird anomeres Zentrum oder vereinfacht anomeres C genannt. Während bei dem freien in Lösung vorliegenden Monosaccharid die Umwandlung des α -Isomers in das β -Isomer erfolgen kann (dieses Phänomen wird als *Mutarotation* bezeichnet), ist dies durch die Bindung zum Aglycon in der glycosidischen Form nicht mehr möglich.

Je nach Art des Atoms, über welches das Aglycon mit dem Glycon verbunden ist, wird von O-, N-, S- oder C-Glycosiden gesprochen. Die beiden wichtigsten Gruppen sind die O- und N-Glycoside.

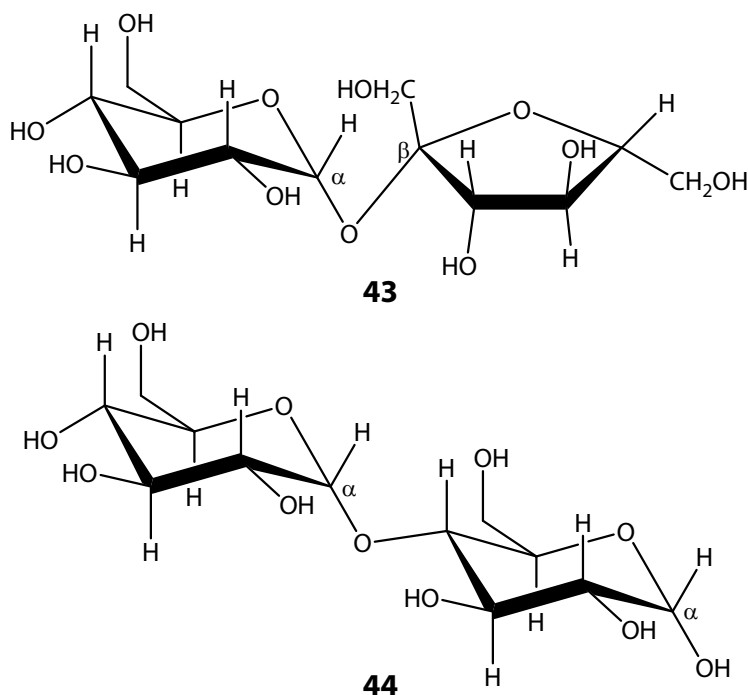
Der einfachste Vertreter der O-Glycoside, die 1-O-Methylglucose **42**, konnte nach der Reaktion von Glucose **40** mit Methanol **41** in Anwesenheit katalytischer Mengen Chlorwasserstoff gewonnen werden ^[35] (Schema 13).



Schema 13

Natürliche O-Glycoside treten häufig in Pflanzen auf. Zu dieser Gruppe gehören auch die Disaccharide, wie z. B. Saccharose (Rohrzucker) **43** und Maltose (Malzzucker) **44**. Rohrzucker (2-O-(α -D-Glucopyranosyl)- β -D-fructofuranose), bestehend aus je einem Molekül D-Glucose und D-Fructose, die α -1,2-glycosidisch miteinander verbunden sind, findet sich in fast allen Früchten und in vielen Pflanzensäften. Maltose (4-O-(β -D-Galactopyranosyl)-

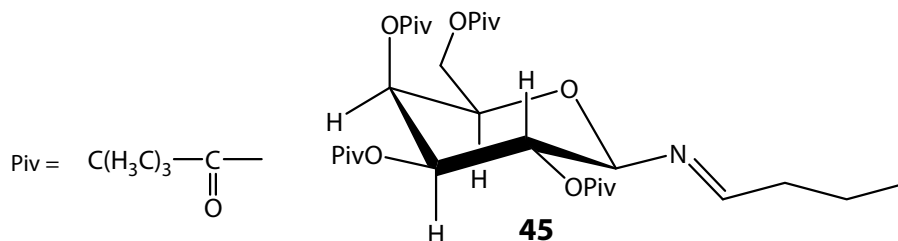
β -D-glucopyranose) tritt vor allem in keimenden Samen auf und besteht aus zwei D-Glucosemolekülen, die β -1,4-glycosidisch miteinander verbunden sind (Schema 14).



Schema 14

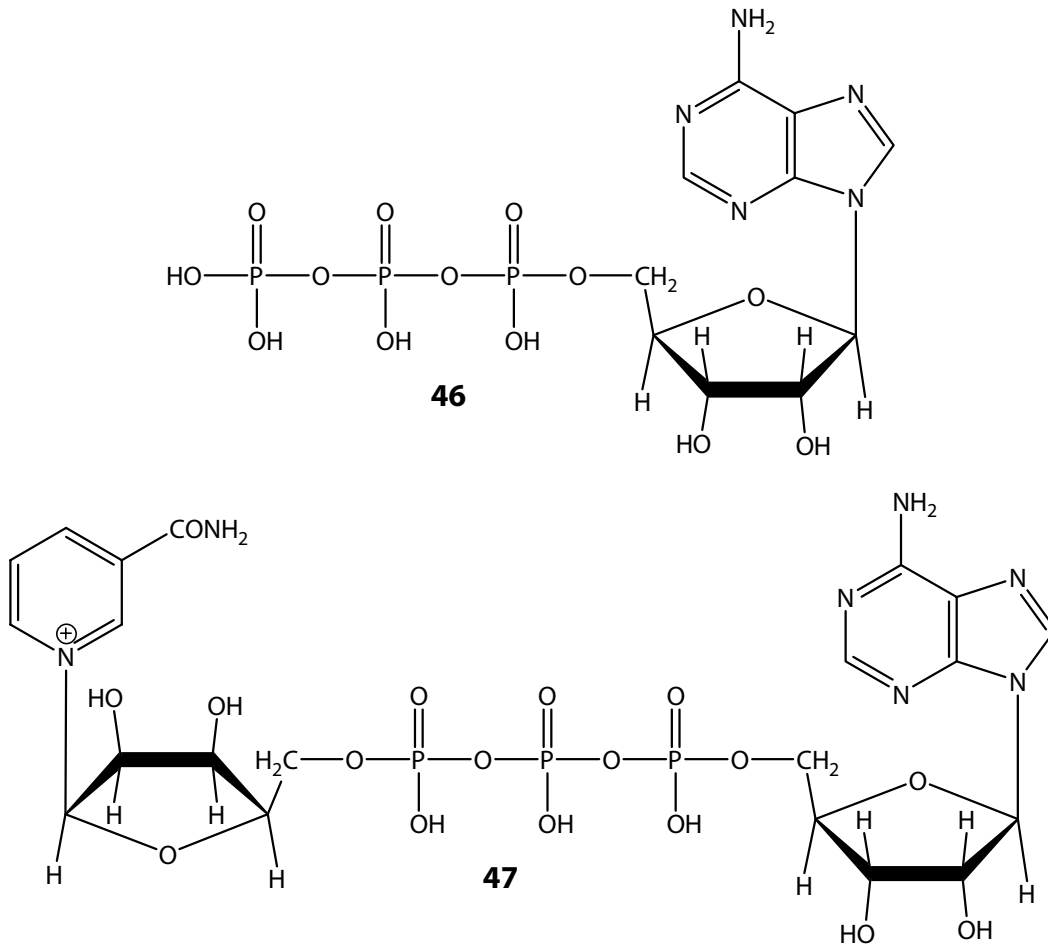
Auch Polysaccharide gehören zu den O-Glycosiden. Stärke, Glycogen und Cellulose, die aus D-Glucoseeinheiten aufgebaut sind, sind die wichtigsten Vertreter dieser Art.

Die kleinste Einheit der N-Glycoside sind die N-Glycosylamine. In ihnen ist die Hydroxylgruppe des C-1 durch eine Aminogruppe ersetzt. Sie können als „chiral substituiertes Ammoniak“ aufgefasst werden und eignen sich somit als chirale Matrices für asymmetrische Synthesen. Die säurelabile N-glycosidische Bindung kann am Ende, wenn die von der Matrix induzierten Chiralitätszentren eingebaut sind, leicht gespalten werden. *Kunz et al.* [36] gelang auf diesem Weg die Synthese der enantiomeren Alkaloide (+)-Coniin und (-)-Anabasin mit 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamin **45** als chirale Matrix (Schema 15).



Schema 15

N-Glycoside sind ein wichtiger Bestandteil bekannter Organismen. Zu dieser Klasse gehören beispielsweise die Nucleoside sowie wichtige Enzyme und Coenzyme, zu denen auch Adenosin**tr**iphosphat (ATP) **46** und Nicotin-**a**mid-**d**inucleotid-**p**hosphat (NADP⁺) **47** zählen (Schema 16, Seite 10).

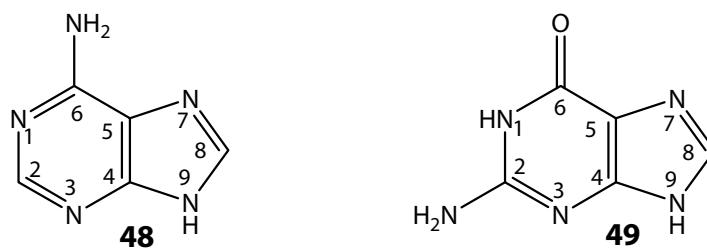


Schema 16

2.3. Nucleoside

Die Nucleinsäuren wurden 1896 von *Miescher*^[37] entdeckt. Es sind hochmolekular zusammengesetzte Verbindungen, deren vollständige Hydrolyse den Zerfall in jeweils eine heterocyclische organische Base und ein Kohlenhydratmolekül sowie Phosphorsäure bewirkt.

An dem Aufbau der DNA bzw. RNA sind fünf verschiedene organische Basen beteiligt. Uracil **1**, Cytosin **27** und Thymin **26** sind Pyrimidinbasen, während Adenin **48** und Guanin **49** zu der Klasse der Purinbasen zählen (Schema 17).



Schema 17

Diese Heterocyclen bilden mit dem Zucker, der entweder aus einer β -D-Ribose- oder β -D-Desoxyribose Einheit besteht, ein *N*-Glycosid. Die glycosidische Bindung wird bei den

Pyrimidin-Derivaten zwischen dem N-1 der Base und dem anomeren C-Atom des Zuckers geknüpft, während bei den Purinen das N-9 diese Bindung trägt.

Diese fünf Verbindungen werden allgemein Nucleoside genannt und bilden als Phosphorsäureester (Nucleotide) die Bausteine der DNA bzw. RNA.

Die DNA ist ein langes, fadenförmiges Makromolekül aus zahlreichen Desoxyribonucleotiden. Ihre Struktur wurde 1953 von *Watson* und *Crick* ^[38, 39] aufgeklärt. Demnach besteht sie aus einem Doppelstrang von Polynucleotiden, die sich über Wasserstoffbrückenbindungen "strickleiterartig" verbinden.

Das Rückgrat dieses Doppelstranges bilden Desoxyribose-Einheiten, die über Phosphatgruppen zwischen dem 5'-C-Atom eines Nucleosids und dem 3'-C-Atom des ihm unmittelbar folgenden miteinander verknüpft sind. Die Sprossen der "Strickleiter" in der DNA werden durch Variation der vier Basen Adenin **48**, Guanin **49**, Cytosin **27** und Thymin **26** erhalten. In der RNA tritt Thymin **26** üblicherweise nicht auf; stattdessen stellt dort Uracil **1** die vierte Base dar. Zwei der vier Basen stehen sich dabei stets als unveränderliches Basenpaar gegenüber: Adenin/Thymin und Guanin/Cytosin. Dadurch bestimmt jede Base den korrespondierenden Partner, so dass ein Strang die vollständige Sequenz der Basen im anderen festlegt.

Die beiden Stränge sind folglich vollständig komplementär zueinander. Es wird zwischen dem nicht codierten und dem, die Information enthaltendem, codierten Strang unterschieden. Dementsprechend kann nur der codierte Strang die genetische Information weitergeben.

Die beiden Stränge winden sich zu einer schraubenartigen Struktur, einer Doppelhelix, umeinander. Jede dieser Windung enthält dabei zehn Basenpaare.

Ähnlich ist die RNA aufgebaut: Auch hier wird das Rückgrat aus den Kohlenhydrateinheiten aufgebaut, die auf analoge Weise durch Phosphatgruppen miteinander verbunden sind. Im Unterschied zu Desoxyribonucleinsäure dient in der RNA jedoch die Ribose, und nicht die Desoxyribose, als Zuckerkomponente. Weiterhin tritt bei den Basen die oben genannte Veränderung auf, Thymin **26** wird durch Uracil **1** ersetzt.

Das auffälligste Unterschied zwischen RNA und DNA besteht jedoch darin, dass die RNA, außer in bestimmten Viren bzw. Phagen, nicht durchweg doppelsträngig vorliegt. Sie ist jedoch ebenso zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen komplementären Basen befähigt.

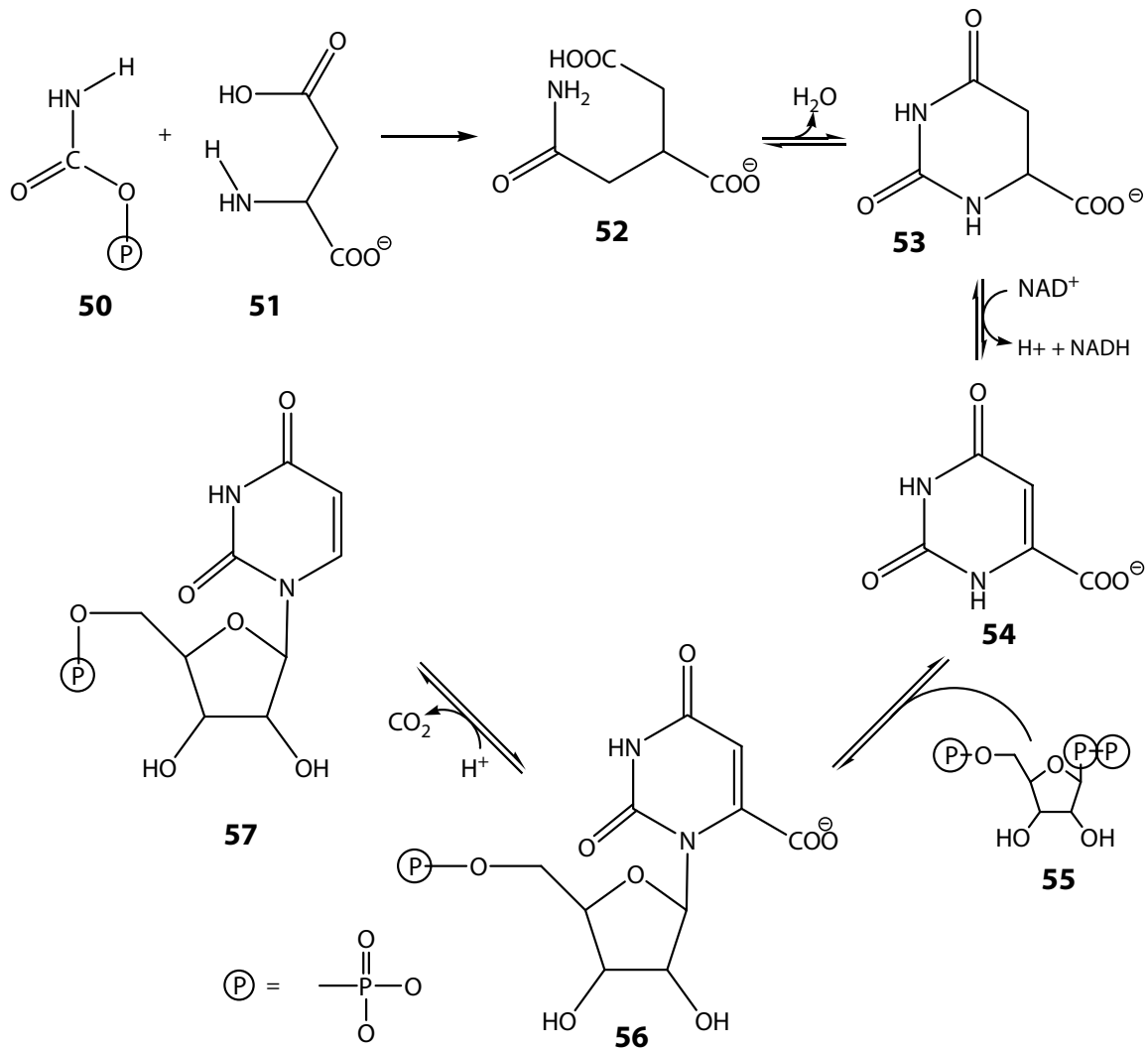
RNA dient nicht als Träger, sondern in erster Linie als Überbringer der genetischen Information; sie ist an der Biosynthese der Proteine beteiligt.

2.4. Pyrimidin-Nucleoside

2.4.1. Uridin

Bei der Biosynthese des Uridins wird zunächst der Pyrimidinring zusammengefügt. Hierfür ist die Bildung von N-Carbamylaspartat **52** aus Aspartat **51** und Carbamylphosphat **50** der

entscheidende Schritt. In der darauffolgenden Reaktion wird der Ring unter Wasserabspaltung über eine Säureamidbildung geschlossen. Das entstandene Dihydroorotat **53** dehydriert mit Hilfe von NAD^+ zum Orotat **54**. Im nächsten Schritt wird die glycosidische Bindung geschlossen. 5-Phospho-ribosyl-1-diphosphat **55** reagiert unter Pyrophosphat-Abspaltung mit dem Heterocyclus **54** zu Orotylat **56**, dessen enzymatische Decarboxylierung zu Uridin-5'-phosphat **57** führt (Schema 18).



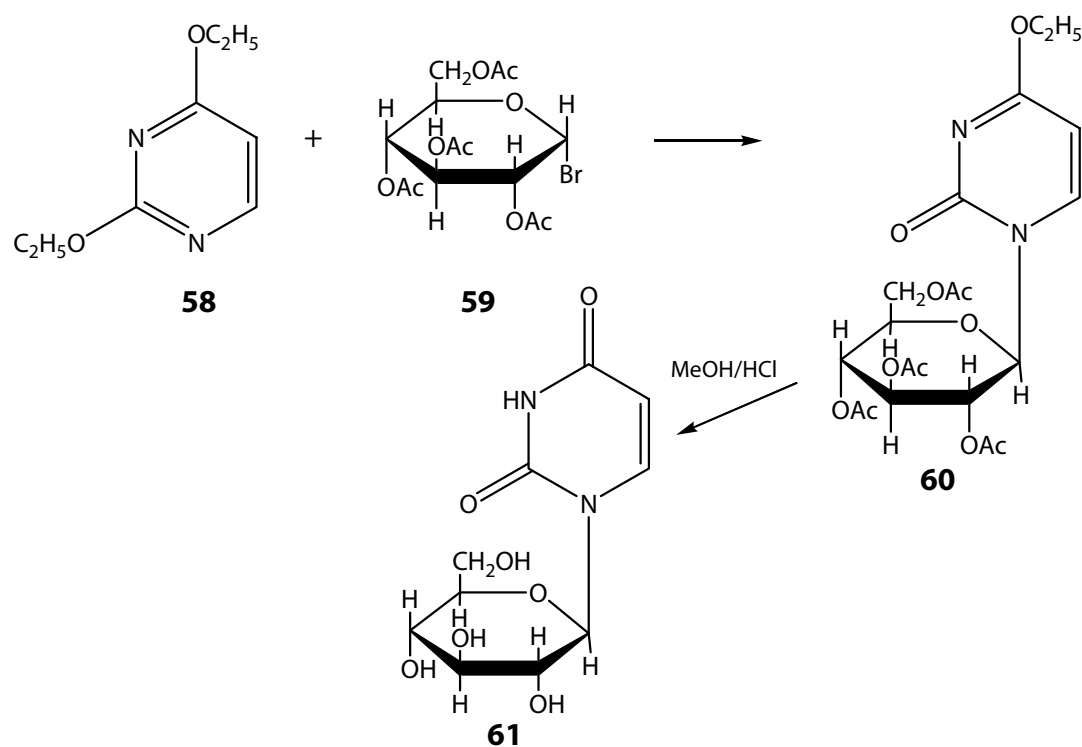
Schema 18

Der Abbau des Nucleotids **57** verläuft als Umkehrung der Biosynthese. Durch partielle Hydrierung wird der Ring zwischen N-3 und C-4 geöffnet. Da jedoch bei der Uridin-Bildung Kohlenstoffdioxid abgespalten wurde, wird als Abbauprodukt nicht Aspartat **51**, sondern das Decarboxylierungsprodukt β -Alanin erhalten.

Uridintriphosphat ist als Coenzym an der Aktivierung und Übertragung von Monosacchariden zum Aufbau von Oligo- und Polysacchariden sowie Glycoproteinen und Glycolipiden beteiligt. So überträgt beispielsweise Uridindiphosphat-Glucuronsäure, die anstelle des dritten Phosphorsäure-Restes einen D-Glucuronsäure-Rest trägt, in der Leber diesen Rest auf Stoffe, die als D-Glucuronide zur Entgiftung aus dem Körper ausgeschieden werden müssen.

Viele der heute gebräuchlichen Methoden zur Darstellung von Uridin leiten sich von der *Fischer-Helferich-Reaktion* ^[40] zur Synthese von Glucosylpurinen ab. Bei dieser Variante wird das Silbersalz eines Purins in heißem Xylol mit einem durch eine Acetyl-Gruppe geschützten Glucosehalogenid kondensiert. Die direkte Übertragung dieser Methode auf Pyrimidine gelang jedoch nicht ^[41]. *Levene* und *Sobotka* ^[42], die diese Reaktion 1925 erneut aufgriffen, kamen zu dem Schluss, dass die Glycosidierung am N-1 des Uracils aufgrund dessen Tautomerie nicht möglich ist.

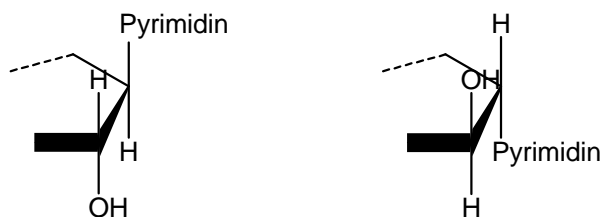
Durch Veresterung der Carboxyl-Sauerstoffe blockierten *Hilbert* und *Johnson* ^[43] diese Tautomerie. Auf diese Weise gelang ihnen mit Tetra-O-acetyl- α -D-Glucopyranosylbromid **59** und 2,4-Diethoxypyrimidin **58** die Synthese von 1-D-Glucosyluracil **61** ^[43, 44] (Schema 19).



Schema 19

Der Austausch von Silber gegen Quecksilber führte *Fox et al.* ^[45] zu einer weiteren erfolgreichen Reaktionsführung. Bei der sogenannten Quecksilber-Methode bleibt die Möglichkeit der Lactim-Lactam-Tautomerie am N-1 des Uracils erhalten ^[46]. Trotzdem ist diese Syntheseroute um einiges schneller als die *Hilbert-Johnson-Reaktion*.

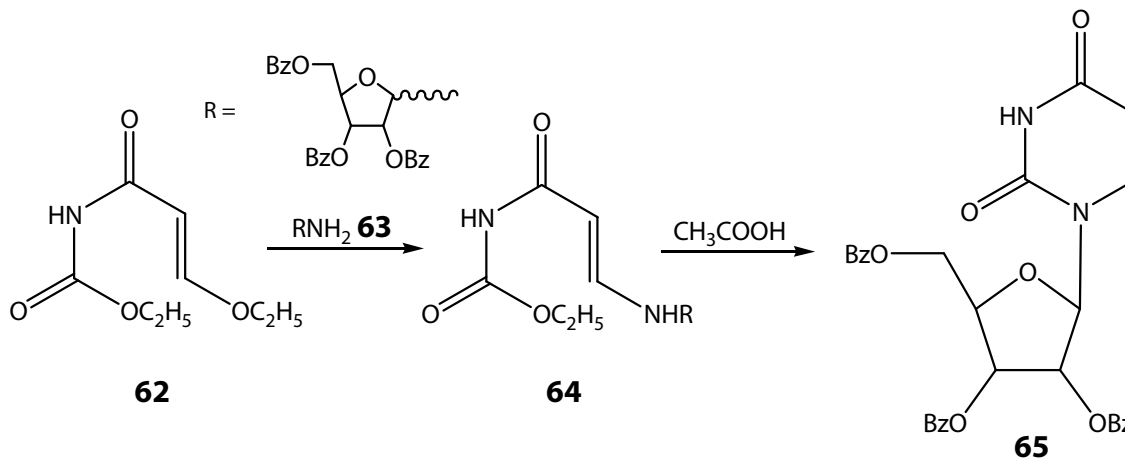
Die Konfiguration der entstehenden glycosidischen Bindung bei der Reaktion mit Schwermetallsalzen wird durch das Glycon bestimmt. Der Angriff des N-1 des Heterocyclus erfolgt stets in *trans*-Stellung zu der Hydroxylgruppe am C-2 des Zuckers (Schema 20).



Schema 20

Die Orientierung des zu substituierenden Halogenids am anomeren C-1 des Zuckers spielt dabei eine geringe Rolle. Besitzt das Halogenid eine *cis*-Konfiguration zur Hydroxylgruppe am C-2, so erfolgt bei der Substitution eine *WALDEN*-Inversion am C-1. Die entstandene glycosidische Bindung steht somit *trans* zu der Hydroxylgruppe am C-2 ^[47].

Einen anderen Weg, Pyrimidin-Nucleoside aufzubauen, stellt der Glycosylamin-Prozeß dar ^[48, 49]. Bei der Umsetzung von substituierten 3-Ethoxy-*N*-(ethoxycarbonyl)acrylamiden mit einem Amin entsteht bei Zugabe von Essigsäure das entsprechende N-1-substituierte Uracil. Wird als Amin-Komponente ein Glycosylamin eingesetzt, so können auf diesem Weg entsprechende N-Glycoside dargestellt werden. Uridin **65** kann durch Reaktion von 3-Ethoxy-*N*-(ethoxycarbonyl)-acrylamid **62** mit Tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosylamin **63** erhalten werden (Schema 21).

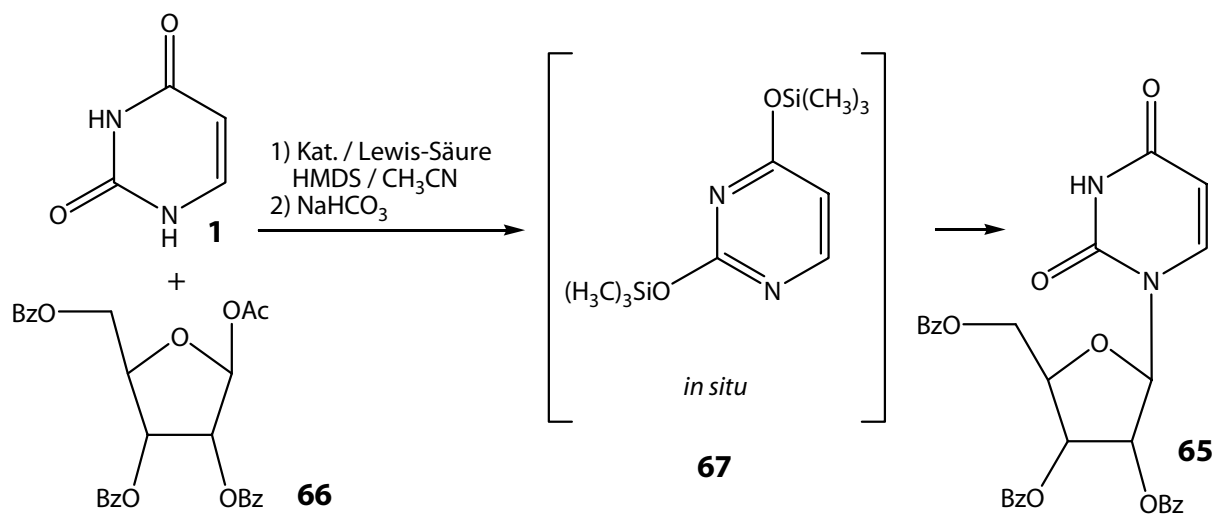


Schema 21

Bei dieser Methode ist, im Gegensatz zu den bereits erwähnten Synthesen, die *N*-glycosidische Bindung zu Beginn der Reaktion bereits vorhanden. Den entscheidenden Schritt hierbei stellt die Substitution der Ethoxygruppe in 3-Stellung des Acrylamids durch das Amin mit anschließendem Ringschluss des Pyrimidins dar.

Auch die neueren Varianten leiten sich von einem der genannten Synthesewege ab. So setzten *Vorbrüggen et al.* ^[50] analog der *Hilbert-Johnson-Reaktion* persilyliertes Uracil **67** mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose **66** um. In Gegenwart eines Katalysators (Kaliumnonaflat) und einer Lewis-Säure (Zinntetrachlorid, Trimethylchlorsilan oder

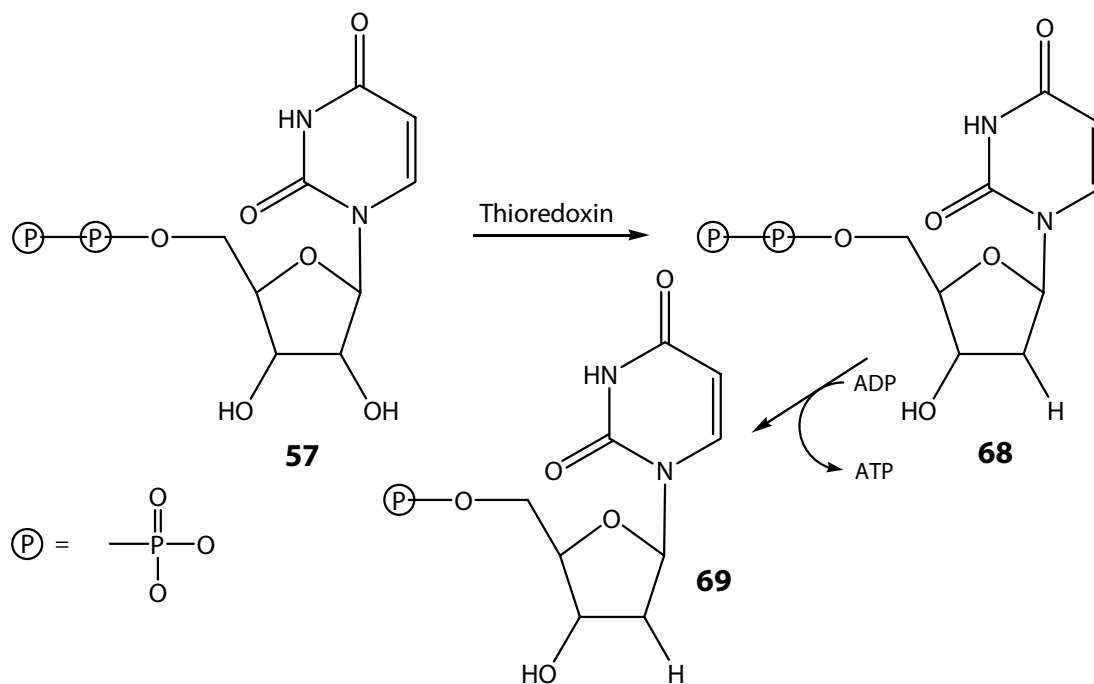
Trifluormethylsulfonsäure) wird die glycosidische Bindung zwischen Uracil und der benzoyl-geschützten Ribose geknüpft (Schema 22).



Schema 22

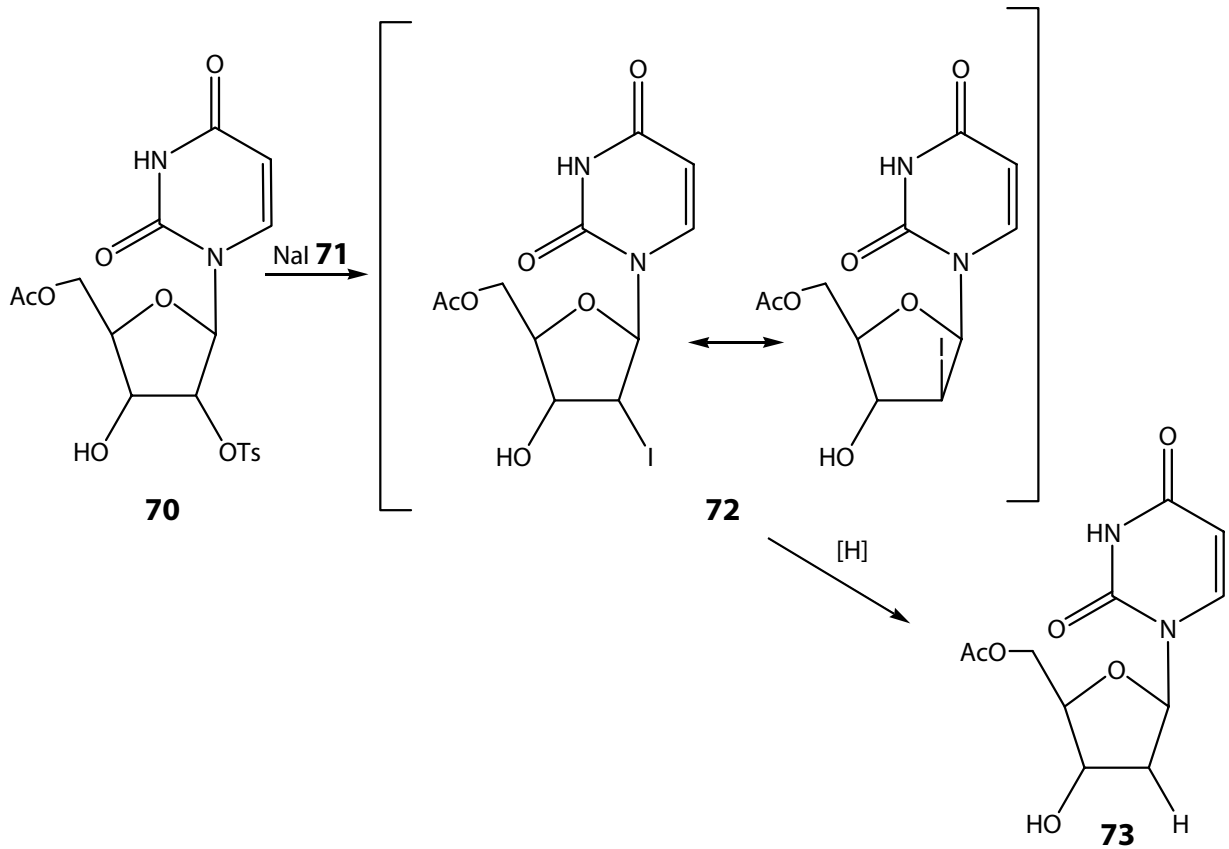
2.4.2. 2'-Desoxy-uridin

Phosphoryliertes 2'-Desoxy-Uridin entsteht als Zwischenstufe der Thymidin- und der Cytidin-Biosynthese. Bevor der Uracil-Ring in 5-Position methyliert bzw. der Carbonyl-Sauerstoff in 4-Position durch eine Amin-Gruppe substituiert wird, wird die Ribose in 2'-Stellung reduziert. Dies geschieht mittels Thioredoxin unter Katalyse durch Ribonucleotid-Reductase auf der Di- oder Triphosphat-Stufe. Das Thioredoxin besitzt zwei reaktionsfähige SH-Gruppen, die bei der Reduktion des Zuckers mitwirken, wobei es als Wasserstoff-Donor dient. Das entstandene Desoxy-uridindiphosphat wird anschließend mit Hilfe von Adenosindiphosphat (ADP) zum Monophosphat **69** umgewandelt (Schema 23).



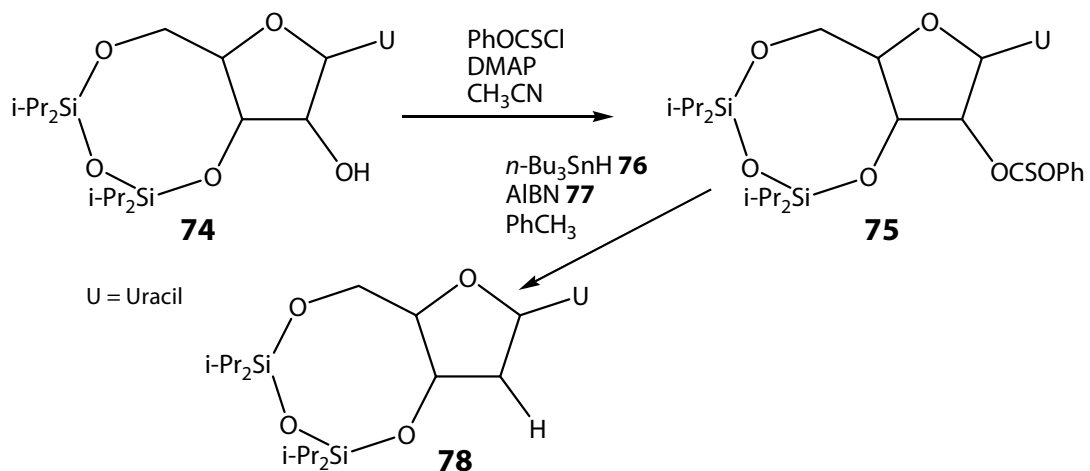
Schema 23

Durch Reaktion von 5'-O-Acetyl-2'-O-tosyl-uridin **70** mit Natriumiodid **71** kann 2'-Desoxyuridin *in situ* entstehen^[51]. Das dabei gebildete Intermediat **72** kann dann mit Hilfe eines Palladiumkatalysators im basischen Medium zu dem gewünschten Produkt **73** hydriert werden (Schema 24).



Schema 24

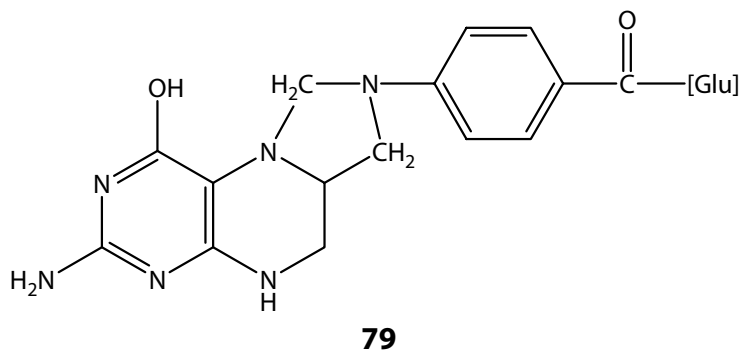
Die Veresterung der Hydroxylgruppe in 2'-Stellung des Uridins **74** zu Phenoxycarbonyl **75** mit anschließender Dehydroxygenierung durch Tributylzinnhydrid **76** (Barton-McCombie-Reaktion) in Anwesenheit von Aluminiumbornitrid **77** führt zur Desoxyribose **78**^[52] (Schema 25).



Schema 25

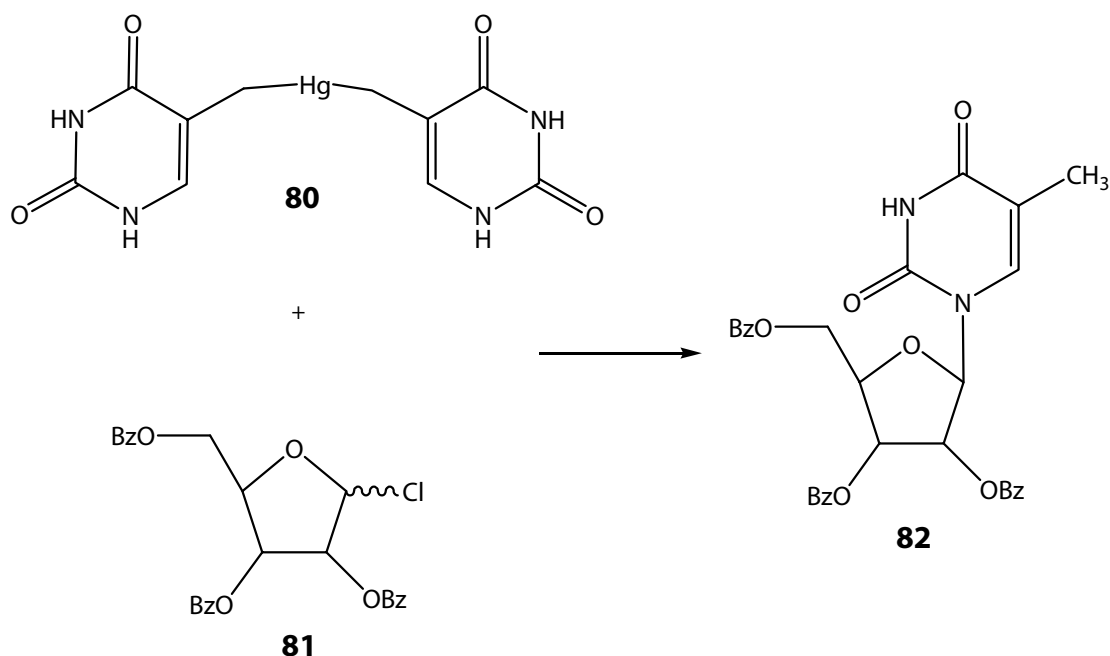
2.4.3. Thymidin

Nach der Bildung von 2'-Desoxyuridin-monophosphat **69** (Schema 23, Seite 15) erfolgt die Methylierung des Heterocyclus in 5-Stellung zu Thymidin-monophosphat. Als Methylierungs-Reagenz wirkt in Gegenwart von Thymidylat-Synthase die 5,10-Methylen-tetrahydrofolsäure **79** (Schema 26).



Schema 26

Im Labor kann Thymidin problemlos über die *Hilbert-Johnson-Reaktion* dargestellt werden^[53, 54]. Auch die Quecksilber-Methode ist zur Synthese geeignet. Bei der Darstellung des Quecksilbersalzes aus Thymin **26** und Quecksilber(II)chlorid entsteht nicht, wie bei den meisten Uracil-Derivaten, das Monopyrimidylquecksilber(II)salz sondern Dithymidylquecksilber(II) **80**, das dann mit Ribofuranosylchlorid **81** zu Thymidin **82** reagiert^[55, 56] (Schema 27).



Schema 27

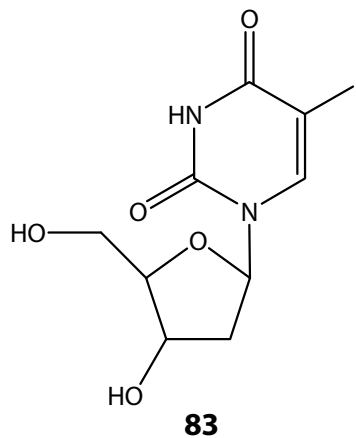
Vergleiche zwischen dem Produkt der *Hilbert-Johnson-Reaktion* und der Quecksilber-Methode ergaben jedoch unterschiedliche Werte bei der Messung der optischen Rotation und den Schmelzpunkten für das erhaltene Thymidin.

Modernere Strategien bedienen sich der Hilfe von Enzymen: So setzt Thymidin-Phosphorylase zusammen mit Phosphoribomutase in Gegenwart von Mangan(II)chlorid 5-Methyluracil und Natrium-2'-desoxy-ribose zu Thymidin um ^[57].

2.5. Virustatika auf Desoxyuridin- und Thymidin-Basis

In Kapitel 2.1. wurde bereits auf die biologische Aktivität der Uracile hingewiesen. Insbesondere Desoxyuridin- und Thymidin-Derivate werden als Pharmaka eingesetzt (z. B. Fluordesoxyuridin **38**, Idouridin **83**, AZT **84**). Die Wirkungsweise des Anticancerogens Fluordesoxyuridin **38** wurde bereits dargelegt. Dasselbe Wirkungsprinzip findet auch bei antiviralen Arzneistoffen Anwendung. Veränderte Nucleoside werden in die Virus-DNA eingebaut und hemmen auf diese Weise deren Reproduktion. Es gibt hierbei zwei Möglichkeiten, Desoxyuridin und Thymidin wirksam zu modifizieren. Die eine besteht darin, den Heterocyclus durch Substituenten zu ändern, wie etwa anhand von Verbindung **38** (Schema 12, Seite 7) gezeigt.

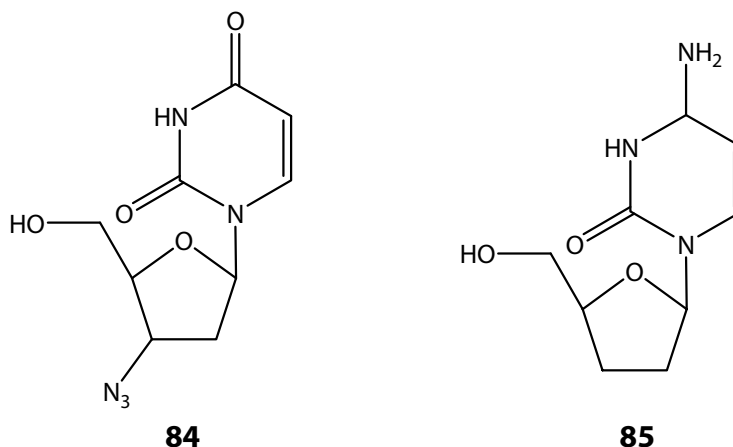
Bei Idoxuridin **83** (Schema 28) handelt es sich um ein weiteres halogeniertes Desoxyuridin. Anstelle von Fluor befindet sich hier Jod in 5-Stellung; auch dieses Molekül wird in Folge eines kompetitiven Antagonismus zu Thymidin in die DNA eingebaut. Dieser Wirkstoff findet etwa in Form einer Hautsalbe zur Therapie von *Herpes simplex* Anwendung. Da bei höherer Dosierung jedoch auch nichtinfizierte Zellen betroffen werden, kann Idoxuridin nicht systemisch angewendet werden (Schema 28).



Schema 28

Die andere Möglichkeit zur Modifikation des Moleküls stellt die Änderung des Zuckers dar. Innerhalb eines DNA-Stranges sind die einzelnen Nucleoside über eine Phosphorsäurediester-Brücke zwischen C-3 des einen Zuckers und C-5 des anderen verbunden. Es bietet sich daher an, eine dieser Stellen so zu manipulieren, dass eine Verbrückung nicht mehr möglich ist, was zwangsläufig zur Hemmung der viralen *Reverse-Transcriptase* führt.

Zu den erfolgreichsten Transkriptase-Inhibitoren gehören 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidin (AZT) **84** und 2',3'-Dideoxyinosin **85**, die beide als AIDS-Therapeutika (AIDS = acquired immunodeficiency syndrom) eingesetzt werden (Schema 29).



Schema 29

Die Wirkung des AZT beruht auf der höheren Sensibilität der viralen Reverse-Transcriptase gegenüber dem Wirkstoff als gegenüber der DNA-Polymerase α . Dies ist Grundlage der selektiven anti-HIV-Aktivität des Arzneimittels. In höherer Dosis wirkt AZT jedoch toxisch. Es konnten Fälle von Myositis (Schwächung der Extremitätenmuskulatur) oder Schädigung des Knochenmarks beobachtet werden ^[58].

2',3'-Dideoxyinosin wirkt auf gleiche Weise wie AZT. Es ist in seiner Wirkung sogar effektiver und zeigt keine Nebenwirkungen.

2.6. Problemstellung

Wie bereits dargelegt, finden Uracil-Derivate dank ihrer hohen biologischen Aktivität ein breites Anwendungsgebiet als Wirkstoffe. Dabei sind vor allem Uracil-Nucleoside im Zeitalter von Krebs und HIV von großem Interesse.

Zur Erweiterung der präparativen Uracil-Chemie sollen in dieser Arbeit nun, aufbauend auf frühere Arbeiten ^[59], Thioisomünchnone auf Basis nucleosidischer Uracile synthetisiert werden.

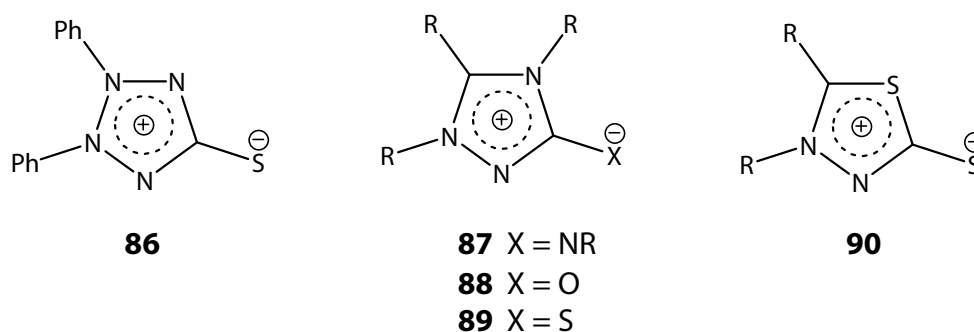
Dabei soll, ausgehend von früheren Erfahrungen des Arbeitskreis *Wamhoff* ^[60, 61], versucht werden, aus Uridin, 2'-Desoxyuridin und Thymidin durch Thionierung in 4-Stellung und anschließende Anellierung an N-3 und C-4 des Uracil-Ringes die entsprechenden Thioisomünchnone zu erhalten.

Allgemeiner Theoretischer Teil

3.1. Mesoionische Verbindungen

3.1.1. Definition und Struktur

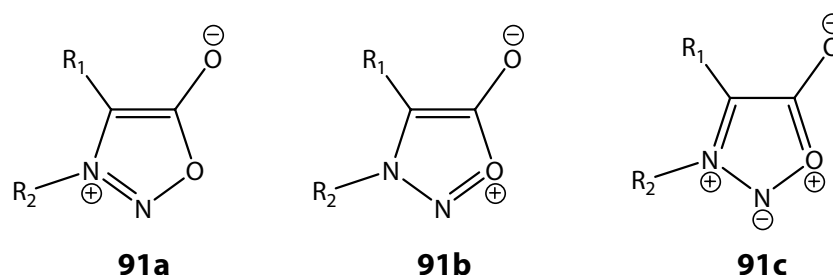
Bereits 1882 stellten *Emil Fischer* und *Emil Besthorn* die erste mesoionische Verbindung, das Dehydrodithizon **86**, her^[62]. 1895 folgten Arbeiten von *Max Busch* über mesoionische Triazole **87**, **89** und Thiodiazole **90**^[63] (Schema 30).



Schema 30

Die Struktur all dieser Verbindungen wurde jedoch erst später entdeckt. 1938 fand *Schönberg* bei Untersuchungen an den Verbindungen **87**, **88**, **89** und **90** heraus, dass es sich dabei nicht, wie von *Bush* angenommen, um Bicyclen, sondern um Hybride mehrerer dipolarer Grenzformen handelt^[64].

Baker und *Ollis* bewiesen, dass sowohl Verbindungen **86** **90** als auch das von *Earl* und *Mackney*^[65] dargestellte N-Phenylsydnon **91** (Schema 31) zu der selben Gruppe Heterocyclen gehört. Die außergewöhnliche Struktur dieser Stoffklasse verdeutlichten sie mit der Bezeichnung *mesoionisch*^[66] (*mesomer* + *ionisch*^[67] bzw. *Mesomerie* + *ionisch*^[68]) (Schema 31).



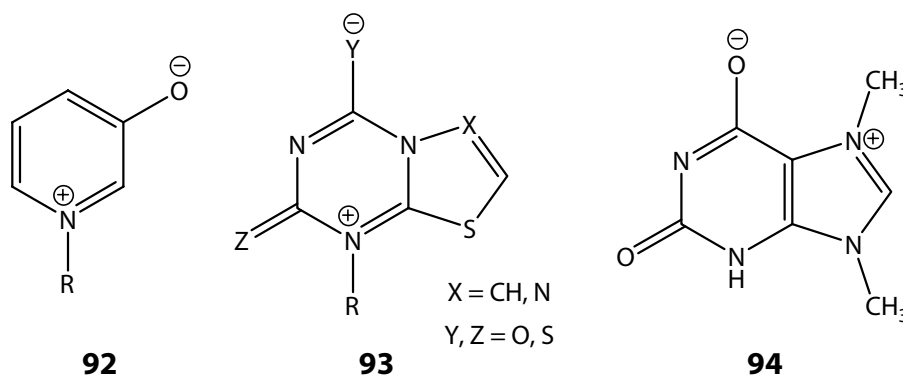
Schema 31

Bereits bei der Einführung dieses Begriffes war ihnen bewusst, dass diese Beschreibung auf eine große Zahl, vielfach noch unbekannter, Substanzen anwendbar sein muss. Um eine Klassifizierung zu ermöglichen, führten sie folgende Definition ein^[66]:

Eine Verbindung kann als mesoionisch bezeichnet werden, wenn sie eine fünf- oder möglicherweise eine sechsgliedrige Verbindung ist, die nicht zufriedenstellend durch eine kovalente oder polare Struktur dargestellt werden kann und ein über die Ringatome verteiltes

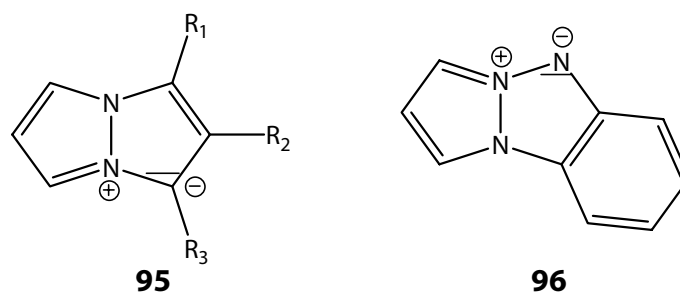
Elektronensextett besitzt. Der Ring enthält eine positive Ladung, die durch eine entsprechende negative Ladung an einem kovalent gebundenem Atom oder kovalent gebundener Gruppe ausgeglichen wird.

Diese Definition schloss auch Sechs-Ring-Systeme mit ein. 1976 empfahlen *Ollis* und *Ramsden* ^[69] jedoch, die Anwendung ausschließlich auf fünfgliedrige Verbindungen zu beschränken. Die Ursprünglich genannten sechsgliedrigen Substanzen sollten unter der Bezeichnung "mesomere Betaine" zusammengefasst werden. Schema 32 zeigt einige dieser Systeme.



Schema 32

Eine weitere Spezifizierung mesoionischer Systeme erfolgte 1979 durch *Ramsden* ^[67]. Er betrachtete diese Verbindungen als eine besondere Art fünfgliedriger mesomerer Betaine. Somit können nicht alle fünfgliedrigen mesomeren Betaine auch gleichzeitig als mesoionische Verbindungen betrachtet werden. 4,8-Diazapentalen **95** und 1,4,8-Triazapentalen **96** ^[69] sind Beispiele für mesomere Betaine, die keine mesoionischen Verbindungen sind (Schema 33).

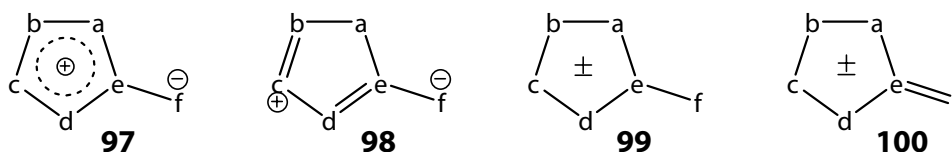


Schema 33

Eine weitere Gruppe, die nicht in diesen Definitionsbereich fällt, sind Ylide, da sie durch eine einzige dipolare Struktur ausreichend beschrieben werden können ^[69].

Der Begriff mesoionische Verbindungen fand allgemeine Akzeptanz. Um jedoch nicht immer mehrere Strukturformeln für eine einzelne Verbindung angeben zu müssen, wurde nach einer einheitlichen Schreibweise gesucht. Dabei ergeben sich mehrere Möglichkeiten:

Gezeigt werden diese in einer allgemeinen Form, in der a, b, c, d, e und f für Atome oder Gruppen, entsprechend den Gegebenheiten im Molekül, stehen (Schema 34).



Schema 34

Form **97** wird im allgemeinen bevorzugt, da darin die positive Ladung über den heterocyclischen Ring verteilt und die negative Ladung von einem Substituenten, der kovalent an den Ring gebunden ist, getragen wird ^[70]. Nach *Baker* und *Ollis* ^[66] wird durch diese Schreibweise auch die Aromatizität des Ringes hervorgehoben.

Es wäre jedoch verfehlt, aus der in dieser Weise angegebenen Struktur auf eine starke Polarisierung zu schließen oder allein anhand dieser einen Schreibweise anzunehmen, Aussagen über chemische Merkmale oder Verhaltensweisen treffen zu können. In Betain-Typ **98** wird der zwitterionischen Charakter der Verbindung betont, Schreibweise **99** hingegen betont die Delokalisierung des π -Elektronen-Systems ^[71].

Anhand des chemischen Verhaltens mesoionischer Verbindungen gelang es *Ollis* und *Ramsden* ^[69] diese in zwei unterschiedliche Gruppen zu unterteilen, Typ A und Typ B.

Diese beiden Gruppen unterscheiden sich durch die Verteilung der acht π -Elektronen (sechs π -Elektronen *im* Ring, zwei exocyclisch), wodurch das unterschiedliche Reaktionsverhalten hervorgerufen wird (Schema 35).



Schema 35

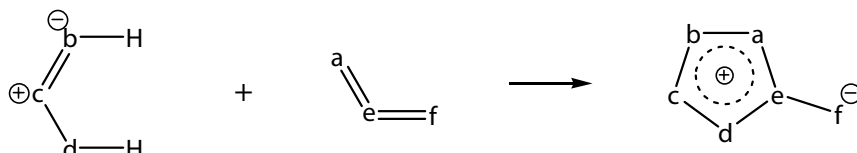
Die Ziffern geben die Anzahl der Elektronen an, die ein Atom zum Acht- π -Elektronensystem beiträgt ^[67]. Um dies zu erreichen, müssen a und c, bzw. b und c, entweder di- oder trivalente Heteroatome sein ^[72].

Heterocyclen des Typs A **101** sind 1,3-Dipole, die mit zahlreichen Dipolarophilen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition reagieren können (Weiteres dazu unter 3.2.) Verbindungen des Typs B **102** reagieren unter Ringöffnung zu acyclischen Valenztautomeren, die sich dann zu weiteren Produkten umsetzen ^[73].

Werden a bis f durch Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt, ergeben sich rechnerisch 228 mögliche Strukturen ^[72]. Viele dieser Heterocyclen sind bisher unbekannt. Bis 1980 waren es 60 Verbindungen des Typs A und 13 des Typs B ^[73]. Zudem wurden bis 1982 zwei selenhaltige mesoionische Verbindungen des Typs A dargestellt ^[72].

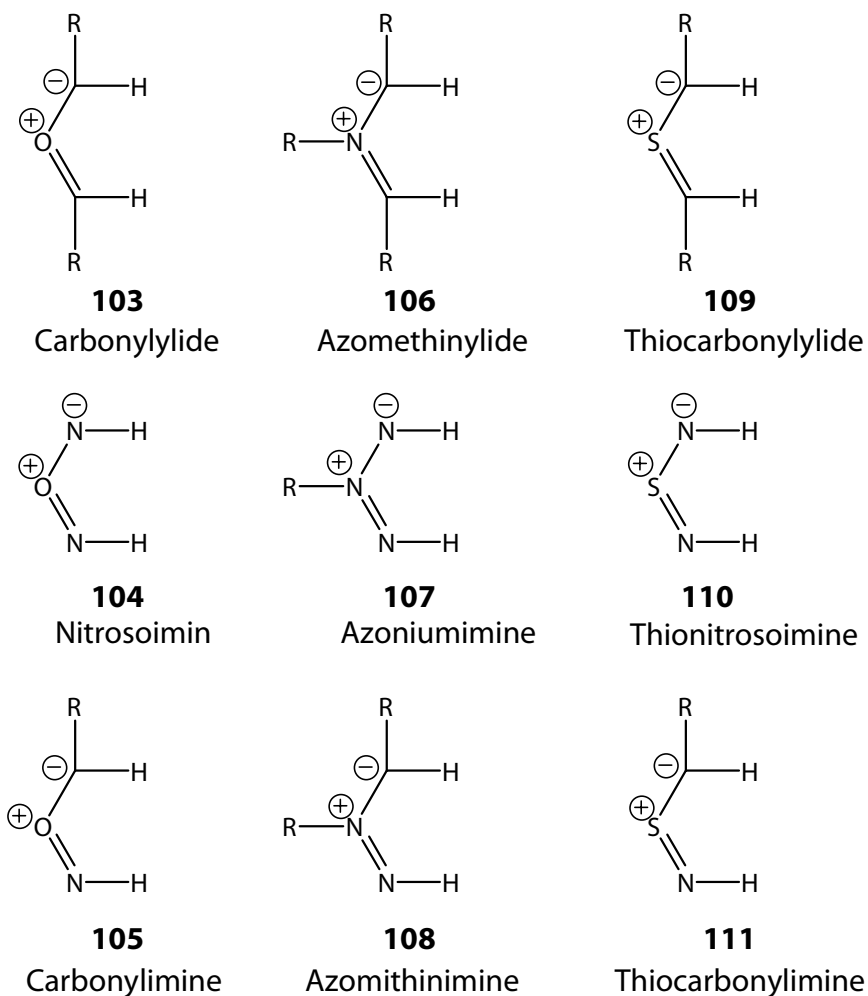
3.1.2. Mesoionische Verbindungen des Typs A

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, sich der strukturellen Vielfalt der mesoionischen Verbindungen des Typs A synthetisch zu nähern. Die Methode nach *Ollis* und *Ramsden* erfolgt über die Reaktion von 1,3-Dipolen mit Heterocumulenen ^[69]. Bei dieser Reaktion überlagern sich die beiden π -Systeme der Reaktanden zu einem größeren σ -System ^[74] (Schema 36).



Schema 36

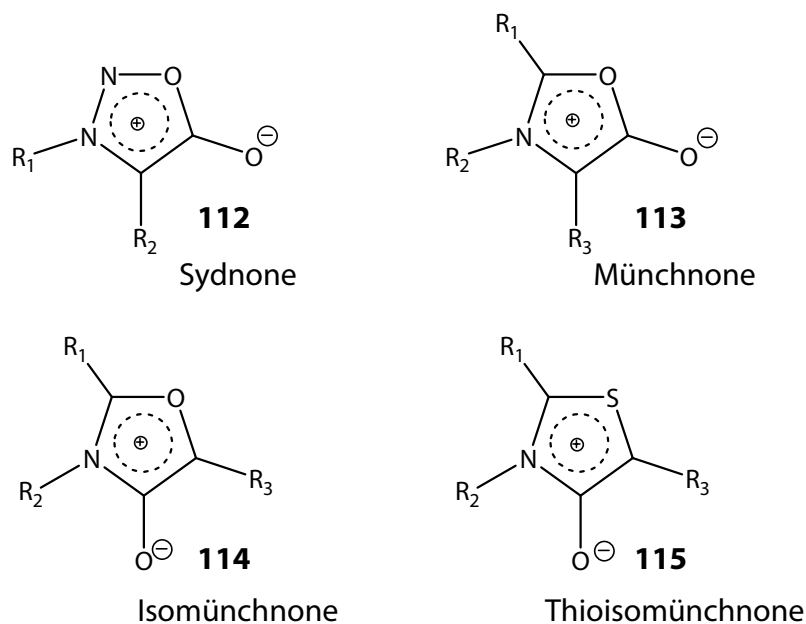
Bei Austausch von a, b, c, d, e und f gegen die oben erwähnten Atome ergeben sich rechnerisch neun 1,3-Dipole, die mit zehn Heterocumulenen (e = C, a und f ersetzt durch -O, -S, -NR und -CXY) reagieren können (Schema 37).



Schema 37

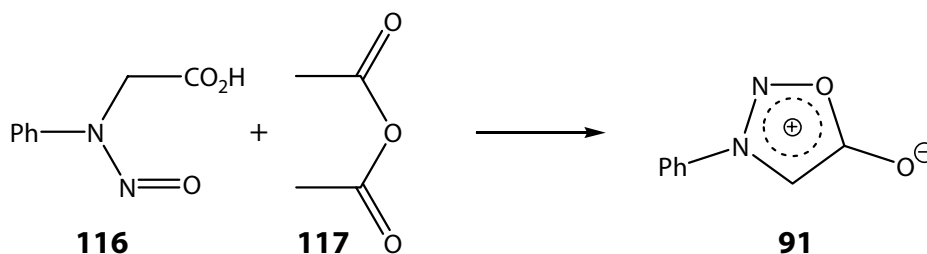
Die meisten der bekannten mesoionischen Heterocyclen sind von den Azomethiniminen **108** abgeleitet. Verbindungen, die sich von Nitrosoiminen **104** und Thionitrosoiminen **110** ableiten, wurden bislang noch nicht beschrieben.

Die bekanntesten Verbindungen des Typs A sind die Sydnone **112**, die Münchnone **113**, die Isomünchnone **114** und die Thioisomünchnone **115** (Schema 38).



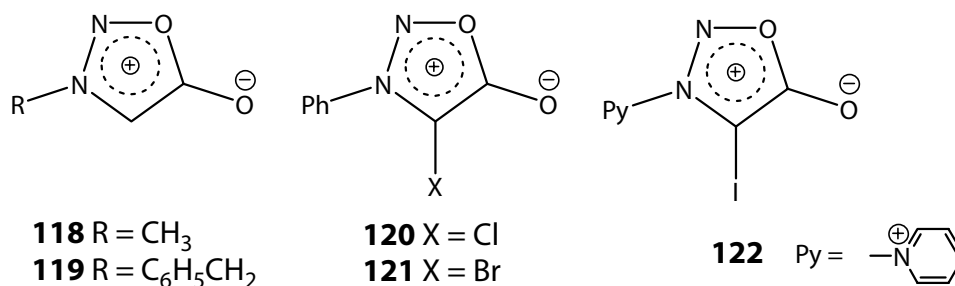
Schema 38

Durch Dehydratisierung von *N*-Nitroso-*N*-phenylglycin **116** ($R^1 = \text{Phenyl}$, $R^2 = \text{H}$) mit Essigsäureanhydrid **117** stellten *Earl* und *Mackney*^[65] das erste Sydnon **91** dar - benannt nach Sydney, dem Ort der Erstsynthese (Schema 39).



Schema 39

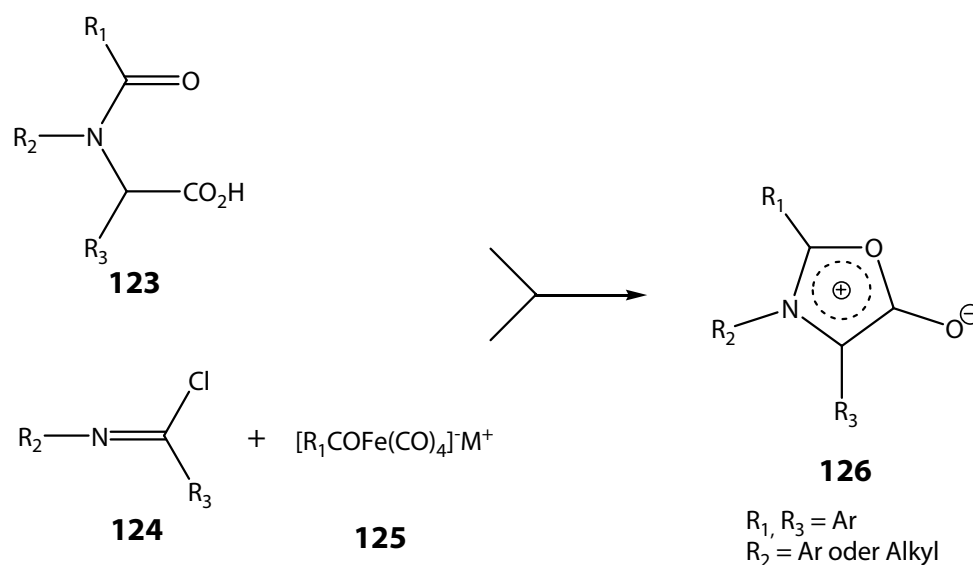
Die Cyclodehydratisierung von *N*-Nitroso- α -amino-säuren stellt die bislang einzige bekannte Möglichkeit zur Synthese von Sydnonen dar. Durch Austausch von Essigsäureanhydrid gegen Trifluoressigsäureanhydrid gelang es *Fridman et al.*^[75], 3-Methylsydnon **118** darzustellen. Auf ähnliche Weise kann 3-Benzylsydnon **119** erhalten werden^[76] (Schema 40).



Schema 40

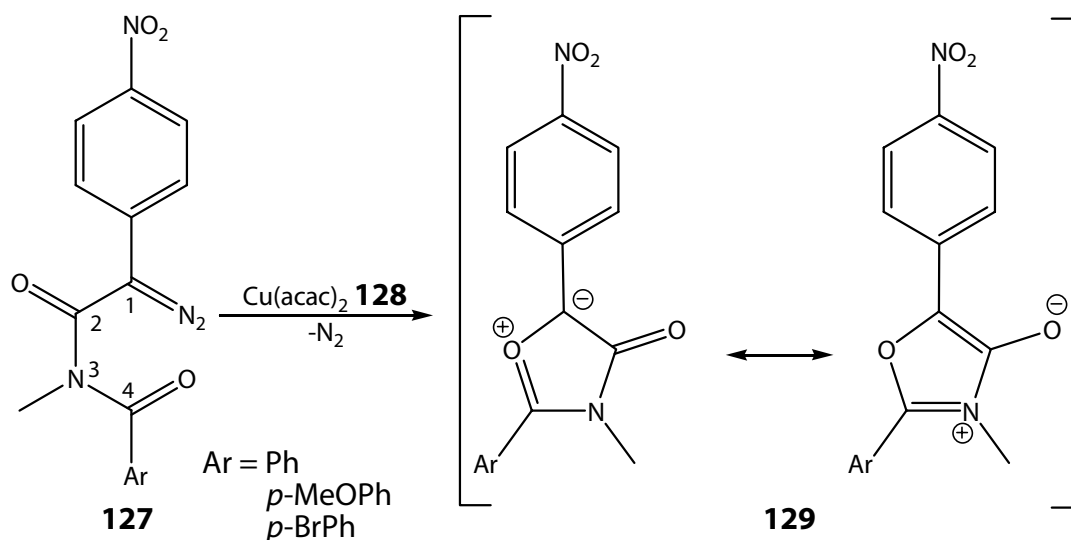
Die Variation der Substituenten in 4-Stellung kann durch elektrophile Substitution des Sydnon ($R^2 = H$) erfolgen^{[77] [78]}. Einführung von Chlor **120** oder Brom **121** in Position 4 gelingt durch eine anodische Halogenierung, während sich die Versuche, auf diesem Wege zu fluorierten, respektive iodierten Produkten zu gelangen, sich als erfolglos erwiesen^[79]. 4-Iod-3-(3'-pyridyl)sydnon **122** kann mit Hilfe von *N*-Iodsuccinimid aus 3-(3'-Pyridyl)sydnon dargestellt werden^[80].

Die Gruppe der Münchnone kann auf ähnliche Weise wie die Sydnone erhalten werden: Als Ausgangsverbindung für die Cyclohydratisierung dienen *N*-Acylaminosäuren **123**^[81-84]. 1964 stellten *Huisgen et al.*^[81] auf diese Weise das erste Münchnon ($R^1, R^3 = \text{Phenyl}$, $R^2 = \text{Methyl}$) dar. Eine Alternative zu dieser Methode bietet die Reaktion von Arylacetyltetracarboxylat(0)-Salzen **125** mit Imidoylchloriden **124**. Alkylierte Derivate (R^1 oder $R^3 = \text{Alkyl}$) auf diesem Weg nicht darstellen^[85] (Schema 41).



Schema 41

Die ersten Isomünchnone **129** wurden 1974 durch mit Kupferacetylacetonat **128** katalysierte thermische Cyclisierung von Diazoketonen **127** gewonnen^[86, 87]. Die erhaltenen Produkte erwiesen sich als über den Verlauf mehrerer Wochen Luft gegenüber stabil. Dies lässt sich ggf. auf die Ausweitung der dipolaren Resonanzstruktur durch die aromatische Substituenten zurückführen (Schema 42, Seite 26).



Schema 42

Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft wahrscheinlich über ein anfänglich gebildetes C-1-zentriertes Kupfercarbenoid, das anschließend durch intramolekularen Angriff des freien Elektronenpaares am Carbonylsauerstoffatom an C-4 den mesoionischen Ring bildet ^[88-91].

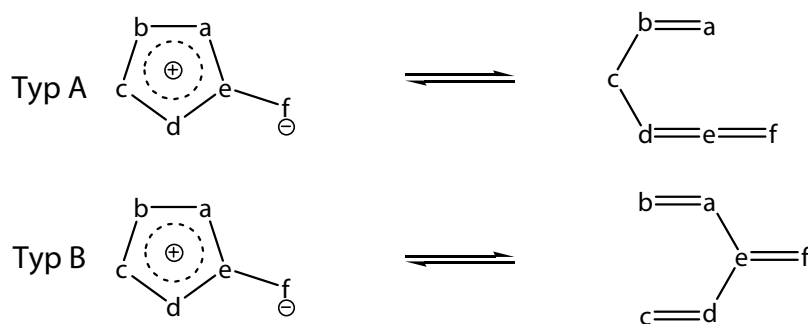
Unabhängig voneinander stellten *Maier* ^[92, 93] und *Padwa* ^[94-96] fest, dass analog zu Schema 42 Rhodium(II)-katalysierte Reaktionen ebenfalls zu den gewünschten Isomünchnonen führen. Diese konnten jedoch aufgrund ihrer ausgeprägten Reaktivität bei dieser Reaktionsführung nur als Zwischenstufen nachgewiesen werden ^[59].

Auch zu Thioisomünchnonen **115** sind in der Literatur Darstellungsmöglichkeiten, auf die in einem eigenem Kapitel (siehe 4.1) genauer eingegangen wird, bekannt.

3.1.3. Mesoionische Verbindungen des Typs B

Wie bereits unter 3.1. erwähnt ist für Heterocyklen des Typs B die Bildung von Valenztautomeren durch Ringöffnung charakteristisch.

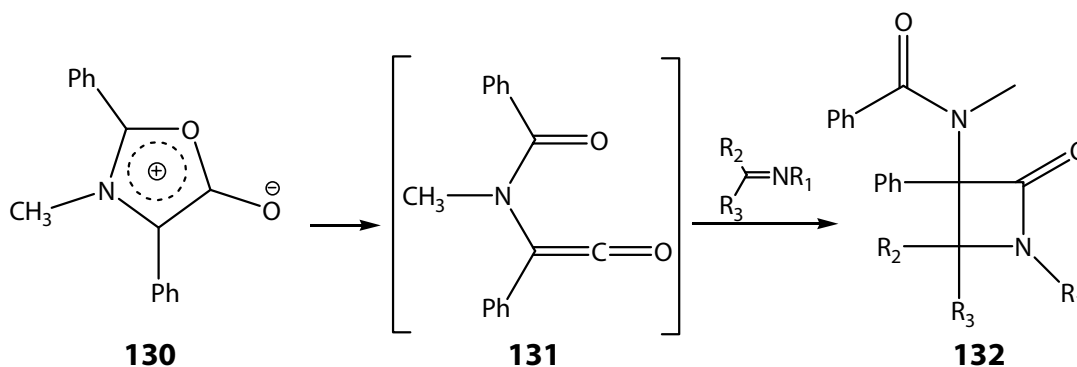
Auch für Verbindungen des Typs A können derartige Tautomere formuliert werden; der Unterschied zwischen beiden Klassen liegt in der Ringöffnung. Während sich bei Heterocyklen des Typs B der Cyclus zwischen b und c öffnet, wird für den Typ A eine Ringöffnung zwischen a und e vermutet ^[69] (Schema 43).



Schema 43

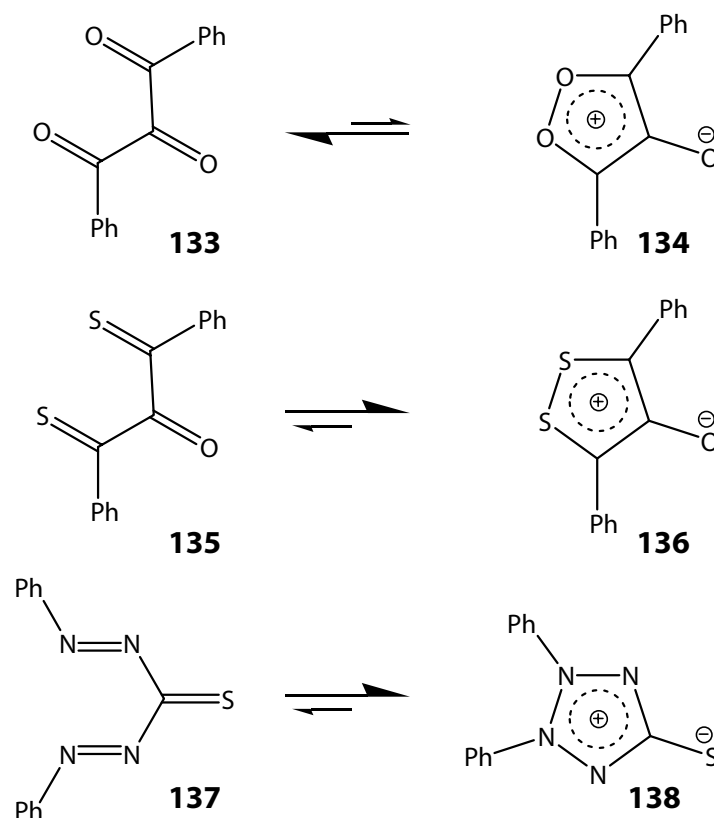
Eine derartiges Gleichgewicht, wie für Typ A beschrieben, wurde für Sydnon **91** angenommen^[66, 97], bisher konnten jedoch keine eindeutigen Belege dafür gefunden werden.

Huisgen *et al.*^[98-100] konnten durch geeignete Abfangreaktion des Zwischenproduktes, des Acylaminoketens **131**, den Nachweis auf die Valenztautomerie des Münchnons **130** erbringen. Da jedoch die Lage des Tautomeriegleichgewichtes stark auf der Seite der cyclischen Struktur liegt, reichte die Konzentration des Aminoketens für einen spektroskopischen Nachweis nicht aus (Schema 44).



Schema 44

Die Lage des Gleichgewichtes zwischen den einzelnen Valenztautomeren ist bei Typ B **102** von der Natur der beteiligten Heteroatome abhängig: Für Sauerstoff ist das Triketon **133** stabiler als der mesoionische Ring **134**, während für Schwefel^[101-103] oder Stickstoff^[62, 104] das Gegenteil der Fall ist (Schema 45).



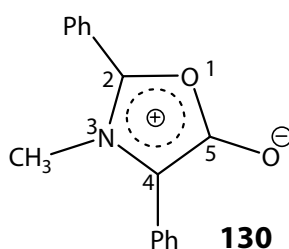
Schema 45

Verbindungen des Typs B besitzen zwar 1,3-Dipole, gehen jedoch mit einer Vielzahl elektronenarmer Dipolarophile keinerlei Reaktion ein. Stattdessen lässt sich das exocyclische Sauerstoffatom der Verbindungen dieses Typs leicht protonieren. Diese Eigenschaft haben Verbindungen des Typs B mit anderen, nicht mesoionischen, heterocyclischen Betainen gemein ^[72].

3.1.4. Nomenklatur

Obwohl eine klare Begriffsdefinition gefunden und eine allgemein akzeptierte Strukturschreibweise eingeführt wurde, hat sich in der Literatur bisher noch keine einheitliche vereinfachte Nomenklatur durchgesetzt. Bei Begriffen wie 'Sydnon' und 'Münchnon' handelt es sich um Trivialnamen, die sich von Orten wie Sydney und München ableiten, in denen diese Verbindungen zum ersten Mal dargestellt werden konnten. In der Literatur finden sich zur Benennung mesoionischer Systeme insgesamt vier verschiedene Methoden, die auf unterschiedlichen Kriterien basieren.

Zur Veranschaulichung des Unterschiedes dieser Benennungen seien hier die in der Literatur verwendeten Bezeichnungen des von *Huisgen et al.* ^[81] synthetisierten Münchnons **130** aufgeführt und die der Benennung grundlegenden Kriterien kurz erwähnt: (Schema 46).



Schema 46

I) ψ -5 Keto-2,4-diphenyl-3-methyl-3,5-dihydro-1-oxa-3-azol

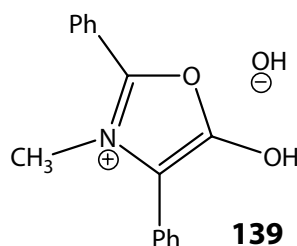
Ohta ^[68] versuchte mit diesem Vorschlag, den Heterocyclus ohne Ladung zu benennen. Auf die Delokalisierung der π -Elektronen soll durch das Symbol ψ aufmerksam gemacht werden.

II) mesoionisches 2,4-Diphenyl-3-methyl-1,3-oxazol-5-on

Auch hier wird der zugrundeliegende ungeladene Ring benannt und der besondere Charakter durch das Adjektiv "mesoionisch" ausgedrückt ^[69].

III) *Anhydro*-5-hydroxy-2,4-diphenyl-3-methyl-1,3-oxazolium-hydroxid

Hier wird die Nomenklatur für Betaine zugrunde gelegt ^[68, 69]. Der mesoionische Heterocyclus wird als dehydratisiertes Derivat einer Base bezeichnet. Es wird somit ein quartäres Ammoniumsalz **139** betrachtet (Schema 47).



Schema 47

IV) 2,4-Diphenyl-3-methyl-1,3-oxazolium-5-olat (*N*-Methyl-2,4-diphenyl-1,3-oxazolium-5-olat)

Auch hier ist die Betain-Nomenklatur zu Grunde gelegt. Es wird dabei nur der deprotonierte kationische Teil des Salzes, also die mesoionische Verbindung an sich, beschrieben.^[67]

Da Mesoionische Verbindungen eine spezielle Unterklasse der Betaine darstellen, sind die Systeme III und IV als die aussagekräftigsten anzusehen. Sie werden in der Literatur etwa gleich häufig genutzt, während die Systeme I und II eher selten Anwendung finden.

Wird von einer Substanzklasse gesprochen, werden diese unter dem Sammelbegriff des Heterocyclus zusammengefasst. Die Münchnone **113** fallen daher, ebenso wie die Isomünchnone **114** und die Münchnonimide ($f = NR$), in die Gruppe der mesoionischen Oxazole^[69, 73].

3.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

3.2.1 Cycloadditionen allgemein

Wie bereits in 3.1.1. erwähnt, können mesoionische Heterocylen durch Reaktion eines 1,3-Dipols mit einem Dipolarophil erhalten werden^[69]. Dieses Prinzip der 1,3-dipolaren Cycloaddition zur Fünfring-Synthese wurde bereits 1960 bekannt und deckte ein weites Feld ab.^[105, 106]

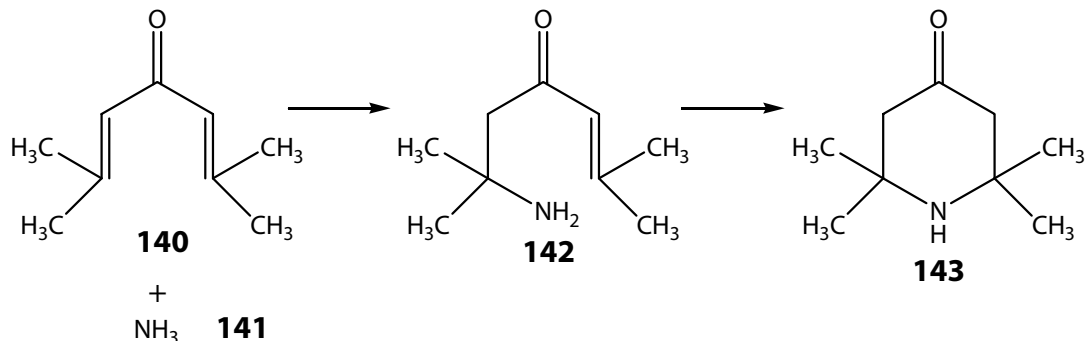
Um feststellen zu können, ob es sich bei einem Ringschluss auch mechanistisch gesehen um eine Cycloaddition handelt, stellte *Huisgen*^[107] zur Kennzeichnung einer solchen Reaktion 6 Regeln auf, wobei er die erste Regel aus dem von *Diels* und *Alder*^{[108] [109]} entwickelten Reaktionsmechanismus für pericyclische Reaktionen ableitete.

Regel 1: Cycloadditionen sind Ringschlüsse, bei denen die Zahl der σ -Bindungen erhöht wird.

Bei der Betrachtung der *Dieckmann*-Kondensation^[110] und der Piperidin-Synthese aus Aminen und Pentamethyldibromid, bemerkte *Huisgen*, dass jene Reaktionen zwar dieser Regel folgten, jedoch die Anzahl der Endprodukte entgegen den von *Diels-Alder* für derartige Reaktionen aufgestellten Regeln nicht der Summe der Edukte entsprach. Dies führte zur zweiten Regel.

Regel 2: Cycloadditionen sind nicht mit der Eliminierung kleiner Moleküle oder Ionen verbunden. Das Cycloaddukt entspricht der Summe der Komponenten.

Auch der Verlauf der Addition von Ammoniak **141** an Phoron **140** ^[111] entspricht nicht dem einer [1,3]-Dipoladdition. Vielmehr handelt es sich dabei um eine Aminaddition an entsprechend elektrophile Doppelbindungen, in deren mehrstufigen Verlauf NH-Bindungen gebrochen werden (Schema 48).



Schema 48

Regel 3: Cycloadditionen vollziehen sich ohne Lösung von σ -Bindungen.

Mit der vierten und fünften Regel wird die Gruppe der Cycloadditionen erweitert.

Regel 4: Cycloadditionen können intramolekular ablaufen, wenn eine Molekel die nötigen funktionellen Gruppen beherbergt.

Regel 5: Bei einer Vereinigung von mehr als zwei Komponenten ist nur die zum Ring führende Reaktionsstufe eine Cycloaddition.

Die Erkenntnis, dass der Ring eines primär gebildeten Cycloaddukts leicht geöffnet oder gespalten werden kann, führte schließlich zur letzten Regel.

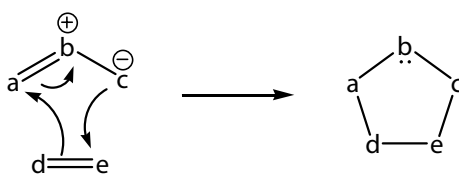
Regel 6: Die Produkte der Cycloaddition brauchen nicht beständig oder isolierbar zu sein; die Cycloaddukte müssen aber zumindest als Zwischenstufen auftreten.

Diese Definition basieren nicht auf mechanistischen Betrachtungen, da es für Cycloadditionen keinen einheitlichen Reaktionsmechanismus gibt.

Cycloadditionen lassen sich nach der Zahl der neu geknüpften σ -Bindungen oder nach der Größe des entstehenden Ringes einteilen. Im häufigsten Fall treten zwei Komponenten zu cyclischen Verbindungen zusammen, wobei zwei σ -Bindungen auf Kosten zweier π -Bindungen entstehen ^[98].

Entsteht aus einer solchen Kombination ein ladungsfreier fünfgliedriger Ring, so wird dies als eine 3+2 \rightarrow 5 Cycloaddition bezeichnet.

Geschieht eine solche Reaktion zwischen einem, einem Molekül mit positiver und negativer Formalladung (1,3-Dipol) und einem Mehrfachbindungssystem (Dipolarophil), kommt es zu einer 1,3-dipolaren Cycloaddition (Schema 49).



Schema 49

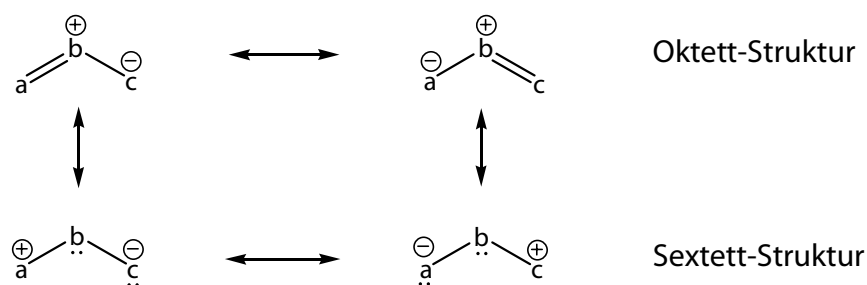
3.2.2 1,3-Dipole

1,3-Dipole sind Verbindungen, deren Elektronenverteilung durch eine zwitterionische Oktett-Struktur wiedergegeben werden können^[98]. Dabei besitzen alle ein allylanionisches π -System, indem vier Elektronen sich über drei parallel angeordnete π -Molekülorbitale verteilen. Im Gegensatz zu Allylanionen, in denen das mittlere der drei Atome ladungsfrei ist, besitzen 1,3-Dipole dort eine positive Formalladung. Diese kompensiert die formelle negative Ladung, die, wie in den All-Oktett-Grenzformeln (Schema 50 und

Schema 53) zu sehen, sich über die beiden außenstehenden Atome verteilt^[112]. Die Oktett-Struktur kann als ein Heteroallylanion angesehen werden.

Der Begriff "1,3-Dipol" darf nicht dazu verleiten, diesen Stoffen ein hohes elektrisches Moment im Grundzustand zuzuschreiben. Der erwähnte Ladungsausgleich unter den mesomeren Grenzformeln ist so weitgehend, dass nur ein geringes Dipolmoment resultiert^[113].

Die Mesomerie kann noch ausgeweitet werden. Im Unterschied zu den Allylanionen ist der 1,3-Dipol a-b-c in der Lage zwei der vier π -Elektronen am Zentrum b zu lokalisieren. Daraus ergibt sich ein Elektronensextett, also eine unvollständige Valenzschale, an a oder c, verbunden mit einer positiven Formalladung. Das jeweils andere terminale Teilchen (a bzw. c) ist somit das negative Zentrum mit einem freien Elektronenpaar (Schema 50).



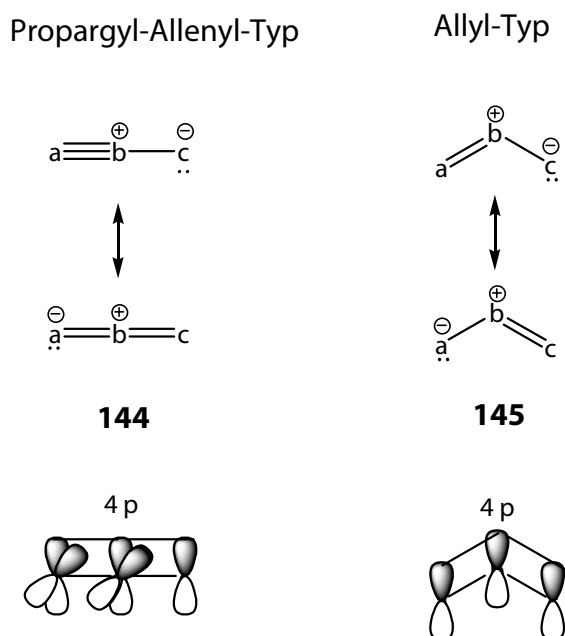
Schema 50

Die beiden Oktett-Strukturen in Schema 50 zeigen, dass es sich bei den Heteroallylanionen um ambidente Nucleophile handelt. Bei der Betrachtung der Sextett-Formeln ist aber auch eine ambidente Elektrophilie zu erkennen.

Obwohl die Sextett-Struktur nur wenig zum Grundzustand der Verbindung beiträgt, darf sie nicht vernachlässigt werden: So lässt sich sowohl die Nucleophilie als auch Elektrophilie

der 1,3-Dipole experimentell ^[112]belegen. Diese Ambivalenz ist wichtig für das Verständnis des Mechanismus, der Reaktivität und Regioselektivität der Cycloaddition.

Verbindungen des Allyl-Typs **145** sind gewinkelt. Trägt der Dipol eine weitere π -Bindung in unmittelbarer Nachbarschaft, wird dieser linear. Eine solche Struktur entspricht dem Propargyl-Allenyl-Typ **144** (Schema 51).



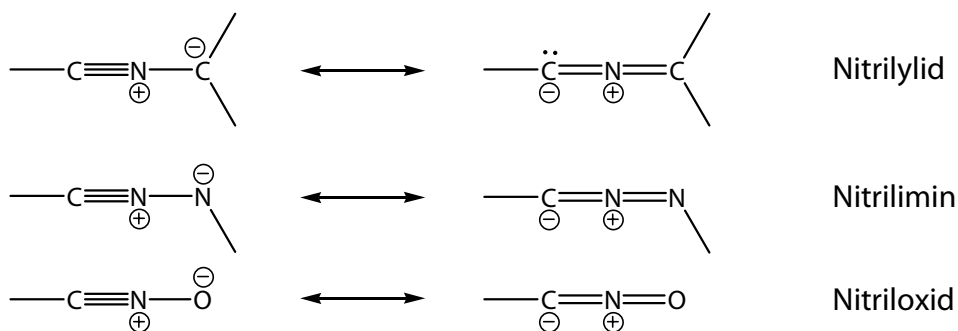
Schema 51

In Systemen ohne zusätzliche Doppelbindung (Allyl-Typ) können Elemente der V. und VI. Hauptgruppe (NR-, PR-, O, S) die Position von b einnehmen. Im Propargyl-Allenyl-Typ kann die Rolle des mittleren Atoms nur von Elementen der V. Gruppe übernommen werden, da nur sie in der Lage sind, im quartären Zustand die positive Ladung zu tragen.

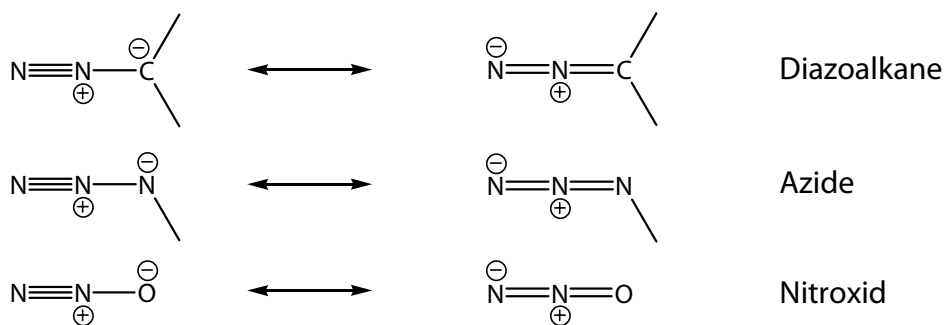
In Schema 52 sind die möglichen 1,3-Dipole in ihrer Oktett-Struktur dargestellt:

Propargy-Allenyl-Typ

Nitrilium Betaine



Diazonium Betaine

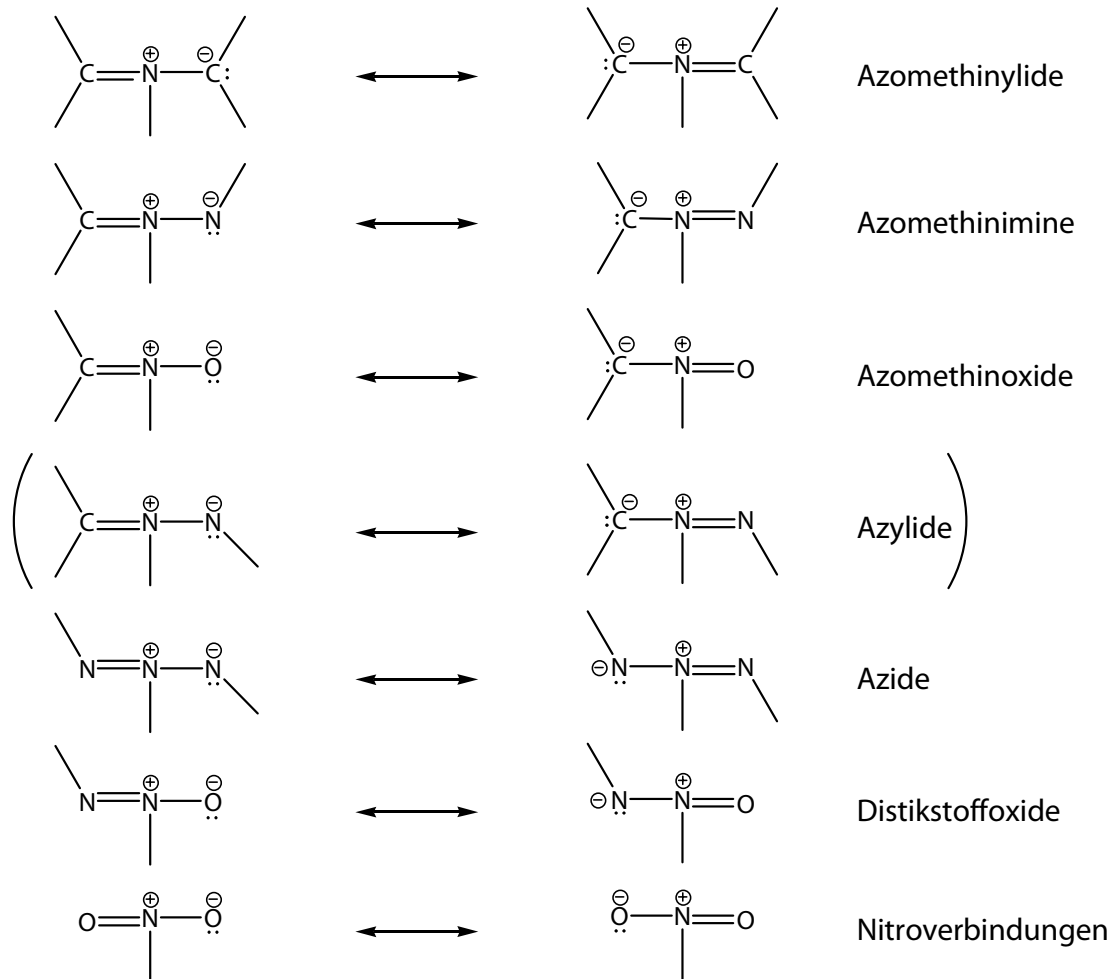


Schema 52

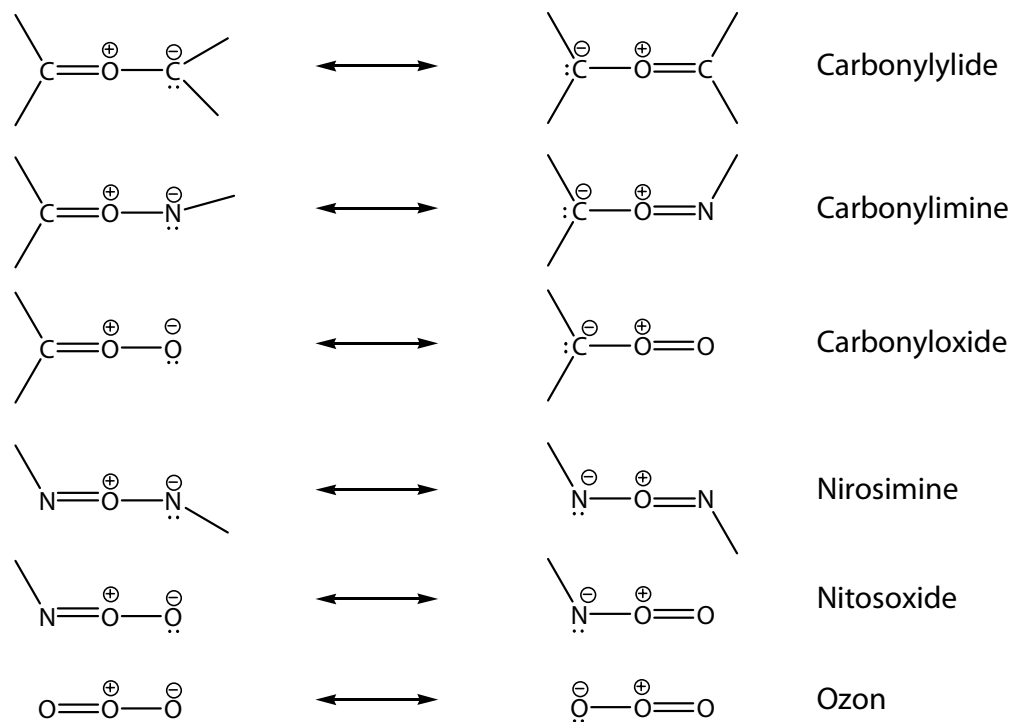
Wie zu sehen, lassen sich für den Propargyl-Allenyl-Typ sechs verschiedene 1,3-Dipole formulieren, die wiederum in zwei Betainklassen unterteilt werden können. In beiden variiert die anionische Ladung vom Carbanion über den Iminstickstoff zum Oxidsauerstoff. Dieses Ordnungsprinzip findet sich auch in der Nomenklatur (-ylid, -imin, -oxid). Weiterhin verrät der Name die Beziehung des Dipols zu den Nitrilen und zum Stickstoffmolekül.

Es sollte noch betont werden, dass die linearen Moleküle der Nitriloxide und das Distickstoffoxid jeweils zwei äquivalente Sätze an vier π -Elektronen besitzen. Durch Variation des Zentrums b können jeweils sechs Verbindungen des Allyl-Typs mit Stickstoff und Sauerstoff als mittleres Atom erhalten werden (Schema 53, Seite 34).

Stickstoff als mittleres Zentrum

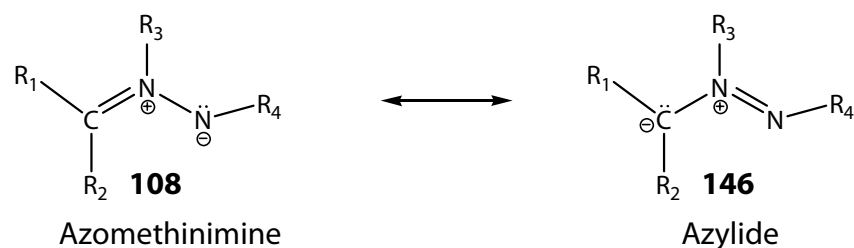


Sauerstoff als mittleres Zentrum



Schema 53

Die bei den Azo-Strukturen aufgeführten Azylide **146** können wegfallen, da sie mit Azomethinimininen **108** jeweils eine Resonanzstruktur der selben Komponente bilden (Schema 54).



Schema 54

Da der Stickstoff eine negative Ladung bereitwilliger trägt als der Kohlenstoff, kommt den Azomethinimininen die größere Bedeutung zu.

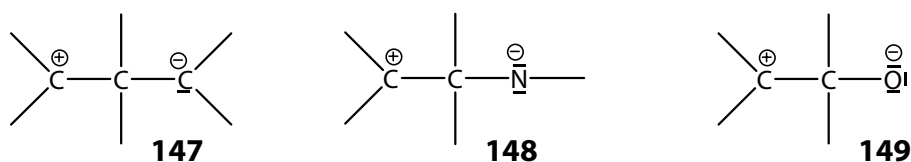
Ähnlich verhält es sich mit Verbindungen, in denen a durch Sauerstoff ersetzt wird. Als Resultat ergibt sich nur ein System, die Nitroverbindungen.

Dieses Phänomen findet sich auch bei den Dipolen mit Sauerstoff in der Mitte:

Drei Carboxylbetaine, zwei Nitrosobetaine gefolgt von Ozon.

1,3-Dipole mit höheren Homologen (Phosphor, Schwefel) sind bekannt. Einige der Schwefelverbindungen sind bereits im Schema 37 in Kapitel 3.1.2. aufgeführt.

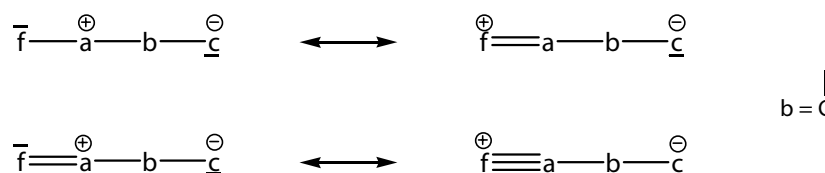
Systeme, in denen b durch Kohlenstoff ersetzt wird, sind nur schwer zu realisieren. Handelt es sich um einen tetraedrisch substituierten Kohlenstoff kann die Ladung nicht mehr ausgetauscht werden, da der sp^3 -hybridisierte Kohlenstoff als Isolator wirkt. Eine "innere Oktettstabilisierung" ist mangels verfügbaren Elektronenpaares nicht mehr möglich (Schema 55).



Schema 55

Huisgen ^[98] erwähnte 1963 Möglichkeiten für 1,3-Dipole mit Kohlenstoff als mittleres Atom.

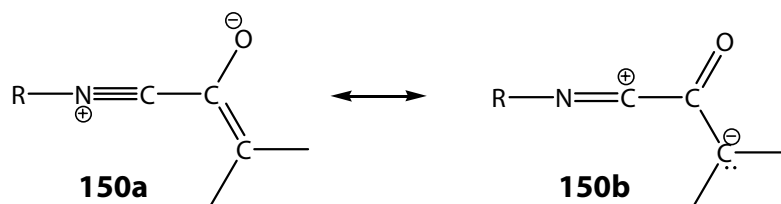
Eine dieser Möglichkeiten ist die "externe Oktettstabilisierung", d. h. ein Ligand f des Sextettzentrums a besitzt ein freies Elektronenpaar, das zur Stabilisierung beiträgt (Schema 56).



Schema 56

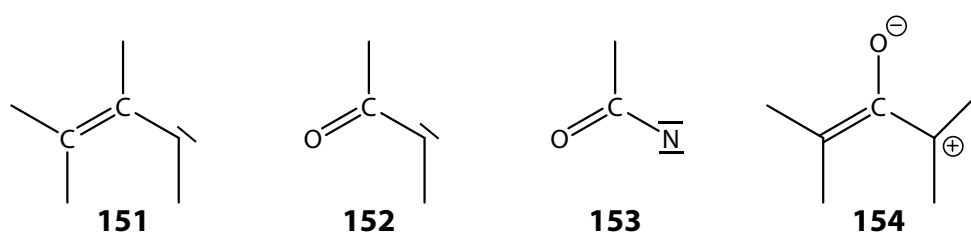
Als Beispiel dient die Reaktion von Isonitril mit Ketenen, die zu 1:2 Addukten führen ^[114]. Das hypothetisch gebildete Zwischenprodukt **150** soll einen solchen extern stabilisierten Dipol darstellen, der sich mit einem weiteren Ketenmolekül als Dipolarophil zu einem

Fünfring vereinigt. Diese Zwischenstufe besitzt jedoch nicht die, für einen 1,3-Dipol charakteristischen, vier π -Elektronen, sondern nur zwei (Schema 57).



Schema 57

Eine weitere Möglichkeit sind die ungesättigten Carbene und Nitrile, deren Grenzformeln jedoch nur durch Elektronensextett wiedergegeben werden können. In diese Gruppe fallen die Vinylcarbene **151**, Ketocarbene **152** und Ketonitrene **153** (Schema 58).



Schema 58

Die hypothetische Zwischenstufe **154** der Favorskii-Umlagerung^[115] sollte ein 1,3-Dipol mit stabilisierender *exo*-Doppelbindung am Kohlenstoff sein. Aber auch alle diese Verbindungen sind Reaktanden, die über zwei π -Elektronen verfügen^[112].

Zweifel an der Ähnlichkeit des Reaktionsmechanismus dieser Verbindungen mit 1,3-dipolaren Cycloadditionen kamen auf als die Umsetzung eines aromatischen Ketocarbens mit Fumarsäureester und Malonsäureester jeweils das gleiche Produkt ergaben^[116].

3.3. Mesoionische 1,3-Dipole

Zu den 1,3-Dipolen gehören auch die mesoionischen Heterocyclen.

Durch ihre "Elektronenverteilung" (siehe Schema 35) enthalten die Systeme des Typs A einen maskierten 1,3-Dipol, der drei der fünf Ringatome beansprucht. Eines der verbleibenden Atome, ein Kohlenstoffatom in 4 oder 5-Position, trägt den exocyclischen Substituenten mit der negativen Ladung.

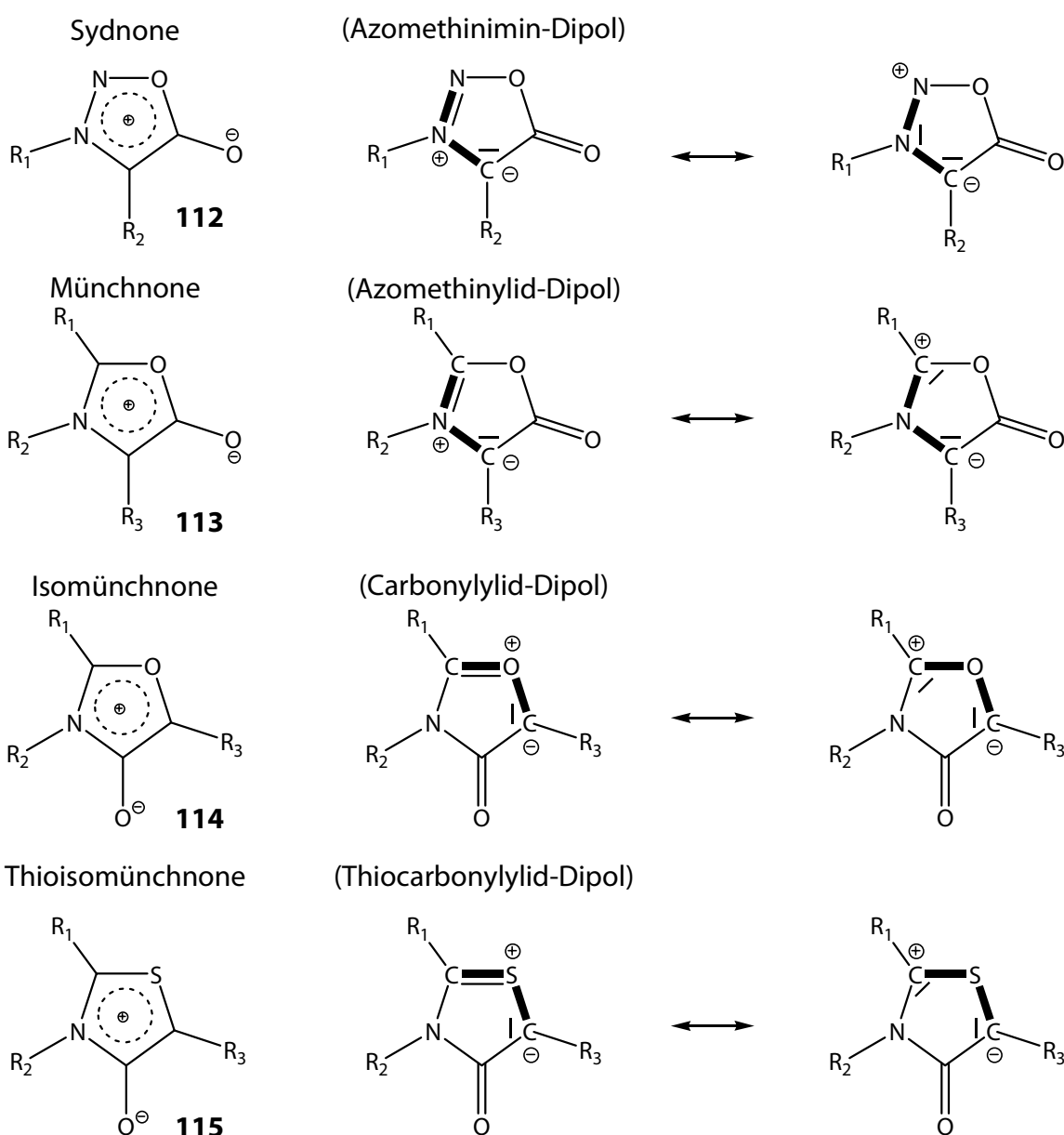
Von größtem Interesse sind die mesoionischen Verbindungen, die sich von Azomethinyliden **106**, Azomethinimininen **108**, Carbonylyliden **103**, Thiocarbonylyliden **109** und Thiocarbonyliminen **111** ableiten. Zu ihnen gehören die bereits besprochenen Sydnone, Münchnone, Isomünchnone und Thioisomünchnone.

In Schema 59 auf sind diese Heterocyclen in ihren Oktett- und Sextettformeln aufgeführt.

Der Vergleich von Münchnonen mit Isomünchnonen zeigt den Einfluss des Substituenten mit der negativen Ladung ^[117]. Nur durch die Position des Substituenten ergeben sich, bei gleicher Anordnung im Ring, zwei unterschiedliche 1,3-Dipole.

Dieses Phänomen spiegelt sich in dem Produkt der 1,3-dipolaren Cycloaddition des jeweiligen Heterocyclus wider.

Bei der Addition des Münchnons an ein Dipolarophil entsteht unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid ein Pyrrol ^[118], während Isomünchnone unter Isocyanatabspaltung in ein Furan übergehen ^[72].

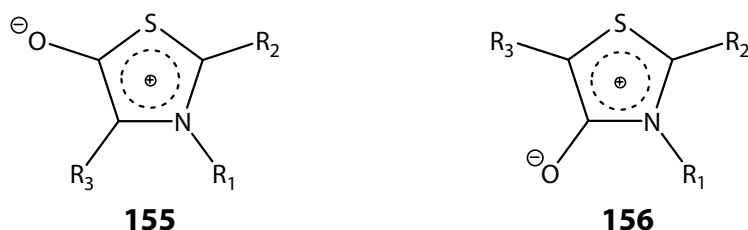


Schema 59

Spezieller Theoretischer Teil

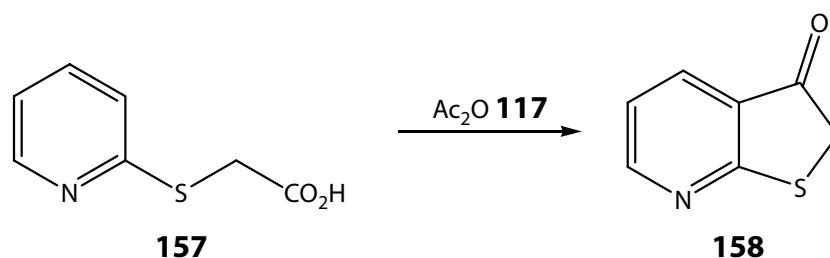
4.1. Thioisomünchnone

Bei Anhydro-4-hydroxy-1,3-thiazolium-hydroxyd **156** (Trivialname: Thioisomünchnon) handelte es sich um eine der beiden möglichen mesoionischen Verbindungen, die einen Thiazol-Ring als Grundgerüst besitzen (Schema 60).



Schema 60

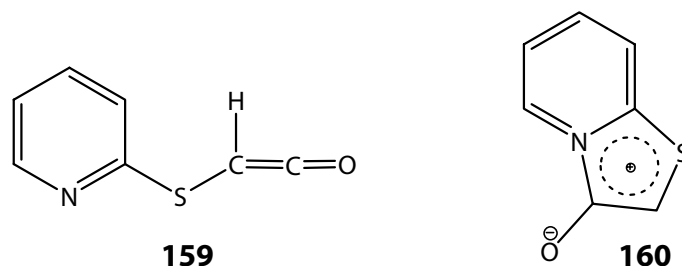
Aufgrund seiner leichten Zugänglichkeit ist es für die präparative Chemie von großem Interesse. Die erste Verbindung dieser Art wurde bereits 9 Jahre vor Sydnon **91** dargestellt^[65]. *Koenigs* und *Geisler*^[119] erhielten durch Reaktion von *S*-(2-Pyridyl)-thioglycolsäure **157** mit Essigsäureanhydrid **117** eine Verbindung, für die sie die kovalente Struktur des Thiopheno[2,3-*b*]pyridins **158** vorschlugen (Schema 61).



Schema 61

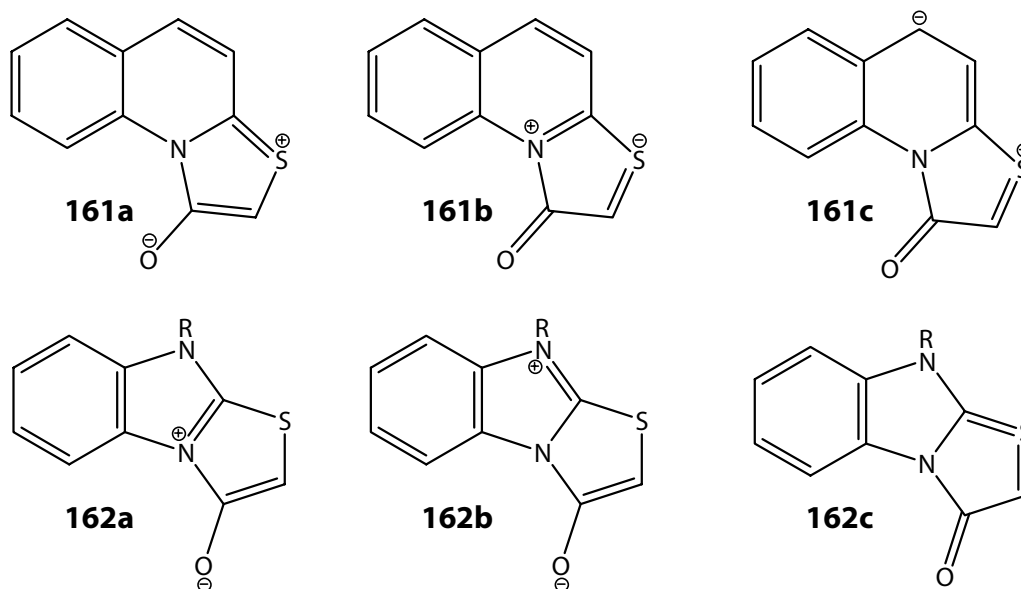
Die Eigenschaften dieser Verbindung waren jedoch mit der vorgeschlagenen Struktur nicht in Einklang zu bringen, was *Tschitschibabin* und *Woroshtzow*^[120] veranlasste, als einzige Erklärungsmöglichkeit die Keten-Struktur **159** zu postulieren.

Erst nach Beschreibung des Sydnons als mesoionische Verbindung durch *Baker et al.*^[121] folgerten *Duffin* und *Kendall*^[122], auch für das von *Koenigs* und *Geisler* erhaltene Produkt sei eine mesoionische Struktur **160** zu formulieren (Schema 62).



Schema 62

Die Reaktion von (*S*)-(2-Chinolyl)thioglycolsäure^[122] bzw. (*S*)-(2-Benzimidazolyl)-thioglycolsäure^[123] mit Essigsäureanhydrid **117** unter jeweils gleichen Bedingungen führten jedoch zu Produkten mit unterschiedlichem chemischen Verhalten. Dies führte zu einer erneuten Diskussion der Struktur. Dipolare Grenzstrukturen mit Schwefel als Ladungsträger (positiv **161a** und negativ **161b**) als auch die Verteilung dieser Ladung über den benachbarten Ring (**161c** und **162b**) wurden in Betracht gezogen. Auch ungeladene Strukturen wie **162c** wurden für möglich erachtet (Schema 63).



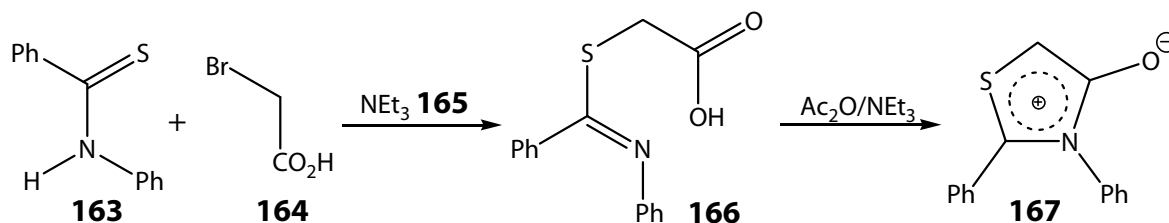
Schema 63

Allgemeine Betrachtungen durch *Baker* und *Ollis*^[66] und Beobachtung von Solvatochromie-Effekten durch *Duffin* und *Kendall*^[123] führten schließlich zu der heute allgemein anerkannten Zuordnung der Thioisomünchnone zur Gruppe der mesoionischen Verbindungen. Das Reaktionsverhalten des mesoionischen Verbindungsteils kann jedoch in Einzelfällen erheblich von dem anellierten Ringsystem abhängen.

4.1.1. Synthesemethoden

Es gibt zahlreiche Methoden zur Synthese mesoionischer Thiazole, jedoch alle nutzen Thioamide als Ausgangsverbindungen.

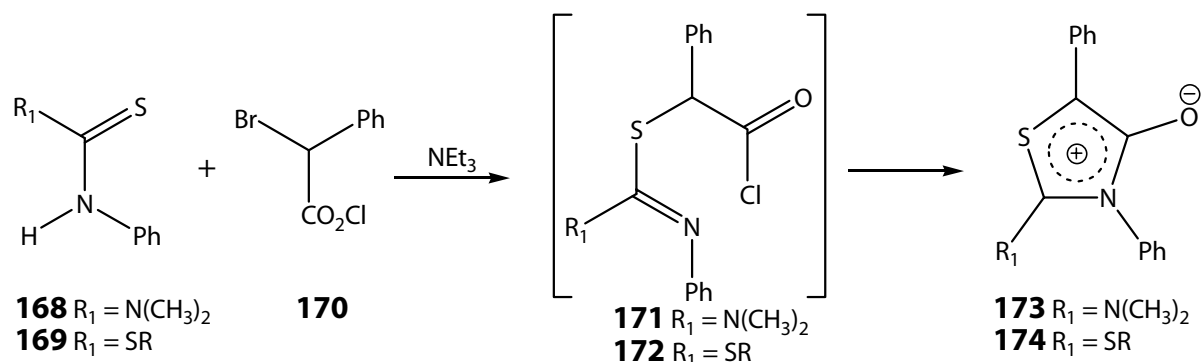
Potts et al.^[124] setzten Thiobenzanilid **163** und Bromessigsäure **164** in Gegenwart von Triethylamin **165** um und erhielten nach Dehydratisierung von Säure **166** durch Essigsäureanhydrid **117** Verbindung **167** (Schema 64).



Schema 64

Die Isolierung alkylsubstituierter Thioisomünchnone ist aufgrund ihrer Hydrolyseempfindlichkeit nicht einfach. Sie erwies sich bisher als nur dann erfolgreich, wenn es sich bei allen Substituenten um Aryl-Gruppen handelte, da diese den mesoionischen Ring stabilisieren.

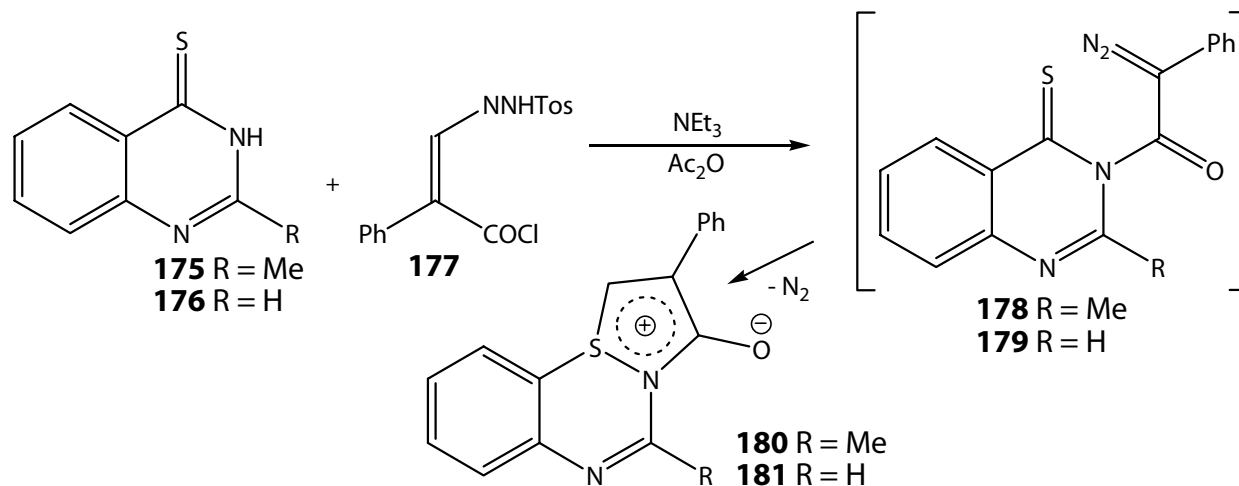
1977 fand *Potts* ^[125] beim Einsatz von 1,2-Dielektrophilen eine Methode, den mesoionischen Ring in einem Schritt zu erhalten. Hierbei wurden Thioharnstoff **169** oder Thiocarbamat **168** mit α -Halogenessigsäurechlorid **170** umgesetzt. Die Verbindung **168** bzw. **169** reagieren als 1,3-Binucleophil, das durch Alkylierung des Schwefels ein nicht zu isolierendes Intermediat (**171** bzw. **172**) bildet, das spontan zum Ring schließt (Schema 65).



Schema 65

Diese Synthese ermöglicht auch den Einsatz nicht-arylierter substituierter Thioamide. Durch Reaktion von Thioharnstoff mit 1-Cyanoformanilid können z. B. Amino- oder Cyano-Funktionen in den Ring eingeführt werden ^[59].

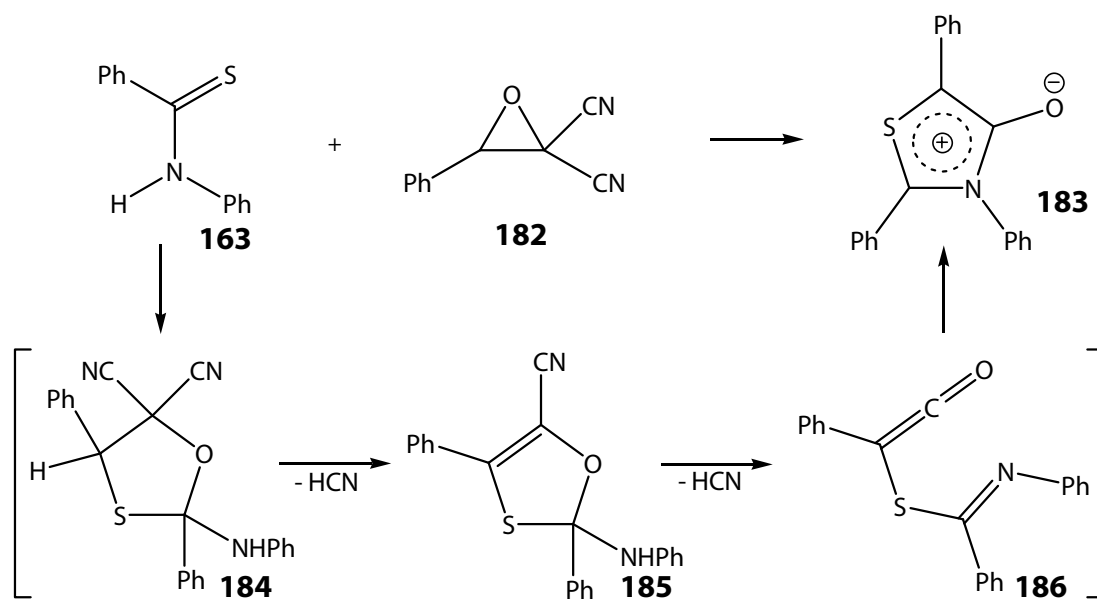
Potts und *Murphy* ^[126] setzten α -(Tosylhydrazono)phenylessigsäure **177** (*Zimmermanns-Reagenz* ^[127]) als 1,2-dielektrophilen C 2-Baustein ein. Anders als bei den Halogensäure-Derivaten **170** erfolgt hier Acylierung des Stickstoffs. Die als Zwischenprodukte nachweisbaren Diazoamide **178** und **179** besitzen carbenoiden Charakter und reagieren unter Stickstoff-Abspaltung zu den mesoionischen Heterocyclen **180** und **181** (Schema 66).



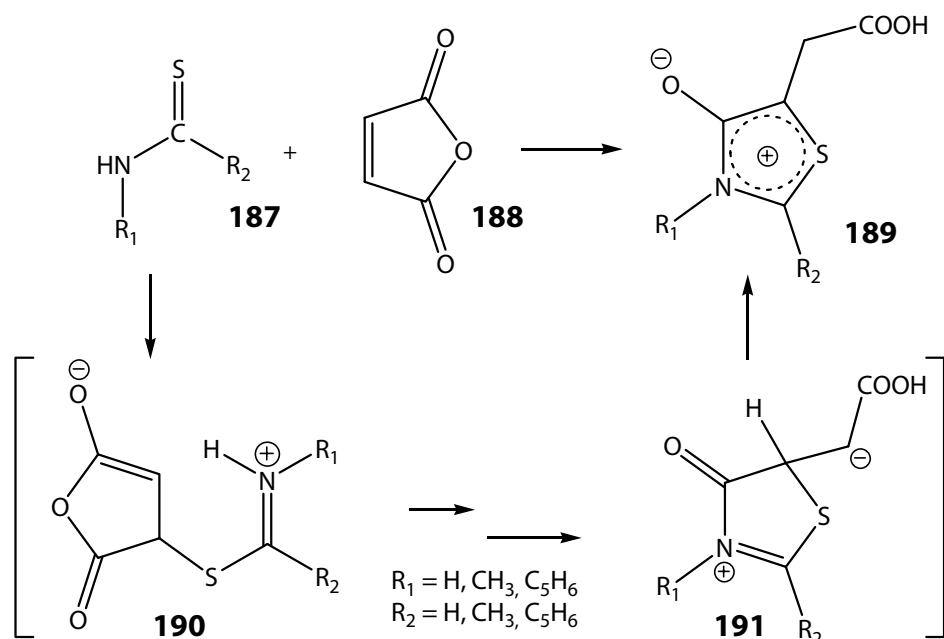
Schema 66

Padwa et al.^[128] griffen diese Methode einige Jahre später auf und erzielten den Ringschluss der Diazoamide **178** und **179** durch den Einsatz eines Rhodium-Katalysators (Dirhodiumtetraacetyl).

Eine Alternative zu den bereits erwähnten Methoden ist die Reaktion mit *gem*-Dicyanoepoxiden **182**^[129, 130]. Der erste Schritt verläuft analog der bekannten Epoxid-Ringöffnung durch Thioharnstoff **163** oder Thiocyanat-Derivate. Das hierbei intermediär gebildete Oxathiolan **184** reagiert jedoch nicht zum entsprechenden Episulfid weiter, sondern spaltet sukzessive zwei Moleküle Cyanwasserstoff ab und bildet über die Zwischenstufen eines Oxathiols **185** und anschließend eines Ketens **186** die gewünschte mesoionische Verbindung **183** (Schema 67).

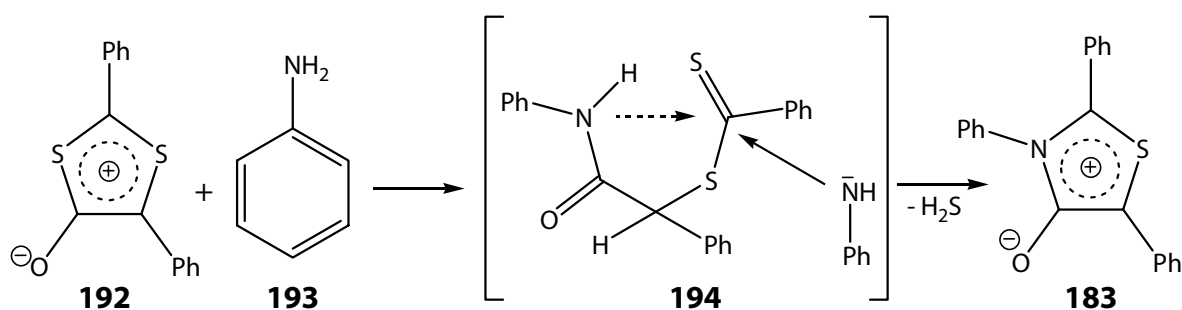


Die Umsetzung von **187** mit Maleinsäureanhydrid **188** führt zu Thioisomünchnon **189** mit einem Essigsäure-Rest in 5-Stellung des mesoionischen Ringes^[131]. Die Cycloaddition verläuft über eine 1,4-Addition des Thioamids **187** an Anhydrid **188**, das durch Transfer eines Ring-Wasserstoffes an die Methylengruppe des Essigsäure-Restes in Produkt **189** umgewandelt wird (Schema 68, Seite 42).



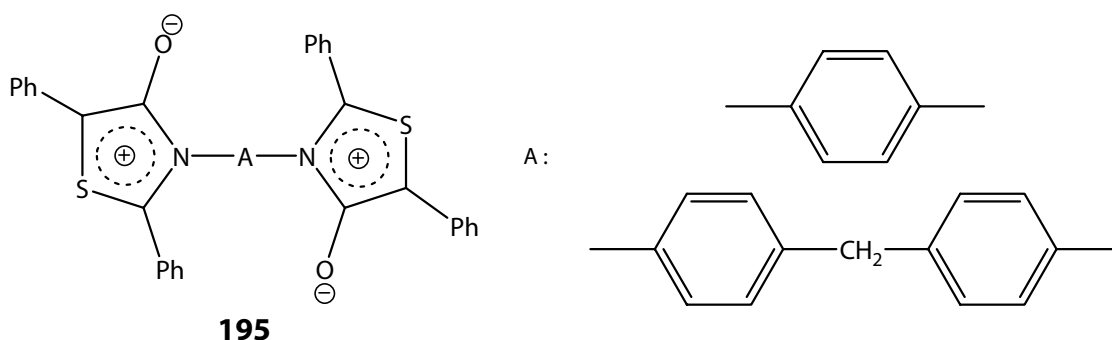
Schema 68

Ohne Thioamid verläuft die Synthese über das 1,3-Dithiolan **192**. Bei der Reaktion von **192** mit Anilin **193** erhielten *Gotthardt* und *Weissuhn* ^[132] überraschenderweise das 2,3,5-Triphenylthioisomünchnon **183**. Der nucleophile Angriff des Anilins in 4-Stellung des Dithiolans **192** führt unter Ringöffnung zu Dithiocarbonester **194**, der nach intramolekularer Cyclisierung unter Schwefelwasserstoff-Verlust zu **183** aromatisiert (Schema 69).



Schema 69

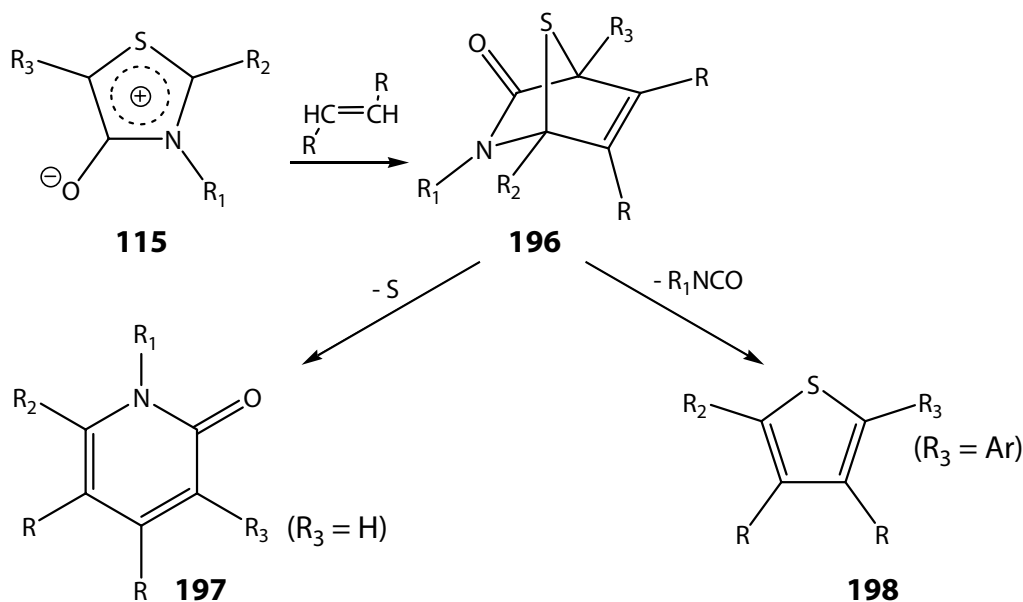
Auf diesem Weg können 3,3'-verbrückte mehrkernige mesoionische Thiazole **195** dargestellt werden ^[133] (Schema 70).



Schema 70

4.1.2. Umsetzung von Thioisomünchnonen

Thioisomünchnone besitzen einen maskierten Thiocarbonylid-Dipol, der durch den Ringstickstoff in gewissem Maße stabilisiert wird^[124] (vgl. Schema 59, Seite 37). Dieser Dipol befähigt die mesoionische Verbindung, mit zahlreichen elektronenarmen Olefinen unter 1,3-dipolarer Cycloaddition zu reagieren (beispielsweise: Dimethylmalat, Fumarat, N-Phenylmaleinimid, Maleinsäureanhydrid, Methylvinylketon, Acrylnitril). Die entstehenden 1:1 Addukte **196** lagern sich durch Schwefel- respektive Isocyanat-Extrusion in Thiophene **198** bzw. Pyridon-Derivate **197** um (Schema 71).

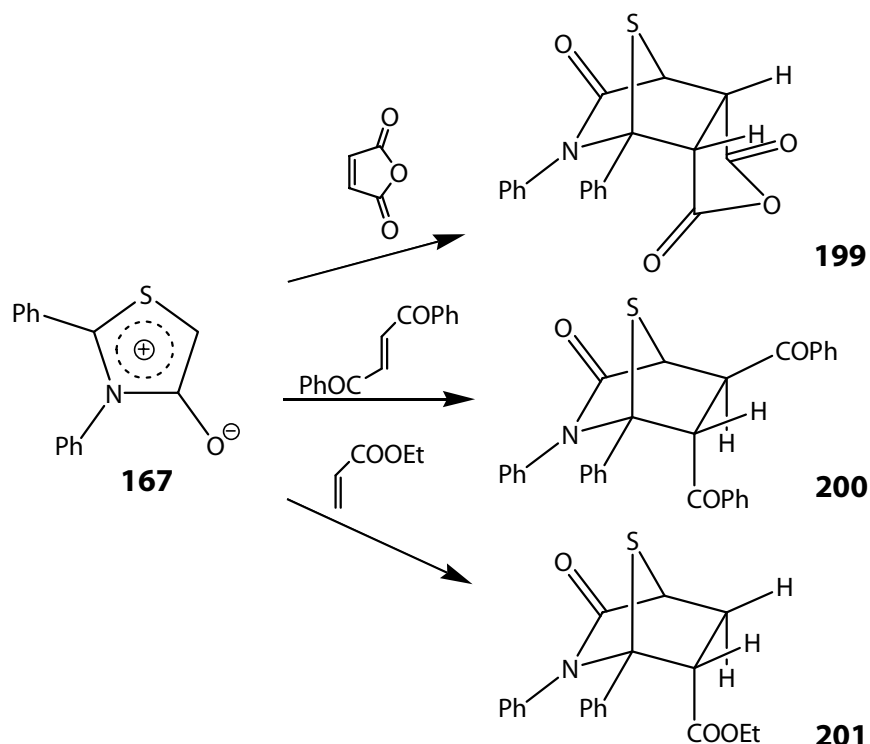


Schema 71

Welcher der beiden Heterocyclen bevorzugt gebildet wird, kann durch die Wahl der Substituenten am mesoionischen Ring gesteuert werden. Ist der Heterocyclus nur in 2- und 3-Position aromatisch substituiert, entsteht bei der Reaktion mit 1,3-Dipolarophilen in der Regel ein Pyridon. Ein weiterer Aromat in 5-Stellung begünstigt die Phenylisocyanat-Abspaltung, dies führt zur Bildung eines Thiophens^[134]. Durch Ringanellierung an Positionen 2 und 3 des mesoionischen Heterocyclus wird die Isocyanatabspaltung unterdrückt, man erhält Pyridon-Derivate^[125].

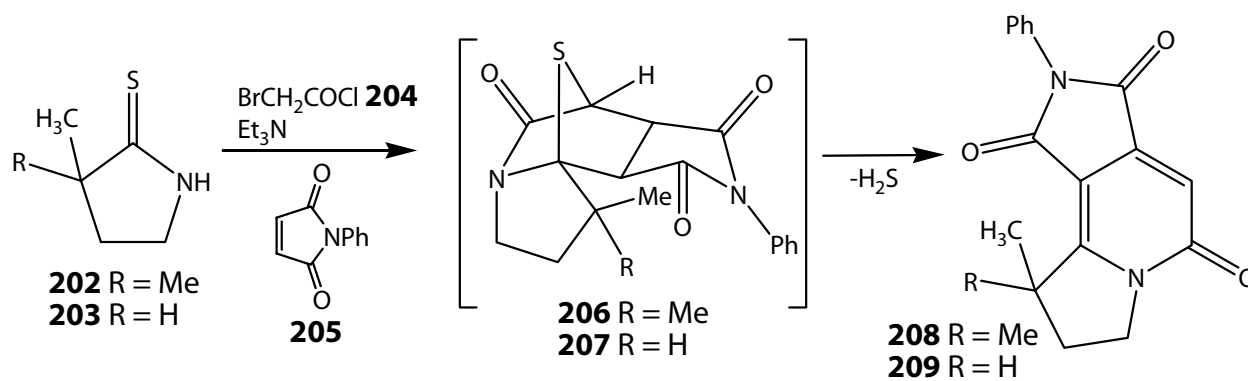
Bei Cycloadditionen mit symmetrischen Alkenen sind theoretisch zwei Addukte möglich, mit asymmetrischen entsprechend vier.

Die Reaktion mit verschiedenen Olefinen hat gezeigt, dass die oben erwähnte Cycloaddition stereoselektiv verläuft^[134]. Schema 72 zeigt die bevorzugt gebildeten Bicyclen.



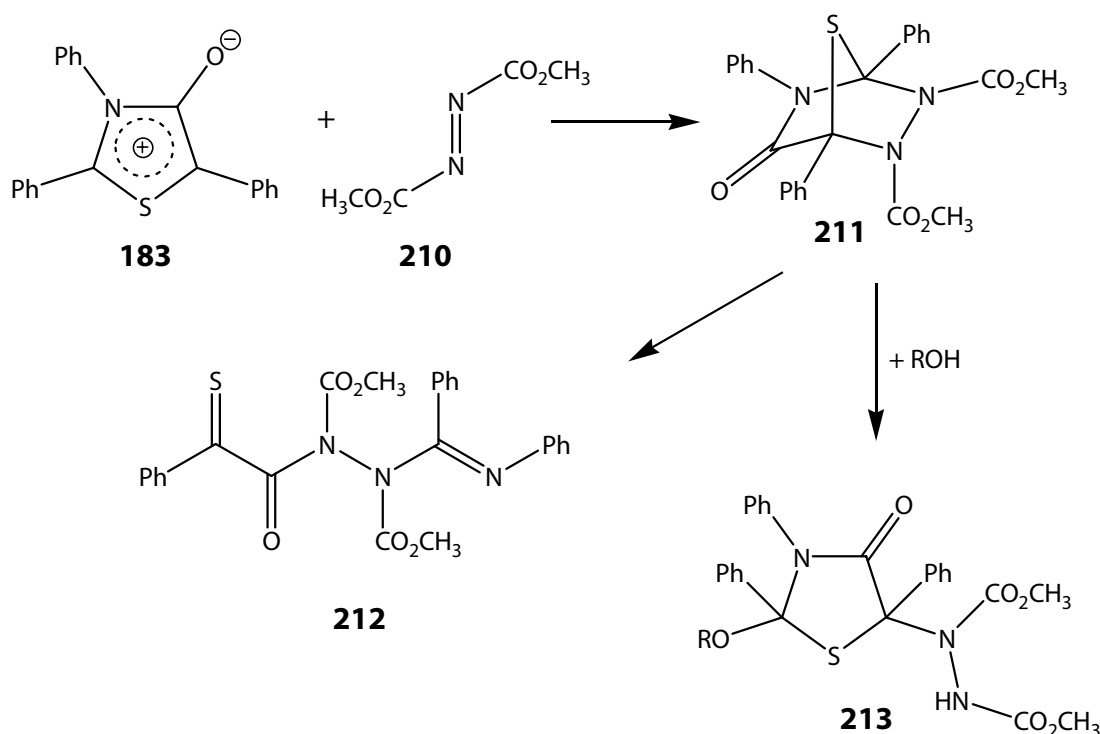
Schema 72

Bislang wurde die strukturelle Variation der Cycloaddukte durch die Beschaffenheit der eingesetzten Thioisomünchnone beschränkt; in allen Fällen wiesen sie mindestens einen Aryl-Rest in 2-, 3-, oder 5-Position auf (erforderlich zur Stabilisierung des mesoionischen Heterocyclus, s. o.). 1992 fanden *Padwa et al.* eine Möglichkeit, alkylsubstituierte Ring-Systeme als Zwischenstufe einzusetzen^[135]. Als Ausgangsverbindung diente ein cyclisches Thiolactam **202** bzw. **203**, das mit Bromessigsäurechlorid **204** und Triethylamin **165** zum entsprechenden Anhydro-4-hydroxy-1,3-thiazoliumhydroxyd reagiert. Diese instabile Verbindung lagert sich in Anwesenheit von *N*-Phenylmaleinimid **205** spontan zu Intermediat **206** bzw. **207** um, aus dem anschließend unter Schwefelwasserstoff-Abspaltung das Pyridon **208** bzw. **209** entsteht (Schema 73).



Schema 73

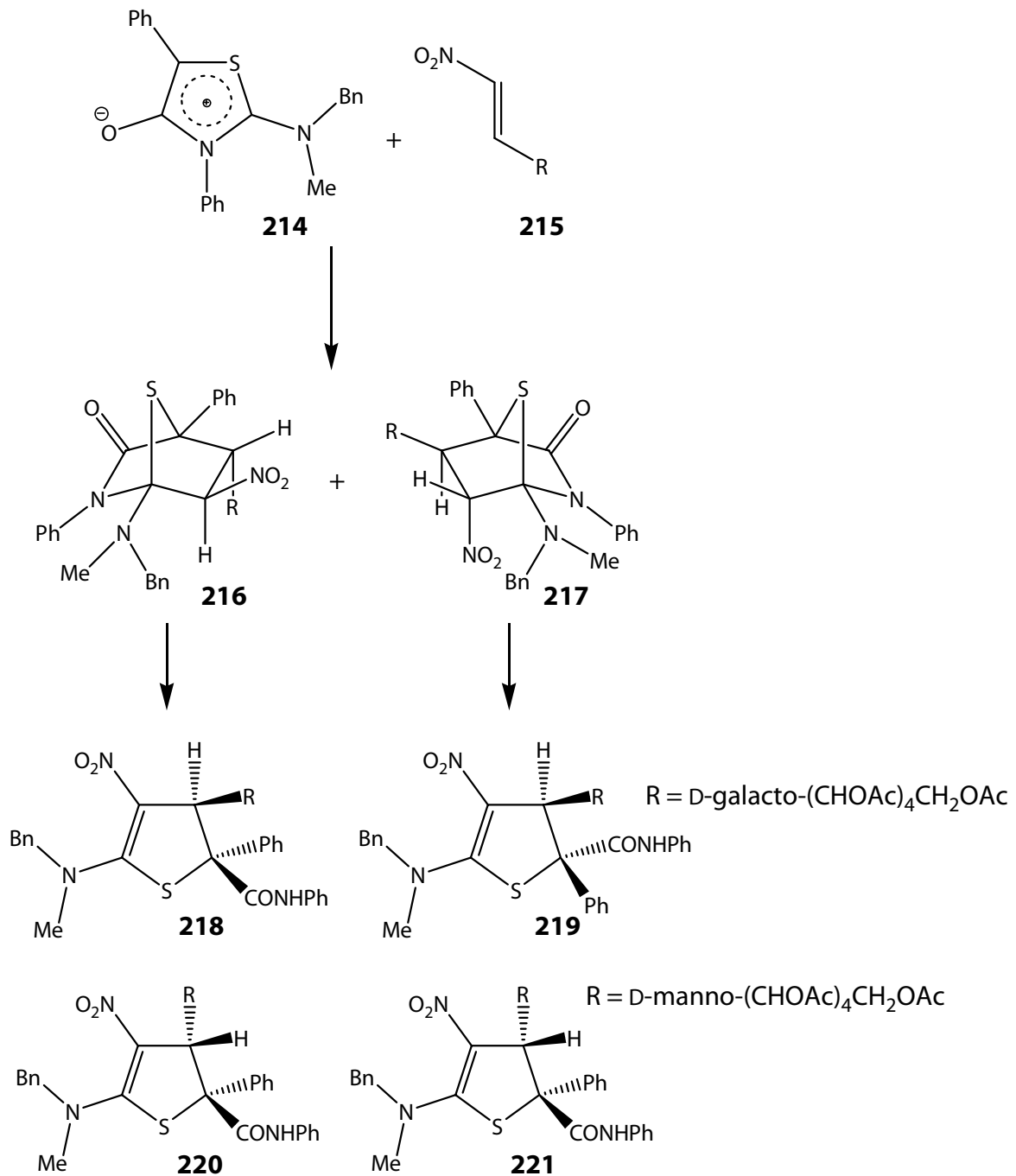
Bei dem Versuch, Heterocyclen mit mehreren Stickstoffatomen zu synthetisieren, setzten *Sheradsky* und *Itzhak* Azocarbonyl-^[136] bzw. Nitroso-Dipolarophile^[137] ein, erhielten jedoch unerwartete Produkte: Die Reaktion des 2,3,5-Triphenylthioisomünchnons **183** mit Azocarbonsäuremethylester **210** ergibt zunächst den für die 1,3-dipolare Cycloaddition typischen Bicyclus **211**. Aufgrund seiner Reaktivität führt die Pyrolyse unter Ringöffnung zum Thioxohydrazid **212**. Erhitzen des Bicyclus **211** in Methanol oder Ethanol bedingt die Addition eines Alkoholatm-Moleküls und nachfolgender Bildung des 2-Alkoxy-5-(1,2-dimethylcarbonyl)hydrazino-2,3,5-triphenyl-thiazolidin-4-ons **213** (Schema 74).



Schema 74

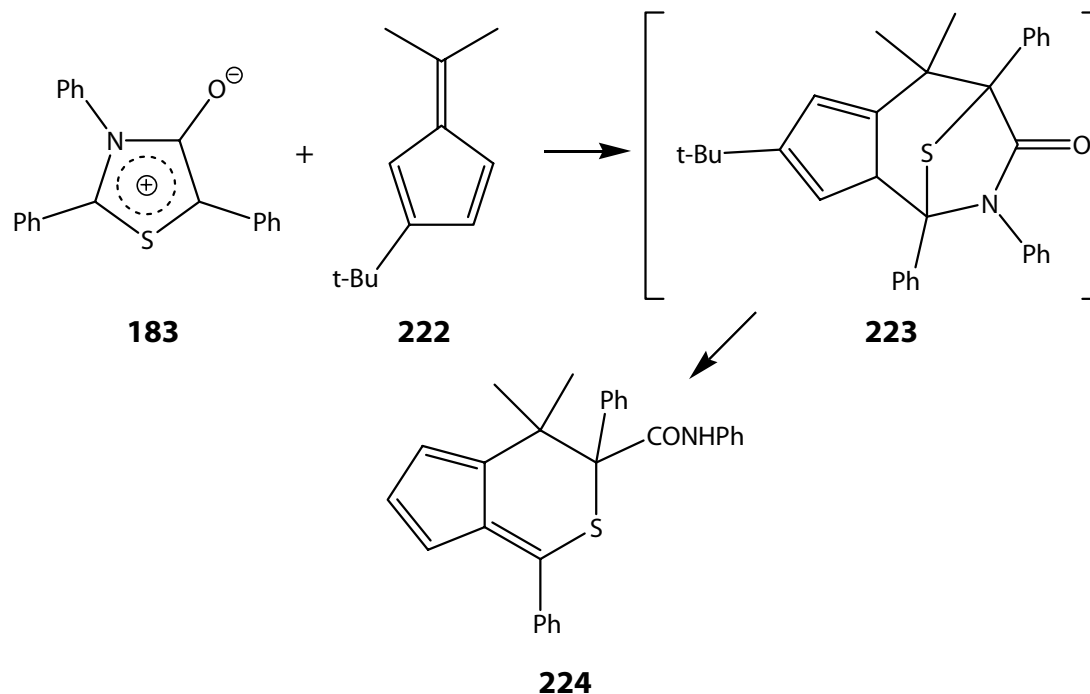
Eine weitere Variation des entstehenden Heterocyclus ermöglichte die Methode von *Avalos et al.*^[138, 139]. Durch Reaktion von Anhydro-2-*N,N*-butylmethylamin-3,5-diphenyl-4-hydroxythiazol-hydroxyd **214** mit chiralen Nitroalkenen **215** gelang die Synthese von Dihydrothiophen-Derivaten **218** - **221**. Der Austausch von *D*-Galacto- gegen *D*-Manno-substituierte Nitroalkene verdeutlicht die hohe Diastereoselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition. Ohne das chirale Auxiliar - etwa mit (*E*)- β -Nitrostyrol (R = Ph) als

Dipolarophil - entsteht ein Diastereomergemisch der Paare **218/220** und **219/221** (Schema 75).



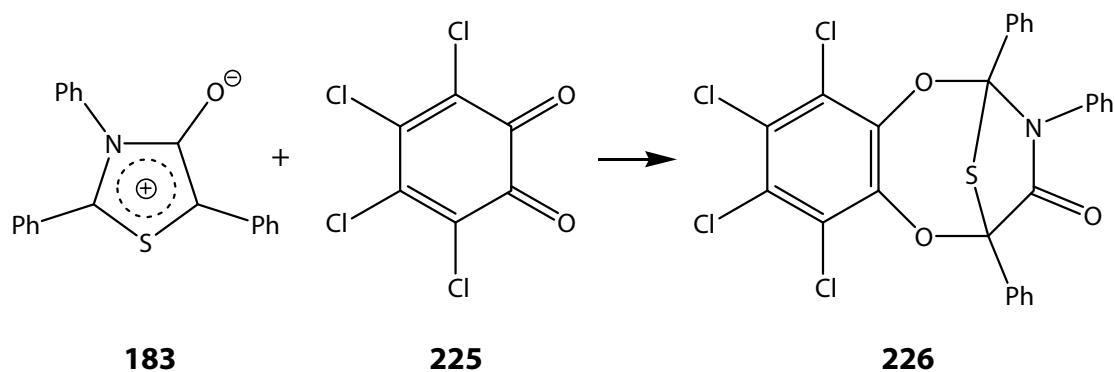
Schema 75

Außer den gezeigten (3+2 → 5) Cycloadditionen sind weitere Ringschlußreaktionen mit mesoionischen Thiazolen möglich. *Kato et al.*^[140] etwa setzten sie mit 2-*t*-Butyl-6,6-dimethylfulven **222** in einer (3+3 → 6) Addition zu einem Dihydrothiopyrancarb-anilid **224** um (Schema 76).



Schema 76

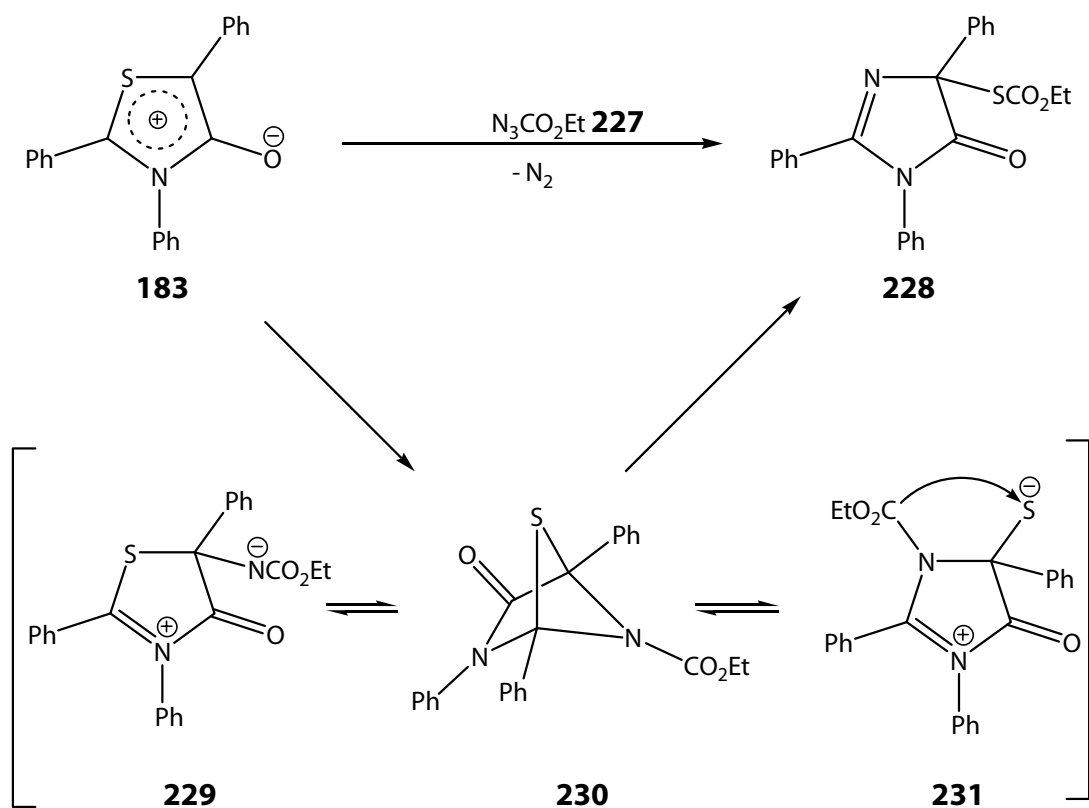
Auch (3+4 → 7) Reaktionen konnten erfolgreich durchgeführt werden^[141]. Hierbei reagiert Thioisomünchnon **183** mit der *o*-chinoiden Verbindung **225** in einer orbitalkontrollierten formalen [4 π + 4 π]-Addition (Schema 77).



Schema 77

Durch die Umsetzung mit Nitrenen gelang *Sheradsky* und *Zbaida*^[142] eine (1+3 → 4)-Cycloaddition. Ethylazidoformiat **227** addiert sich zunächst an den mesoionischen Ring **183** und bildet Bicyclus **230**. Der viergliedrige Ring dieses Intermediats kann nun entweder reversibel die C-N-Bindung spalten und Zwitterion **229** bilden oder die C-S-Bindung um **231** bilden.

Die Bildung von Verbindung **231** ist dabei wahrscheinlicher, da sich durch Wanderung der Carboethoxy-Gruppe vom Stickstoff zum Schwefel die Ladungen neutralisieren. Dabei entsteht ein stabiles Imidazolin-4-on **228** (Schema 78).

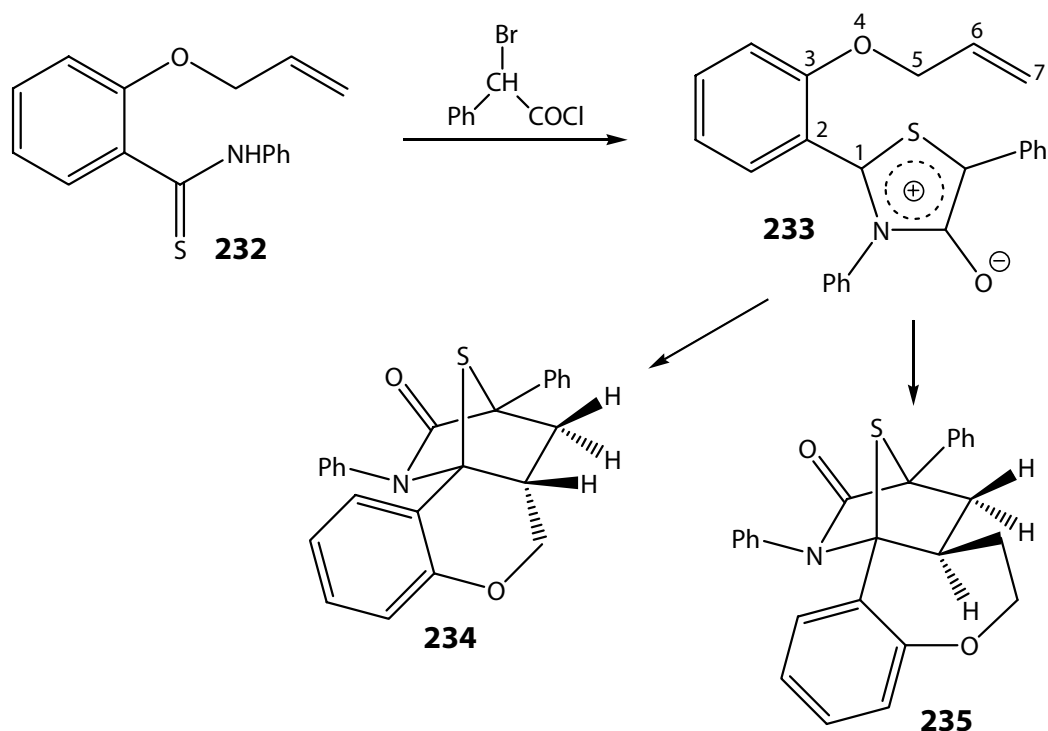


Schema 78

Selbst intramolekulare Cycloadditionen können an Thioisoxazolonen erfolgen. Hierfür muss der Heterocyclus mit einem als Dipolarophil wirkenden Olefin substituiert werden.

Potts et al. ^[143] synthetisierten zunächst den mesoionischen Ring **233**, der in 2-Position ein 2-Allyloxyphenyl-Substituenten trägt. Diese Verbindung erwies sich als reaktiv: Eine Isolierung des Thioisoxazolons **233** war nicht möglich, da ein Teil der Substanz bereits unter intramolekularer Cycloaddition weiterreagiert war.

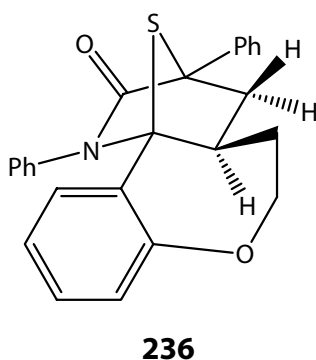
Bei Aufbewahrung von **233** in wasserfreiem Benzol bei Raumtemperatur setzte sich auch der Rest zum Stereoisomerenpaar **234/235** um (Schema 79)



Schema 79

Die beiden Stereoisomere **234/235** liegen im Verhältnis 7:1 vor.

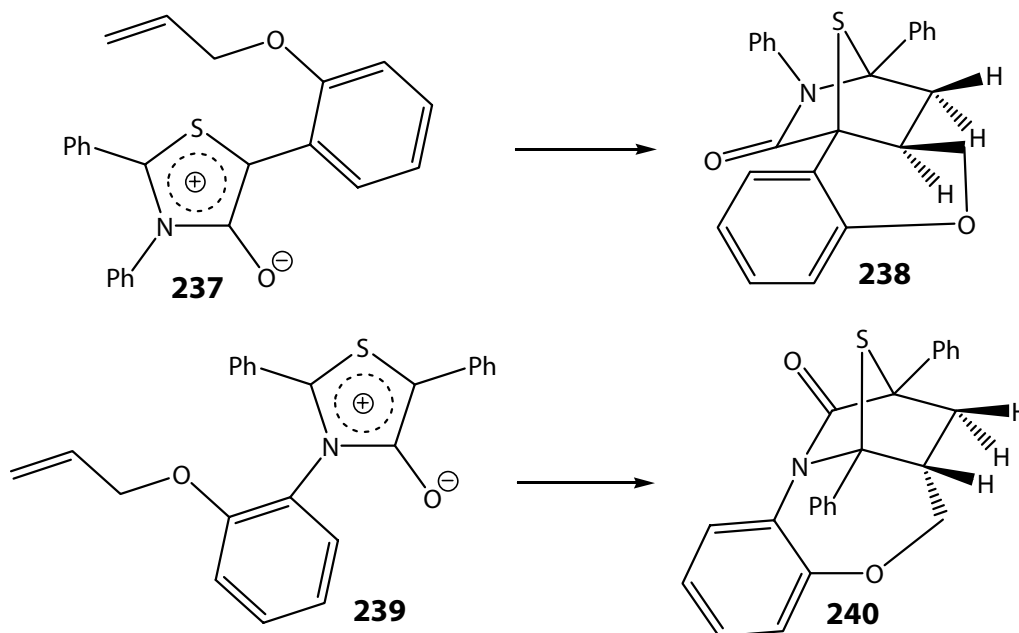
Verlängerung der Seitenkette um eine Methylen-Gruppe verringerte die Reaktivität ^[143]. Die Additionsreaktion wurde erst nach zwei Tagen in refluxierendem Xylol als beendet angesehen. Der siebengliedrige Ring der entstandenen Verbindung **236** weist nur noch die *exo*-Konfiguration auf (Schema 80).



Schema 80

Bei Einsatz eines Analogons zu **230**, dessen Seitenkette nochmalig verlängert wurde, konnte auch nach achttägiger Reaktion keine intramolekulare Cycloaddition beobachtet werden.

Wird der 2-Allyloxyphenyl-Substituent an Position 3 bzw. 5 der mesoionischen Verbindung gebunden, entsteht jeweils nur ein Cycloaddukt ^[144] (Schema 81).

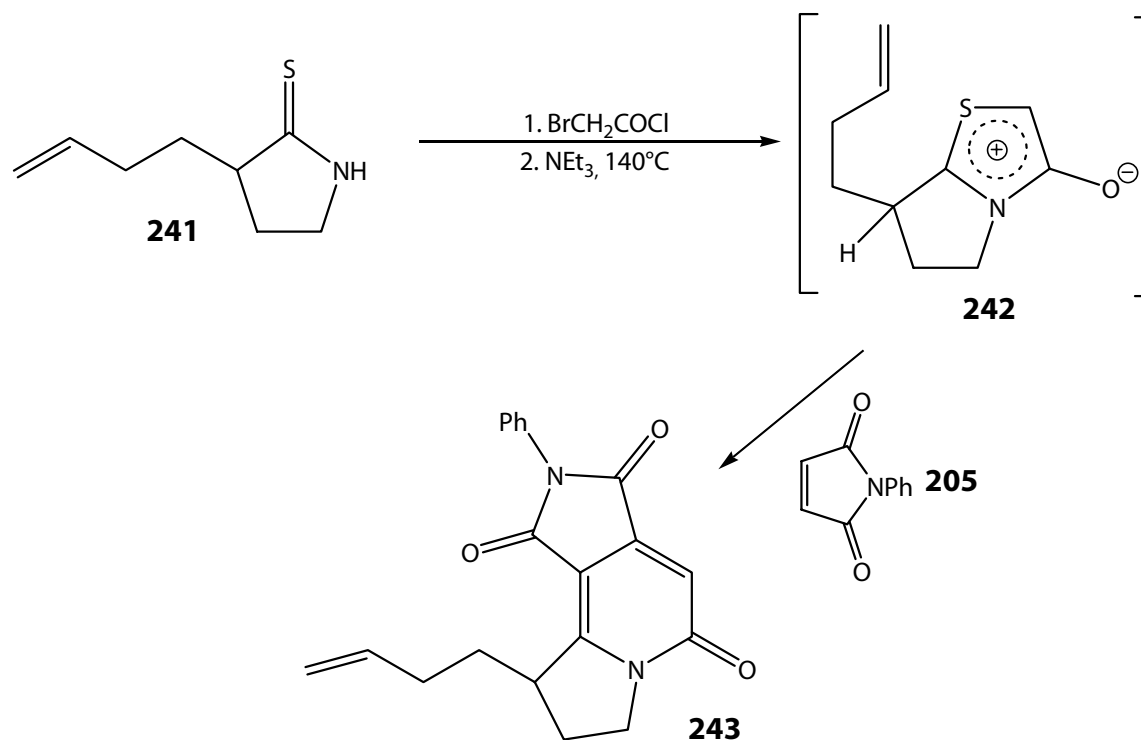


Schema 81

Für die intramolekulare Cycloaddition sind vier Übergangszustände denkbar, je zwei *exo*- und zwei *endo*-Zustände. Die hohe Stereoselektivität wird mit der parallel planaren Überlappung des Dipols mit dem Dipolarophil begründet, was in den meisten Fällen den *exo*-Übergangszustand energetisch begünstigt. Die Ausnahme ist die Verbindung **239**, bei der diese Überlappung konformatorisch nicht möglich ist. Es wird das *endo*-Produkt **240** gebildet.

Eine Verlängerung des Abstandes zwischen dem positiven Zentrum des Thiocarbonylids (C-2 des Thioazolrings) und dem Dipolarophil auf sieben Atome (Verbindung **233**), oder auf acht Atome (Verbindung **237**) begünstigt die Bildung des *exo*-Stereoisomers.

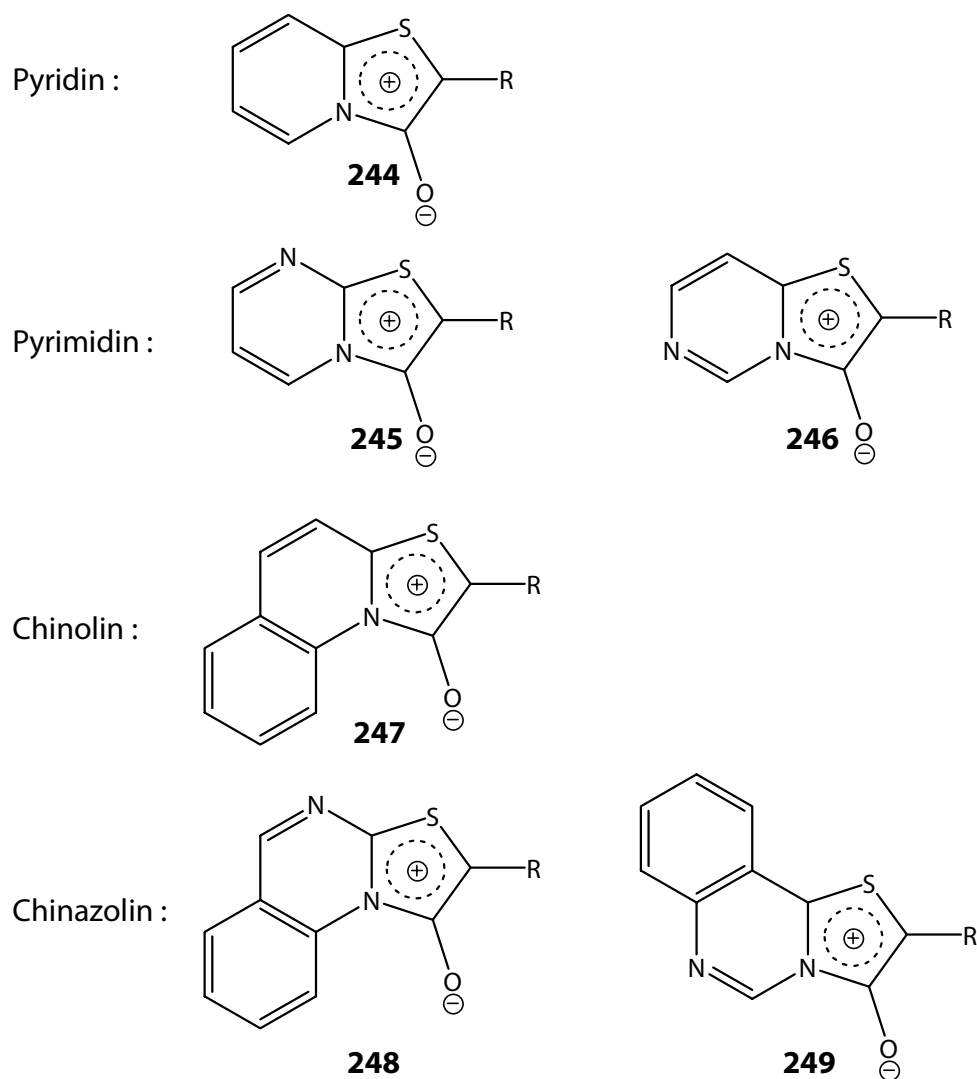
Mit Parallelreaktionen sollte die Reaktivität der bimolekularen und intramolekularen Cycloaddition verglichen werden ^[135, 145]. Dem alkylsubstituierten Thioisomünchnon **242** wurde *N*-Phenylmaleinimid **205** als externes Dipolarophil zugesetzt. Als Produkt konnte ausschließlich das über eine intermolekulare Reaktion entstandene **243** nachgewiesen werden, folglich besitzt die intermolekulare Reaktion die höhere Reaktionsgeschwindigkeit (Schema 82).



Schema 82

Die bisher besprochenen Methoden gehen alle vom monocyclischen System aus. Cyclische Thione sind bereits in einer Vielfalt von Heterocyclen enthalten und bieten somit gute Ausgangsverbindungen für anellierte mesoionische Thiazol-Systeme. Die Synthese derartiger Verbindungen gelingt nach den Methoden von *Undheim* und *Tulita*^[146], *Kato et al.*^[147] und *Duffin* und *Kendall*^[122, 123], die in Kapitel 4.1.1. der vorliegenden Arbeit bereits zusammengefasst wurden.

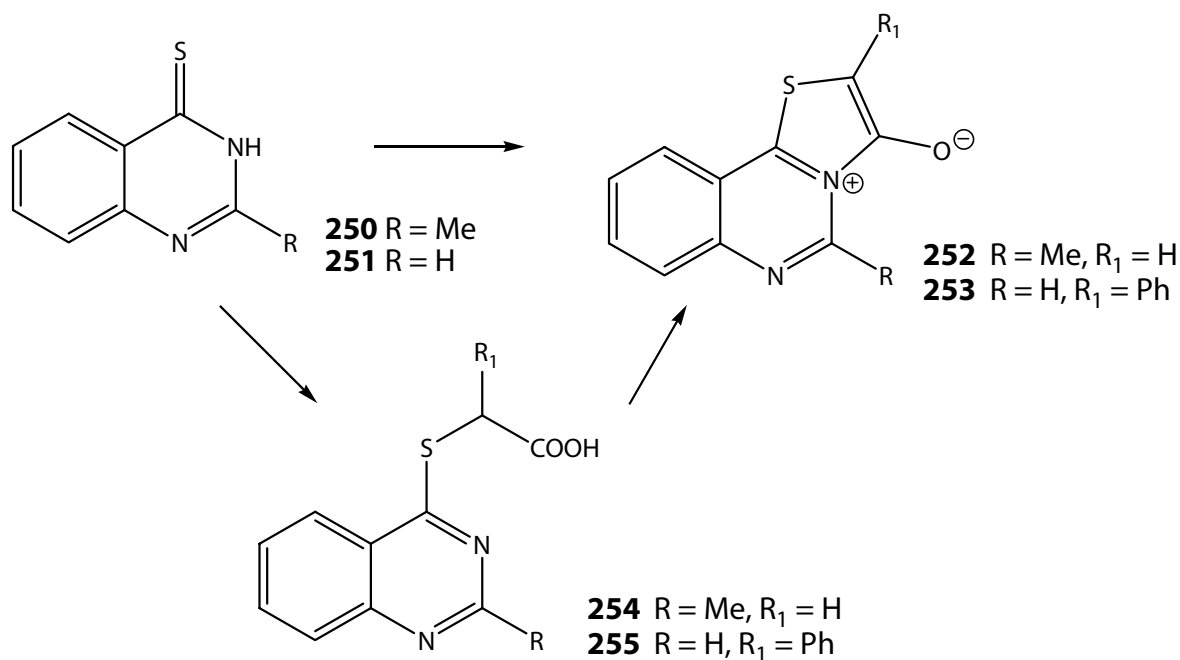
Die in Schema 83 dargestellten kondensierten Ring-Systeme wurden von *Ischenko et al.*^[148] vorgestellt. Bei Betrachtung der Solvatochromie dieser mesoionischen Verbindungen gelang es, eine Korrelation zwischen der Breite der Absorptionsbanden und den einzelnen intramolekularen Bindungen herzuleiten (Schema 83, Seite 52).



Schema 83

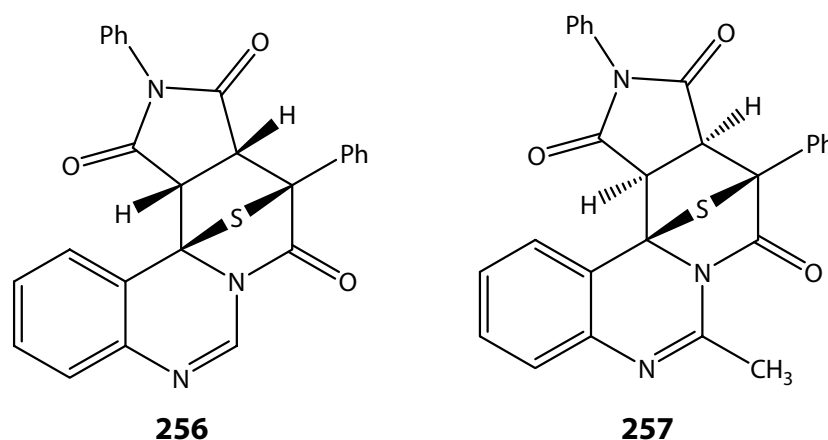
Kachkovskii et al.^[149] untersuchten die Einflüsse einzelner Strukturelemente auf die elektronischen Verhältnisse im Molekül. Ausgehend vom einfachsten Thioisomünchnon-Grundgerüst, dem Pyridinderivat **244**, konnte festgestellt werden, dass im Grundzustand weder eine weitere Anellierung noch ein Phenyl-Substituent in 2-Position wesentlichen Einfluss auf die π -Elektronendichte der einzelnen Atome des Moleküls besitzt. Weitaus stärker wirkt sich der Austausch einer Methin-Gruppe des Pyridinrings gegen ein weiteres Stickstoffatom aus. Bei dem so erhaltenen Pyrimidin-Derivaten **245** sowie **246** erfahren die entsprechenden ortho- respektive para-Kohlenstoffatome eine positivierende Induktion.

4(3*H*)Chinazolinthione **250** bzw. **251** sind hervorragende Ausgangsverbindungen für eine intramolekulare Cycloaddition. Die Stabilität der daraus erhaltenen Thioisomünchnone ist in diesem Fall von ihren Substituenten abhängig. *Anhydro*-3-hydroxy-5-methylthiazolo-[3,2-*c*]chinazolin-4-iumhydroxyd **245**^[150] ist luftempfindlich und kann nur in wasserfreiem Diethylether aufbewahrt werden. Sein 2-Phenyl-Analogon **253** hingegen kann – da durch den Phenyl-Rest stabilisiert - isoliert und an der Luft gehandhabt werden. Beide Verbindungen ergeben bei der Reaktion mit Dimethylacetyldicarbonsäure (DAMD) durch Schwefel-Extrusion das entsprechende Pyrido[1,2-*c*]chinazolin-Derivat^[151] (Schema 84).



Schema 84

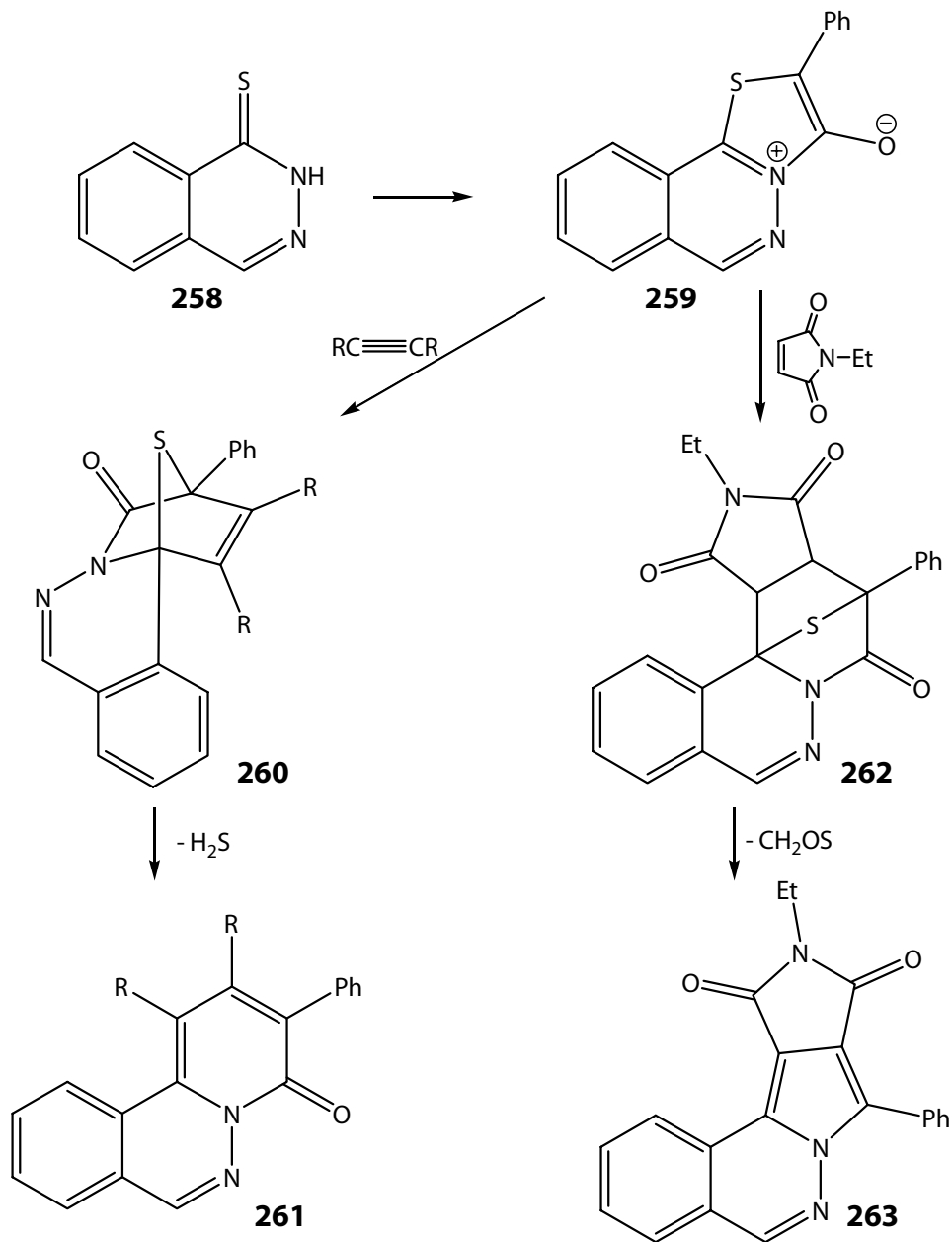
Die Addition von *N*-Phenylmaleinimid **205** an **253** verläuft unter Retention der Schwefelbrücke im Addukt **256**. Besitzt das mesoionische System sowohl eine 2-Phenyl- als auch eine 5-Methyl-Gruppe (R = Me, R₁ = Ph), verläuft die Reaktion über Intermediat **257** (Schema 85).



Schema 85

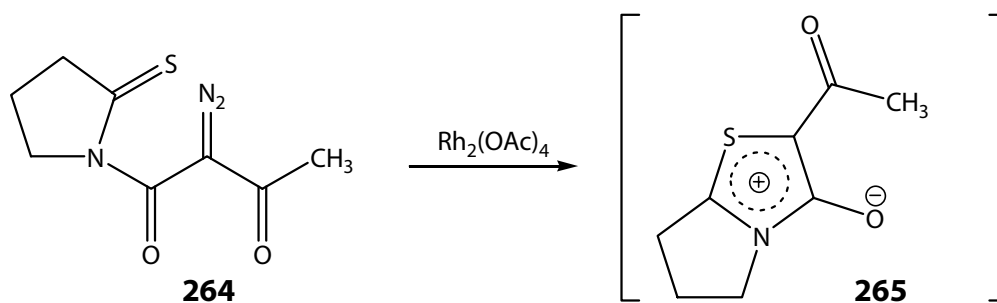
Eine weitere interessante Ausgangsverbindung ist 1(2*H*)-Phthalazinthion **258** ^[152]. Dessen Umsetzung zu *Anhydro*-3-hydroxy-2-phenylthiazolo[2,3-*a*]phthalaziniumhydroxyd **259** gelingt leicht durch Reaktion mit α -Bromphenyllessigsäurechlorid **170** in Gegenwart von Triethylamin **165**.

Cycloaddition mit Alkinen, wie z. B. DAMD, führt unter Schwefelwasserstoff-Eliminierung zu den entsprechenden Pyridinonen **261**. Bei Reaktion mit *N*-Ethylmaleinimid oder Maleinanhydrid wird Intermediat **262** in der *exo*-Konfiguration gebildet. Dieser Polycyclus eliminierte beim Erhitzen nicht wie erwartet Schwefelwasserstoff, sondern CH_2OS . Dies würde eine Retention des Dipolarophils voraussetzen (Schema 86).



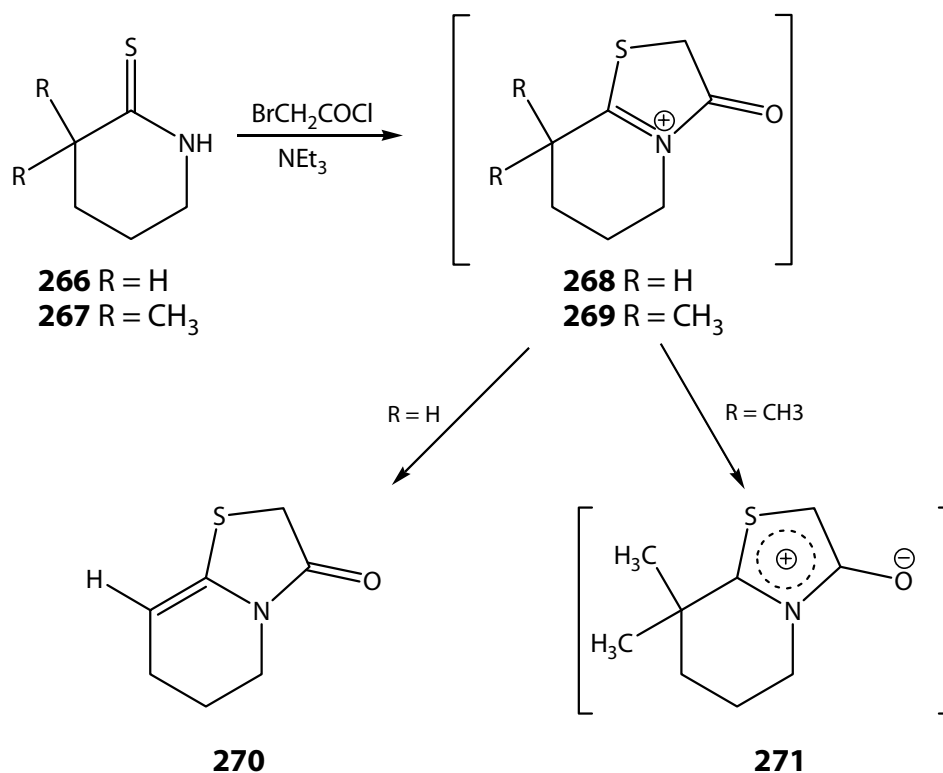
Schema 86

Kondensierte Fünfring-Systeme können durch die Rhodium(II)-katalysierte Reaktion des Diazothioamids **264** als Zwischenstufe dargestellt werden ^[135] (Schema 87).



Schema 87

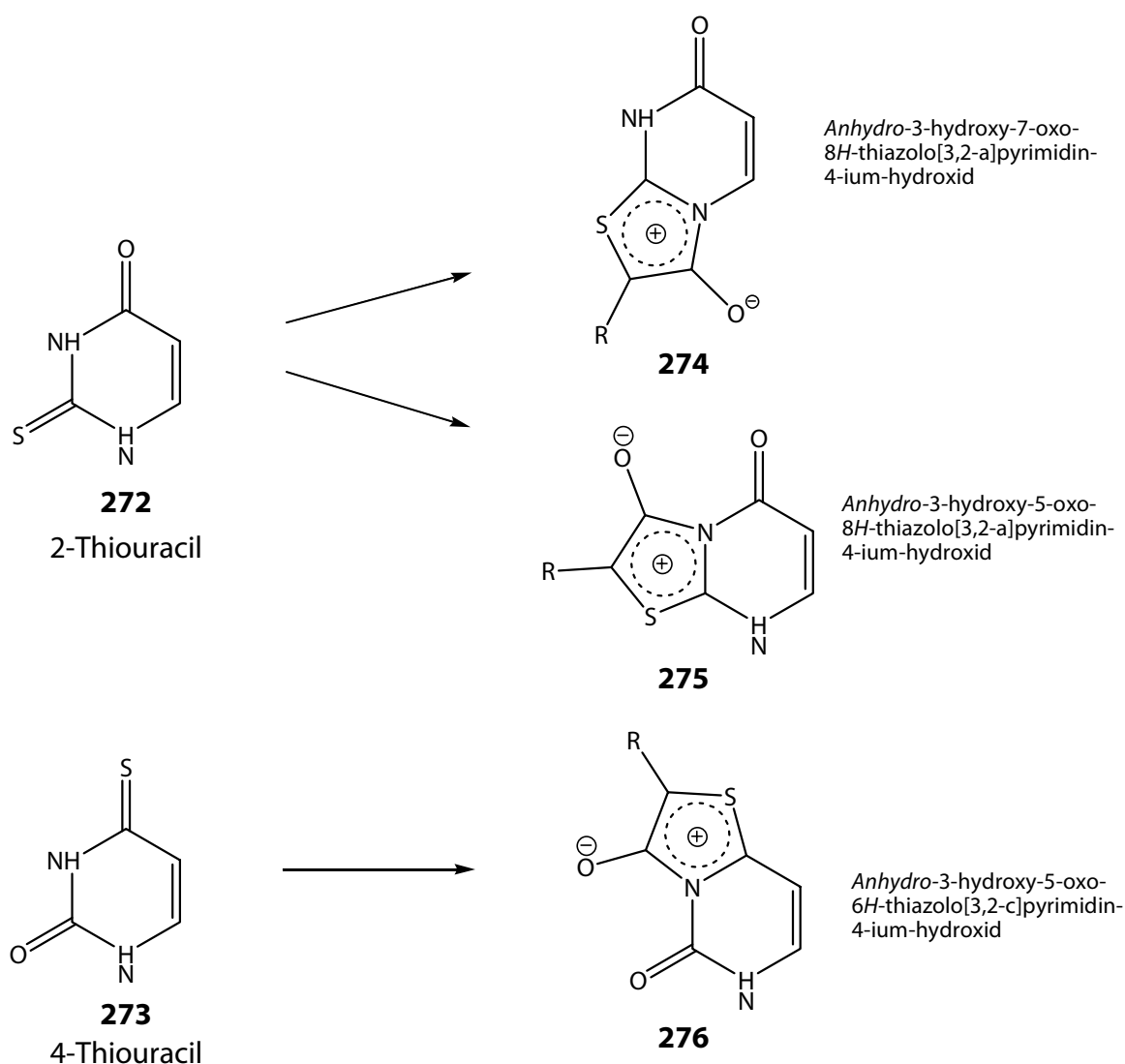
Bei dem Versuch, diese Methode auf Sechsring-Thioamide auszuweiten, stellten *Padwa et al.* ^[153] fest, dass die Substitution des α -Kohlenstoffatoms einen wesentlichen Einfluss auf das Produkt hat. So reagiert das α,α -unsubstituierte Piperidin-2-thion **266** mit Bromessigsäurechlorid **204** nicht zur mesoionischen Verbindung, sondern durch Abspaltung eines α -Protons der Zwischenstufe **268** zum 6,7-Dihydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on **270**. Zur Bildung des entsprechenden Thioisomünchnons muss die Ausgangsverbindung in α -Position disubstituiert sein ($R = \text{CH}_3$) (Schema 88).



Schema 88

4.2. Thioisomünchnone auf Uracil-Basis

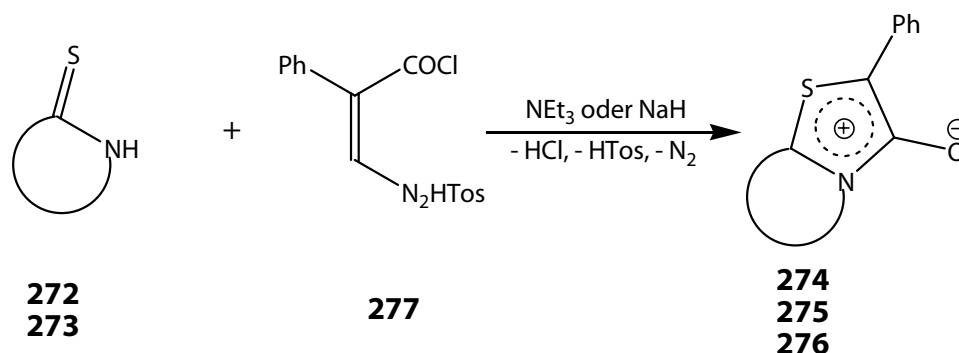
Da das Uracil keine Thioamid-Funktion enthält, muss zunächst eines oder beide der Carbonylsauerstoffe durch Schwefel ersetzt werden. Wird von der einfach thionierten Verbindung ausgegangen, ergeben sich drei theoretisch mögliche Thioisomünchnone. Sie leiten sich aus den Lactam-Lactim-Tautomeren des Uracils ab und unterscheiden sich in den Positionen ihrer jeweiligen Ringkondensation voneinander (Schema 89).



Schema 89

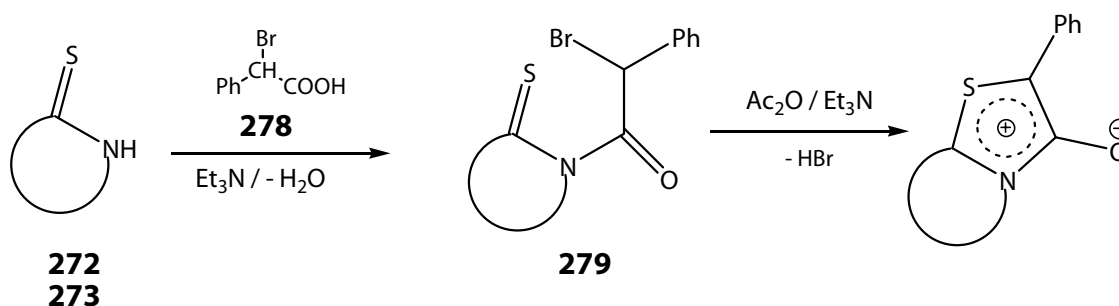
Ausgehend von bereits bekannten Darstellungsmethoden ^[126, 148, 150, 151] für kondensierte mesoionische Thiazole bieten sich drei Reaktanden als Lieferant der C₂-Einheit an.

Die bereits beschriebene Synthese mit α -(Tosylhydrazono)phenylessigsäurechlorid **277** ist eine der Möglichkeiten. Für die Reaktion mit den Thiouracilen **272** und **273** ist es jedoch ungeeignet, da für den Angriff von **277** zwei NH-Funktionen zur Verfügung stehen, was zu einem unspezifischen Reaktionsverlauf führt (Schema 90).



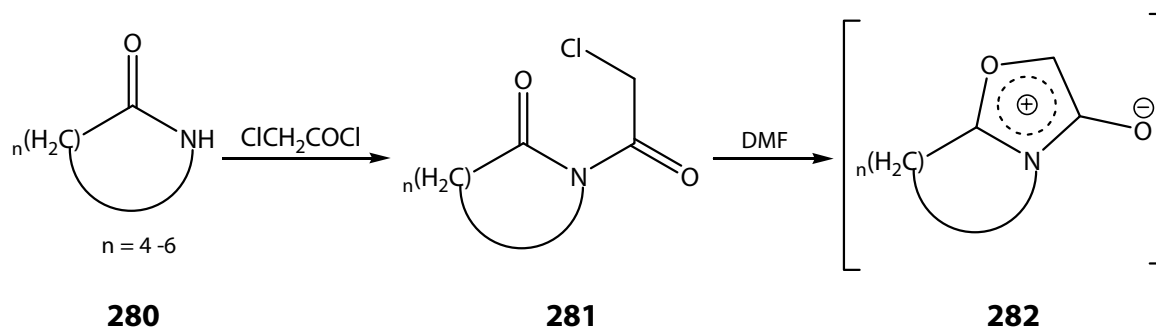
Schema 90

Besser verläuft da die zweistufige Reaktion mit α -Bromphenylessigsäure **278**. Wie Erfahrungen gezeigt haben ^[151, 154, 155], ist die Reaktivität und die Regioselektivität der im ersten Schritt gebildeten Thioglycolsäure **279** genügend ausgeprägt, um ausschließlich die Thiocarbonylfunktion des Thiouracils elektrophil anzugreifen. Die Carbonylfunktion bleibt dabei unverändert (Schema 91).



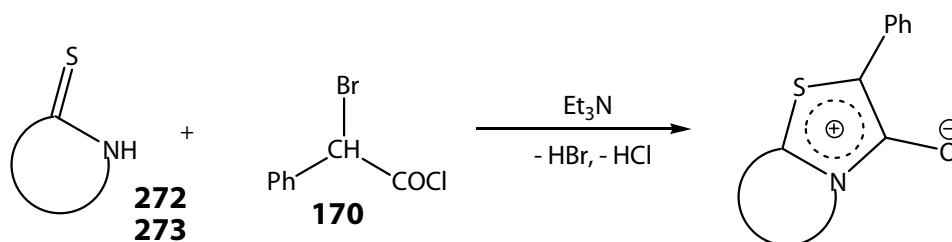
Schema 91

In einer zu Schema 91 analogen Reaktion von Lactamen zu den konstitutionsisomeren Isomünchnonen **282** werden die Glycolsäuren **281** aus den *N*-Chloracetylactamen **280** erst bei erhöhter Temperatur als reaktive Zwischenstufe gebildet ^[156, 157] (Schema 92).



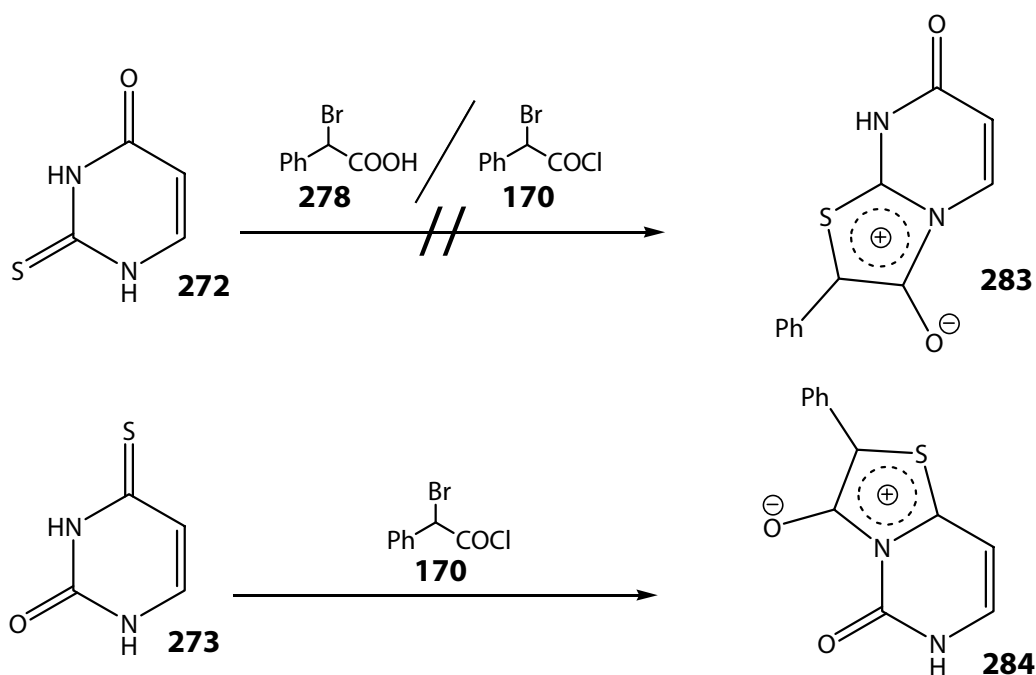
Schema 92

Eine höhere Regioselektivität ergibt sich durch den Einsatz von α -Bromphenyl-essigsäurechlorid **170**. Es wird angenommen, dass der Angriff nicht, wie bei den anderen Reaktanden, über eine N-Acylierung erfolgt, sondern über die S-Alkylierung (Schema 93).



Schema 93

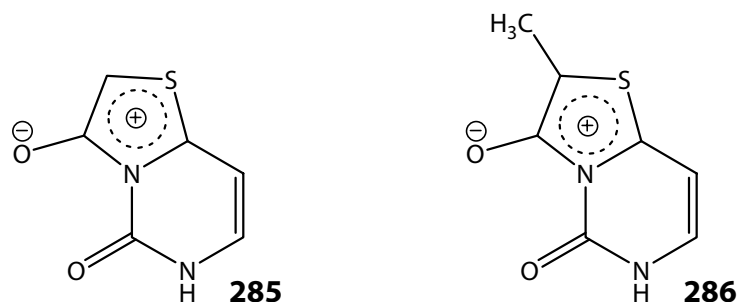
Arbeiten des Arbeitskreises *Wamhoff*^[60] zeigen jedoch, dass 2-Thiouracil **272** weder mit α -Bromphenyl-essigsäure **278** noch mit dem entsprechenden Säurechlorid **170** zum gewünschten Thioisomurichon reagiert. Erst die Reaktion von 4-Thiouracil **273** mit **170** führt zum Erfolg. Die Reaktion mit **278** führte auch bei höheren Temperaturen nicht zum gewünschten Produkt (Schema 94).



Schema 94

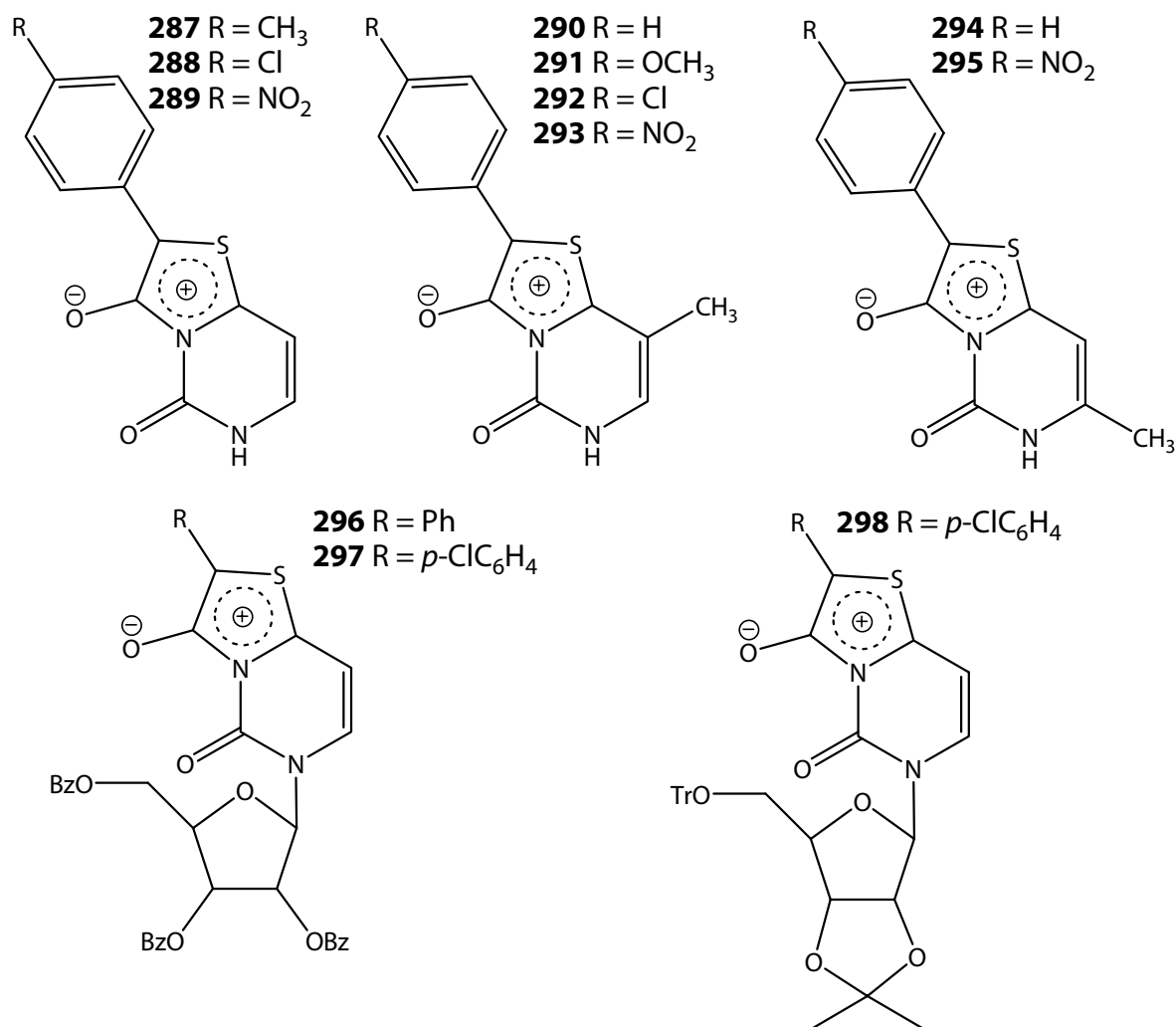
Die unterschiedlichen Reaktivitäten der beiden Reaktionspartner **170** bzw. **278** in Bezug auf 4-Thiouracil kann durch die Betrachtungen von *Undheim* und *Tveita*^[146] erklärt werden. Danach verlaufen einstufige Thioisomurichon-Synthesen, wie bei der Umsetzung mit α -Halogenessigsäurehalogeniden, im Vergleich zur zweistufigen Reaktion (wie mit α -Halogenessigsäure) derselben mesoionischen Verbindung mit deutlich erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit. Dies führen sie auf den positiveren Charakter des α -Kohlenstoffatoms in dem Säurehalogenid zurück. Aber auch eine gleichzeitige Beteiligung beider Reaktionszentren (Halogen am α -C und Säurehalogenid) dieser Verbindung ist für die Reaktivität entscheidend.

Weitere Reaktionen mit verschiedenen substituierten α -Halogenessigsäurehalogeniden, wie z. B. mit α -Brom-2-propylessigsäurechlorid, dessen Einsatz zu keinem Thioisomünchnonen führte^[60], bestätigten die von *Potts et al.*^[151] erworbenen Erkenntnis, dass der Substituent in der 2-Position des mesoionischen Ringes entscheidend für dessen Stabilität ist. Auch die Thioisomünchnone **285** und **286** konnten nur als Intermediat erhalten werden, jedoch nicht isoliert werden^[60] (Schema 95).



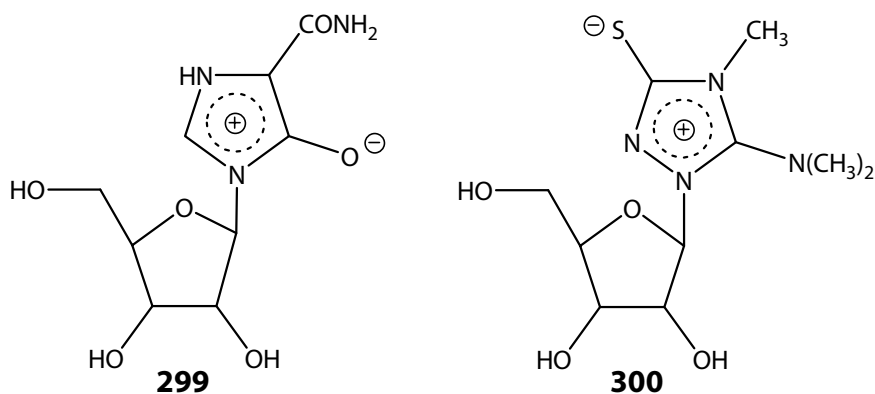
Schema 95

Aufgrund dieser Erfahrungen und Beobachtungen konnten folgende mesoionische Verbindungen auf Uracil-Basis bisher dargestellt werden^[60, 61] (Schema 96).



Schema 96

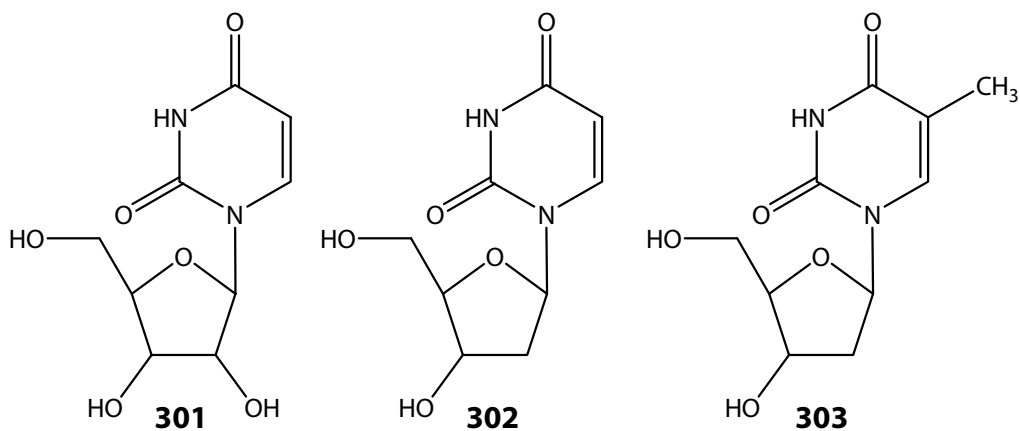
Die Verbindungen **287-295** weisen eine geringe Löslichkeit in den gängigen Lösungsmitteln auf. Diese kann durch Substitution an N-1 des Uracil-Ringes deutlich erhöht werden^[158]. Mit der Wahl von Ribose als Substituent (Verbindungen **296-298**) wurde sich eines Beispiels aus der Natur bedient. Dort vorkommende Uracile liegen meist in ihrer glycosidischen Form vor. Natürlich vorkommende mesoionische Nucleoside sind jedoch noch nicht bekannt. Auch synthetisch erhaltene Verbindungen dieser Art sind eher selten. Das 1974 von *Mizuno et al.*^[159] dargestellte Bredinin **299** und das von *Yokoyama et al.*^[160] beschriebene *Anhydro-5-dimethylamino-3-mercapto-4-methyl-1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazolium-hydroxid* **300** stellen bisher die einzigen bekannten Strukturen dieser Kategorie dar (Schema 97).



Schema 97

Bei beiden Verbindungen konnten biologische Aktivitäten nachgewiesen werden. Bredinin **299** besitzt immunsuppressorische Eigenschaften^[161, 162], während Verbindung **300** bei einer Dosis von 50 µg/cm zytotoxisch wirkt. Dies läßt darauf hoffen, durch die Synthese neuer mesoionischen Nucleoside weitere Wirkstoffe zu erhalten.

Aufbauend auf diesen Arbeiten soll nun die Thioisomünchnon-Synthese auf Uracil basierenden Nucleoside der Ribosyl- und Desoxyribosyl-Reihe **301**, **302** und **303** ausgeweitet werden (Schema 98).



Schema 98

4.3. Darstellung der Ausgangsverbindungen

Auch Uridin **301**, Desoxyuridin **302** und Thymidin **303**, die in dieser Arbeit als Ausgangsverbindungen dienen sollen, sind in ihren ursprünglichen Formen zur Thioisomünchnon-Synthese nicht geeignet. Wie die bereits vorgestellten Uracil-Derivate besitzen sie keine Thioamid-Funktion. Zu diesem Zweck wird jeweils der Carbonylsauerstoff in 4-Position durch Schwefel ausgetauscht.

Ein weiteres Hindernis ist der Zucker-Rest der vorliegenden Nucleoside, da die freien Hydroxyl-Gruppen in Konkurrenz zum gewünschten Reaktionszentrum treten. Daher müssen zunächst geeignete Schutzgruppen zur Maskierung der OH-Funktionen eingeführt werden bevor der Uracil-Ring thioniert und zum Thioisomünchnon umgesetzt werden kann.

4.3.1. Einführung der Schutzgruppen

Die Einführung von Schutzgruppen ist für die Synthese anspruchsvoller Moleküle wie Naturstoffe, Peptide, Nucleoside oder Saccharide wichtig, da sie die Länge und Effizienz der Reaktion beeinflussen und oft für Erfolg oder Misserfolg verantwortlich ist. Oft enthalten die Reaktionsintermediate oder -produkte funktionelle Gruppen, die an einem bestimmten Punkt der Reaktion maskiert und an einem anderen wieder freigesetzt werden müssen.

Daher müssen Schutzgruppen bestimmte Kriterien erfüllen. Die Einführung in die zu schützende Verbindung muss selektiv und in hoher Ausbeute möglich sein, andere funktionelle Gruppen dürfen dabei nicht angegriffen werden. Die so eingeführte Gruppe muss gegenüber den Reaktionsbedingungen, aber auch bei der Aufarbeitung des Produktes, stabil sein. Nach Beendigung der Synthese muss die Abspaltung, genau wie die Einführung, selektiv sein. Neben den angeführten Voraussetzungen sollte berücksichtigt werden, dass keine zusätzlichen stereogenen Zentren durch die Schutzgruppe mit eingebracht werden. Die Reagenzien für die Schutzgruppe sollte leicht zugänglich sein. Weiterhin sollte dem geschützten Intermediat bessere physikalische Eigenschaften, wie zum Beispiel ein besseres Kristallisationsvermögen, verliehen werden ^[163].

Es ist jedoch schwer, Schutzgruppen zu finden, die alle diese Kriterien erfüllen. Daher müssen Kompromisse gefunden werden, die die wichtigsten Voraussetzungen berücksichtigen.

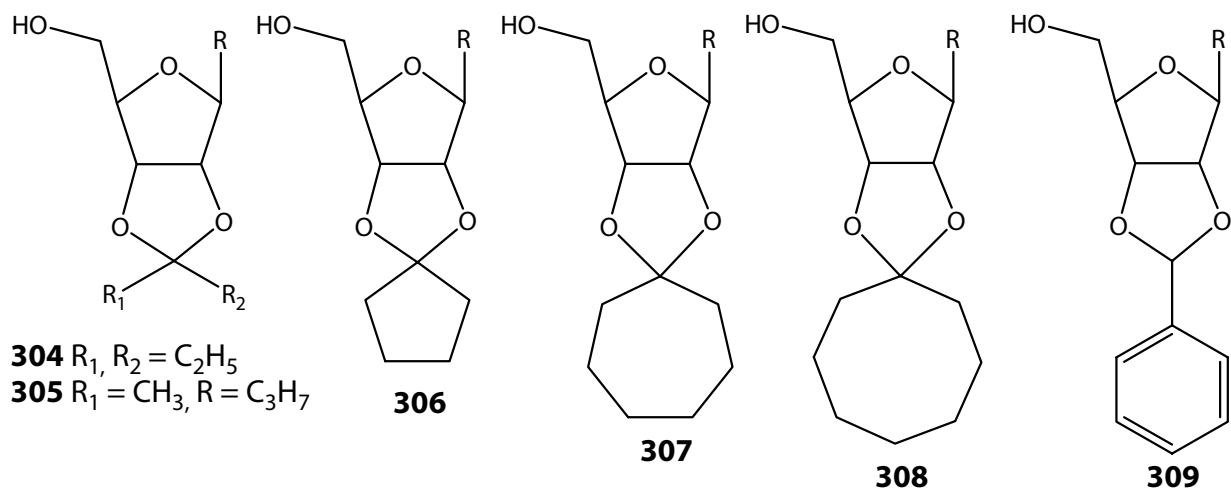
Schutzgruppen können auf verschiedene Weisen geordnet werden, entweder nach der zu schützenden funktionellen Gruppe oder nach Art der Abspaltung. Diese Gruppen sind sehr vielseitig. Sie reichen von Hydroxyl-, Diol-, Carbonyl-, Carboxyl-, über Amino- bis zu Thiol- oder Phosphat-Gruppen. Für eine dieser Gruppen gibt es jeweils mehrere Schutzmöglichkeiten, je nach Reaktionsbedingungen ^[164-166].

Bei den in dieser Arbeit zur Geltung kommenden Synthesen werden Schutzgruppen benötigt, die sowohl basenstabil (Pyridin, Triethylamin) als auch unempfindlich gegenüber

Elektrophilen (Bromessigsäure-Derivate) sind. Weiterhin sollten sie unter milden Bedingungen, ohne dabei den mesoionischen Ring zu zerstören, wieder abspaltbar sein.

Zu diesem Zweck wurde bereits von *Höhmann*^[60] die Benzoyl-Gruppe eingeführt. Es erwies sich jedoch, dass die Abspaltung nicht ohne Reaktionen am Thioisomünchnon-Ring geschieht.

Uridin, das sich von Desoxyuridin und Thymidin durch die Hydroxyl-Gruppe in 2'-Position unterscheidet, kann mittels Benzophenon **309**, Diethylketon **304**, Methyl-t-butylketon **305**, Cyclopentanon **306**, -heptanon **307** und -octanon **308** in das cyclische 2',3'-Ketal übergeführt werden^[166] (Schema 99).



Schema 99

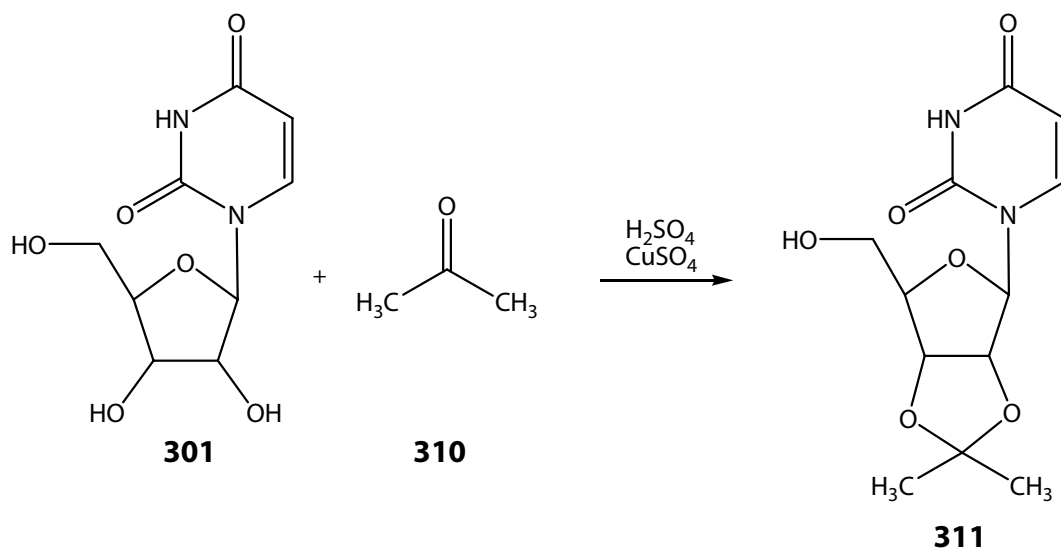
Die Labilität der einzelnen Schutzgruppen entspricht der oben angeführten Reihenfolge und variiert um das Hundertfache bei pH 2 und 25°C^[167]. Die Verwendung von Acetalen bietet sich aus zwei Gründen an^[168-170]:

1,2-Diole werden gegenüber 1,3-Diolen bevorzugt blockiert

Sekundäre Alkohole haben eine höhere Tendenz cyclische Acetale zu bilden als primäre Alkohole^[171, 172]

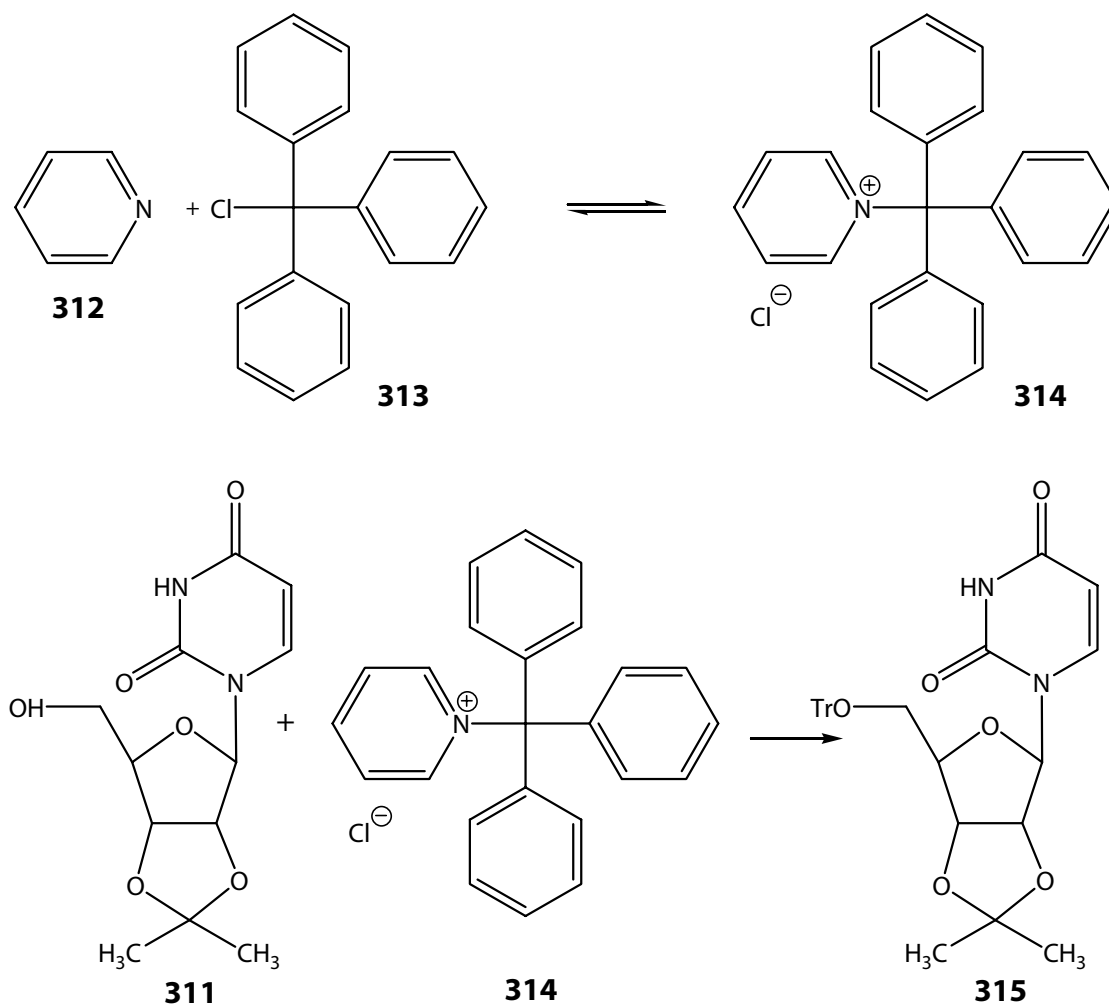
Diese Merkmale werden durch *cis*-ständige Hydroxyl-Gruppen unterstützt. Der Schutz der 1,2-Diole durch Aceton ist eine sehr gebräuchliche Methode. Aceton läßt sich leicht als Isopropyliden-Gruppe einführen und durch Mineralsäuren oder Ethylenglycol^[168-170] wieder abspalten.

Die Art der Einführung hängt von der Ausgangsverbindung ab. Bei Ribose kann die Blockierung der OH-Gruppe in 2- und 3-Position durch einfache Säurekatalyse mit Schwefelsäure erfolgen^[173]. Wird diese Strategie auf Uridin übertragen, fällt die Ausbeute sehr gering aus (10%). Durch Zugabe von Kupfersulfat als Katalysator zum Reaktionsgemisch kann nach *Levene* und *Tipson*^[174] die Ausbeute an 2',3'-Isopropyliden-uridin **311** auf 86% gesteigert werden (Schema 100).



Schema 100

Zur Maskierung der Hydroxyl-Funktionen in 5'-Stellung wird zunächst die Triphenylmethyl-Gruppe (Trityl / Tr) nach der Variante von *Levene* und *Tipson*^[175] eingeführt (Schema 101).



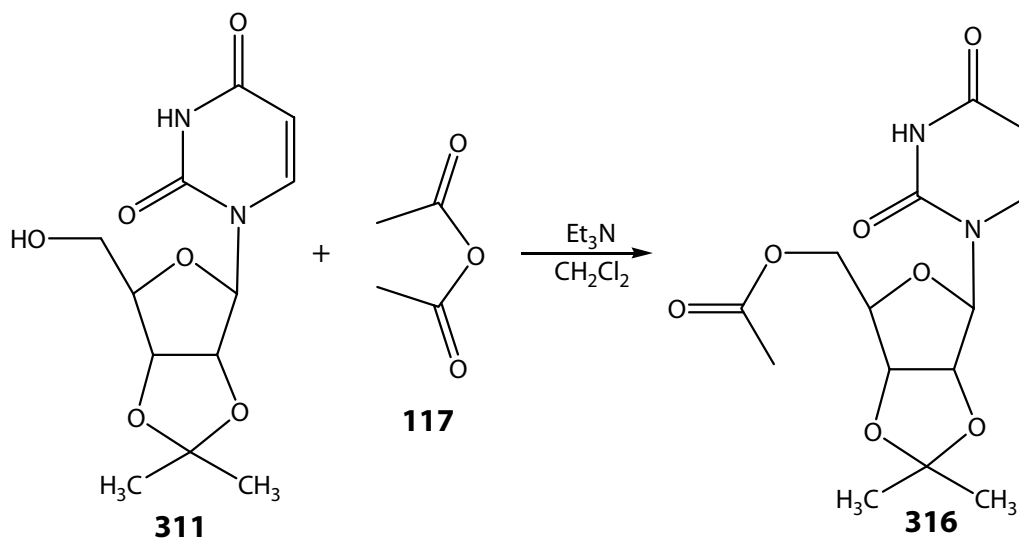
Schema 101

Die Reaktion wird durch Pyridin **312** katalysiert. Hier wird, in Analogie zu dem bereits bekannten Pyridin-katalysierten Acyl-Transfer^[176, 177], ein Trityl-Pyridinium-Salz **314** gebildet. Dieser Schritt ist geschwindigkeitsbestimmend für die Reaktion^[178-180].

Das 1-(2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-trityl-β-D-ribofuranosyl)uracil **315** ist wie in vorherigen Arbeiten^[61] in guter Ausbeute erhältlich. Es liegt jedoch als hoch viskose Substanz vor und kristallisiert auch aus verschiedenen Lösungsmitteln (Aceton, Isopropanol, Hexan, Toluol) nicht aus. Dies kann auf während der Reaktion gebildetes Triphenylmethylhydroxid zurückgeführt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CHCl₃) dieses Gemisches werden zwei Fraktionen erhalten. In keiner der beiden Fraktionen läßt sich das gewünschte Produkt **315** nachweisen, da es aufgrund des sauren pH-Wertes während der Aufreinigung zerfallen ist.

Der Einsatz des ungereinigten Rohproduktes hat negative Auswirkungen auf die Ausbeute der nachfolgenden Thionierung, da das Thionierungsreagenz Nebenreaktionen mit dem Triphenylmethylhydroxid eingeht. Auch durch ein Reagenzüberschusses kann dieser Effekt nicht ausgeglichen werden.

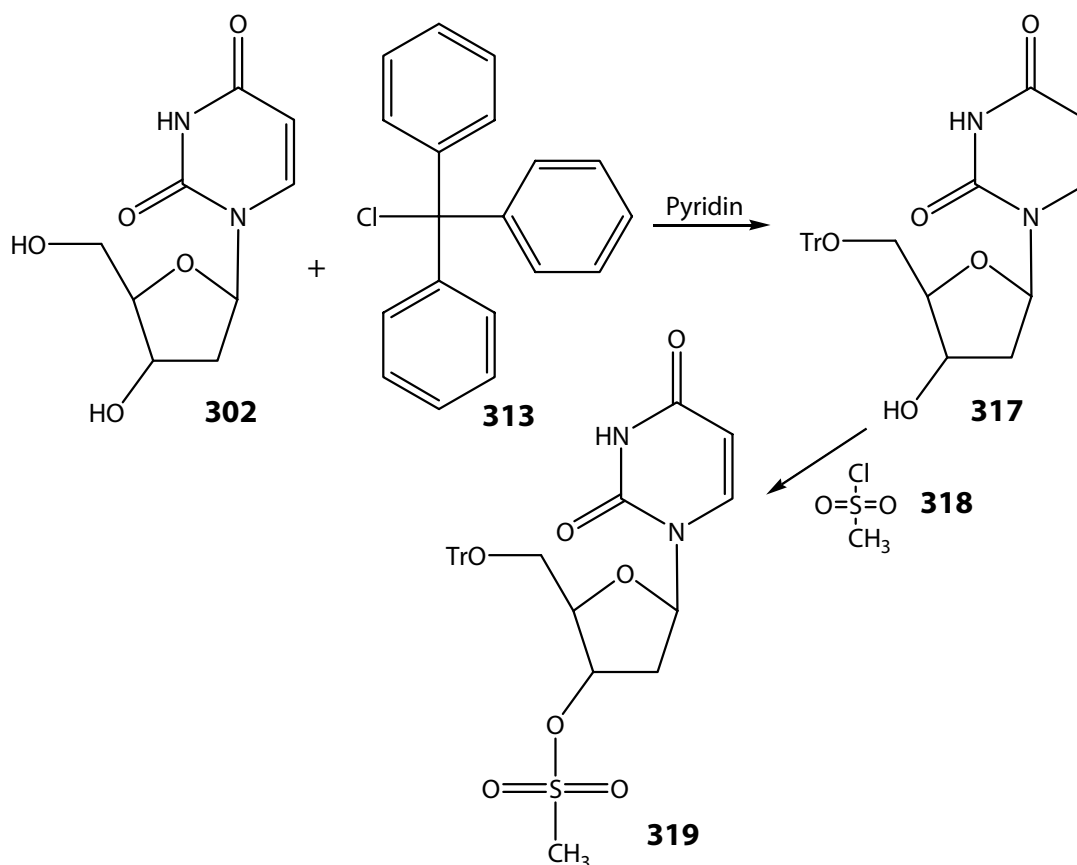
Die Einführung der Acetyl-Gruppe in 5'-Position erweist sich als die bessere Wahl. Acetate werden häufig in der Kohlenhydrat-Chemie eingesetzt. Ihre Einführung in die zu schützende Verbindung gelingt durch Säurechloride oder Anhydride. Hierbei erfolgt die Acetylierung der Zucker durch Zugabe von sauren oder basischen Katalysatoren, wie z. B. Zinkchlorid, konz. Schwefelsäure oder Pyridin^[13]. Durch Zugabe katalytischer Mengen 4-Dimethylaminopyridins (DMAP) kann die Reaktivität selbst unreaktiver Alkohole gesteigert werden^[181]. Bereits 1956 berichtete *Brown et al.*^[182] über eine Methode zur Einführung dieser Schutzgruppe, bei der Essigsäureanhydrid **117** in großem Überschuss zugegeben wird. Mit Triethylamin als Katalysator kann mit einem wesentlich geringeren Überschuss gearbeitet werden^[183]. Auf die aufwendige Aufreinigung durch Säulenchromatographie kann jedoch verzichtet werden, da 1-(5'-O-Acetyl-2',3'-O-isopropyliden)uridin **316** aus wenig Ethanol in guter Ausbeute (71,6%) auskristallisiert (Schema 102).



Schema 102

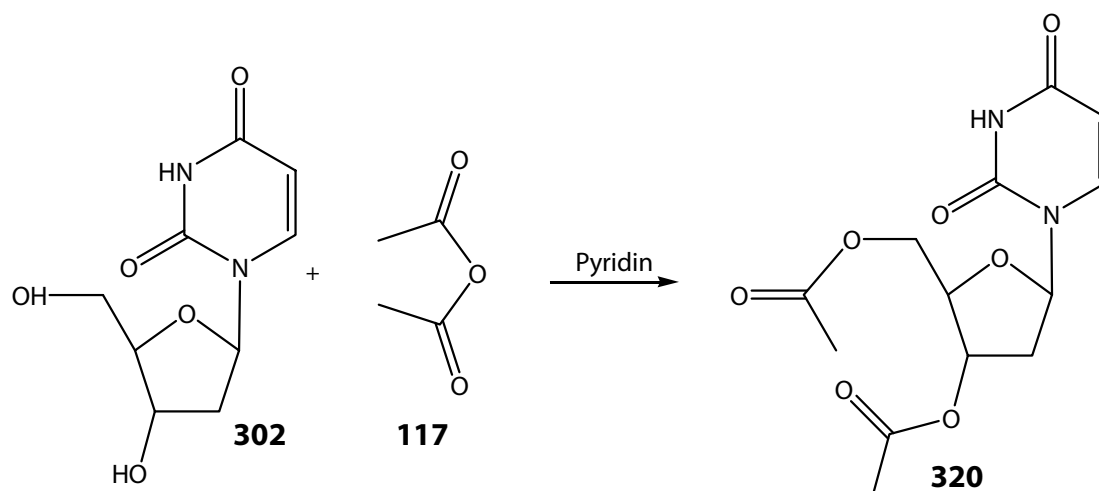
Zum Schutz von Desoxyuridin wird nach der Methode von *Horowitz* und *Chua* ^[184] verfahren. Im ersten Schritt wird die Alkohol-Gruppe in 5'-Position mit der Trityl-Gruppe maskiert ^[175]. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels entsteht ein farbloser Feststoff, der sich in abs. Ethanol/Aceton-Gemisch nicht mehr löst. NMR-Spektren zeigen bereits eine hohe Produktreinheit. Offensichtlich kommt es hier nicht zu der oben beschriebenen Verunreinigung. Daher wird auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet.

Im nächsten Schritt wird durch Methansulfonsäurechlorid **318** die 3'-Position maskiert (Schema 103).



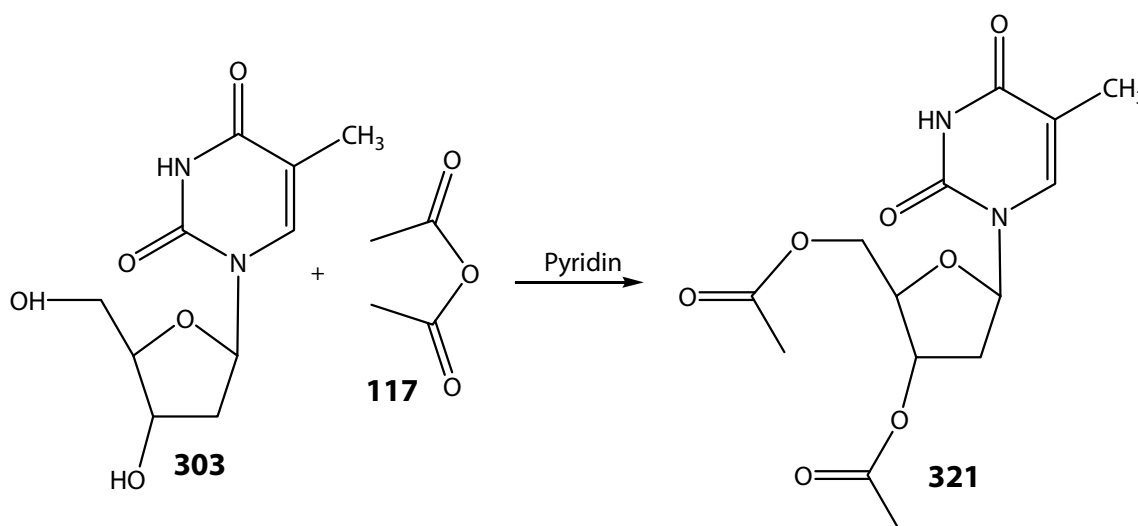
Schema 103

Das so geschützte Desoxyuridin kann nach erfolgreicher Thionierung allerdings nicht in das gewünschte Thioisomünchnon übergeführt werden. Zur Ermittlung der Ursache wird die Synthese mit anderen Schutzgruppen wiederholt. Hierfür bietet sich die Methode nach *Komori et al.* ^[185] an, bei der das Nucleosid **302** in das Diacetyl **320** übergeführt wird und anschließend aus einem Hexan/Diethylether-Gemisch (1:1) auskristallisiert (Schema 104, Seite 66).



Schema 104

Wie die folgenden Ausführungen zeigen werden, führt diese Wahl erfolgreich zur mesoionischen Verbindung. Da sich die Acetyl-Schutzgruppe bereits bei Uridin und Desoxyuridin als geeignet erwiesen hat, wird diese auch für die Maskierung des Thymidins angewendet ^[185] (Schema 105).



Schema 105

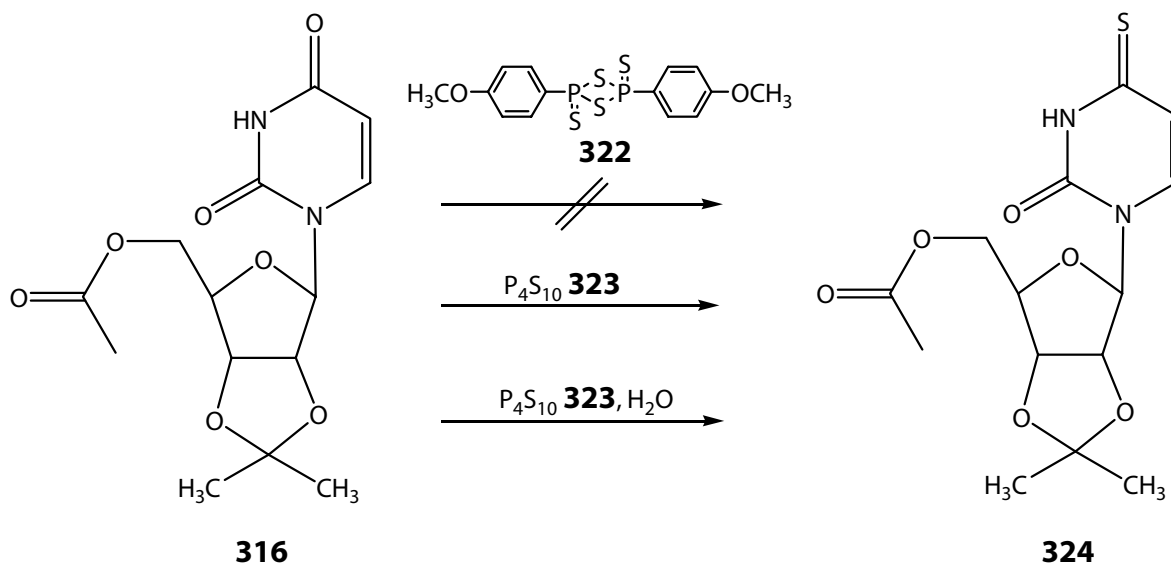
4.3.2. Thionierung der Nucleoside

4-Thiouracil-Derivate sind mittels Lawessons-Reagenz 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiaphosphatan **322** ^[186] und Diphosphorpentasulfid **323** ^[187] darstellbar.

Lawessons-Reagenz thioniert nicht nur Carbonylverbindungen ^[188] sondern auch Lactame ^[189, 190] effektiv und im Bedarfsfall selektiv. Wie frühere Erfahrungen ^[61] gezeigt haben, ist die Thionierung des Trityl-geschützten Uridins **315** ^[191] auf diesem Weg jedoch nicht möglich. Auch die Übertragung dieser Reaktion auf die 5'-O-Acetyl geschützte Verbindung **316** führte nicht zum 4-Thiouridin **324**.

Trotz der aufwendigen Reinigung des Rohproduktes ist Diphosphorpentasulfid **323** das geeignete Thionierungsreagenz. Allerdings ergibt die Reaktion des Uridin-Derivats **316** mit **323** in wasserfreiem Pyridin ^[187] das gewünschte Produkt **324** nur in geringen Ausbeuten.

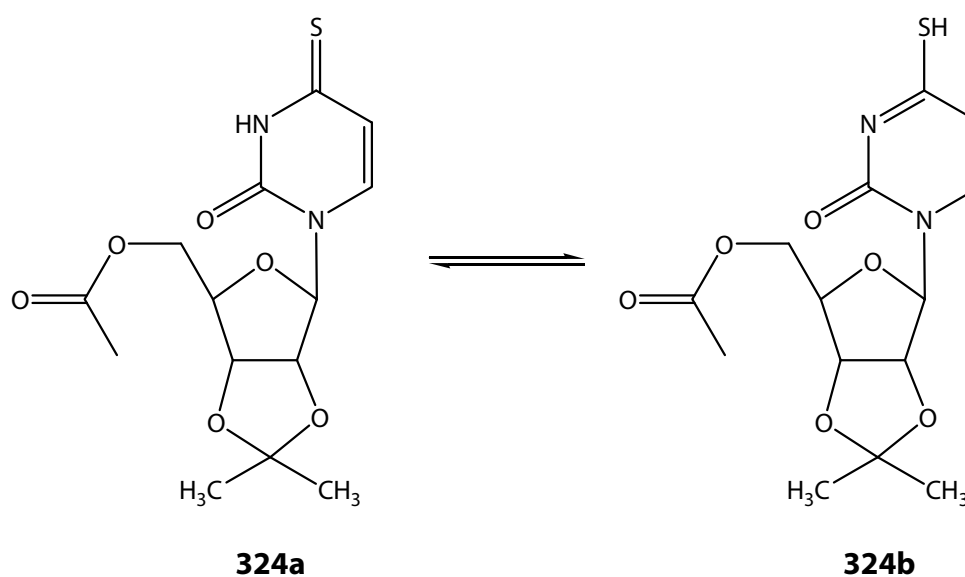
Durch Zugabe von etwas Wasser zum Reaktionsgemisch ^[192] kann diese gesteigert werden (Schema 106).



Schema 106

Diese Methode bezieht sich auf eine Beobachtung von Fox *et al.* ^[193]. Die Menge an zugegebenen Wasser kann nicht stöchiometrisch berechnet werden. Ein Maß für ausreichende Zugabe ist die Färbung des Reaktionsgemisches, die sich von gelb nach orange ändert. Dabei sollte die Farbänderung permanent sein.

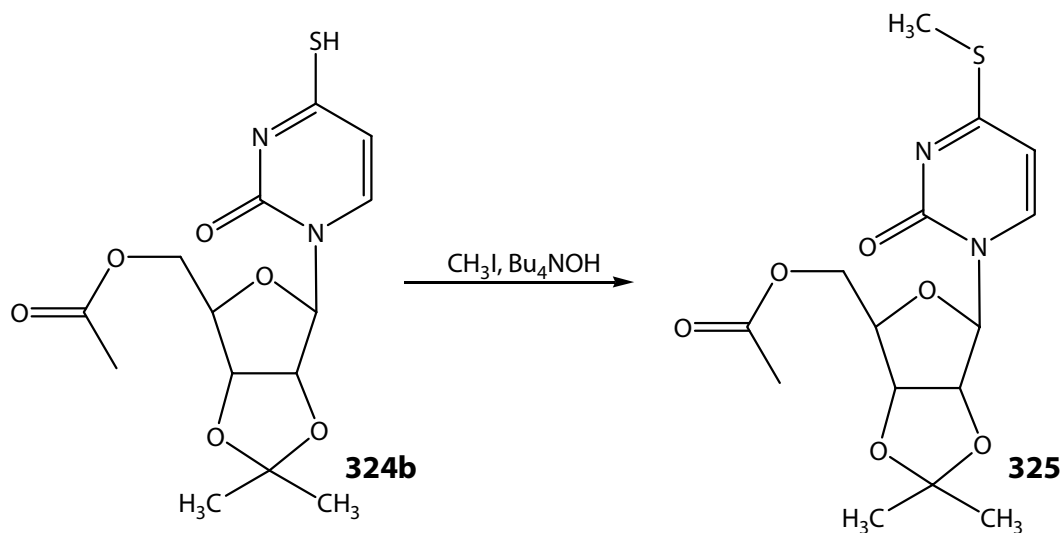
Bemerkenswert an dieser Reaktion ist die Beobachtung eines Tautomeren-Gemisches **324a** \leftrightarrow **324b** (Schema 107).



Schema 107

Obwohl die Thiolactam-Form **324a** die stabilere ist, liegt das Gleichgewicht auf der Seite des Tautomers **324b**. Dies kann durch eine Reaktion mit Methyljodid in Dichlormethan und Tetrabutylammoniumhydroxid als Katalysator gezeigt werden.

Diese Umsetzung führt zum Austausch des Thiol-Protons durch die Methyl-Gruppe (Schema 108).

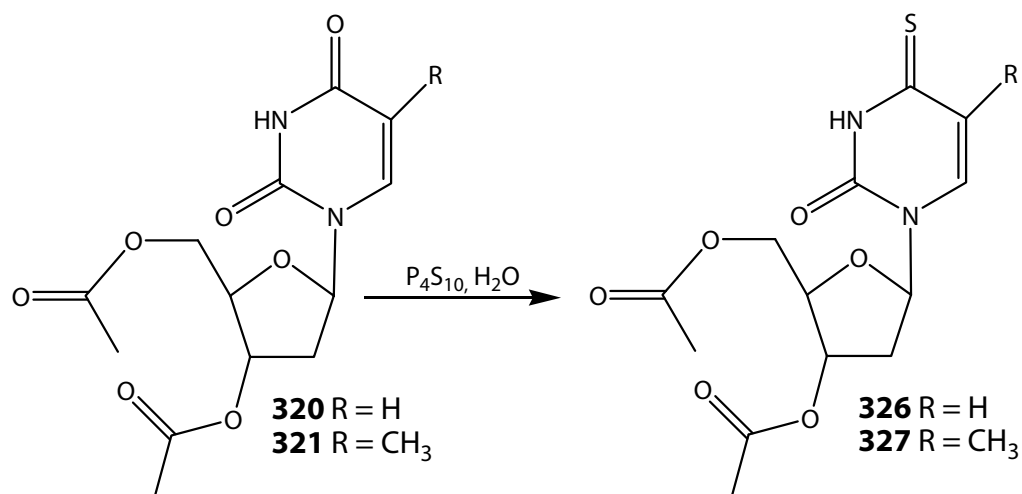


Schema 108

Zur Aufarbeitung des Produktes **324** wird säulenchromatographisch über Silicagel gereinigt (Chloroform/Methanol 95:5). Während dieser Prozedur spaltet sich aufgrund ihrer Säurelabilität die *N*-glycosidische Bindung. Daher wird das Säulenmaterial durch Aluminiumoxid (aktiviert, neutral) ausgetauscht. Nach Änderung des Laufmittelverhältnis (Dichlormethan/Methanol 10:1) kann das reine Produkt erhalten werden.

Zur Thionierung der Verbindung **320** wird zunächst das Lawesson-Reagenz in Toluol eingesetzt^[194]. Zur säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol 10:1) wird Aluminiumoxid (aktiviert, neutral) verwendet. In keiner der beiden erhaltenen Fraktionen kann das 1-(3',5'-*O*-Diacetyl-2'-desoxy)-4-thiouridin **320** nachgewiesen werden. Bei der Reaktion mit Diphosphorpentasulfid^[193] und anschließender Aufreinigung über eine Säule (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Methanol 10:1) konnte das Produkt **326** erhalten werden.

Die gleiche Methode wird zur Darstellung des 4-Thiothymidin-Derivat **327** verwendet (Schema 109).



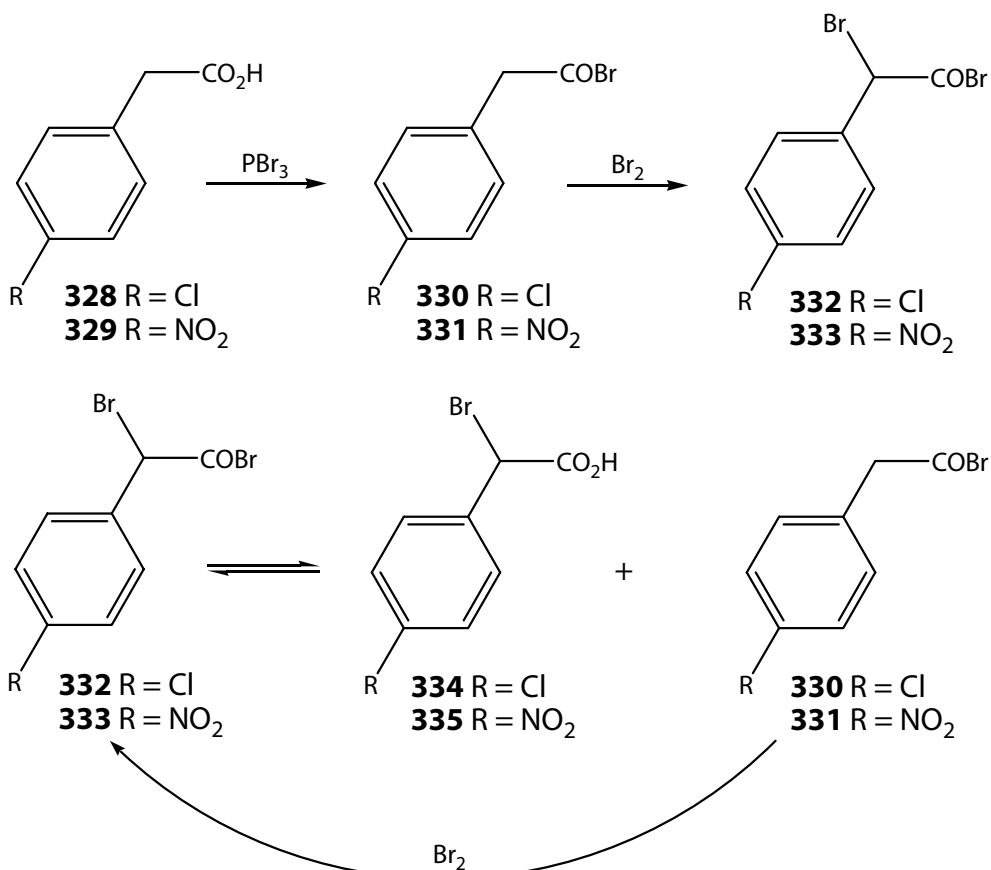
Schema 109

Auf die säulenchromatographische Reinigung kann in Fall des Thymidin-Derivates **327** verzichtet werden, da das reine Produkt durch Verreiben mit wenig Ethanol als kristalline wachsweiße Substanz erhalten wird.

4.3.3. Darstellung der Bromessigsäure-Derivate

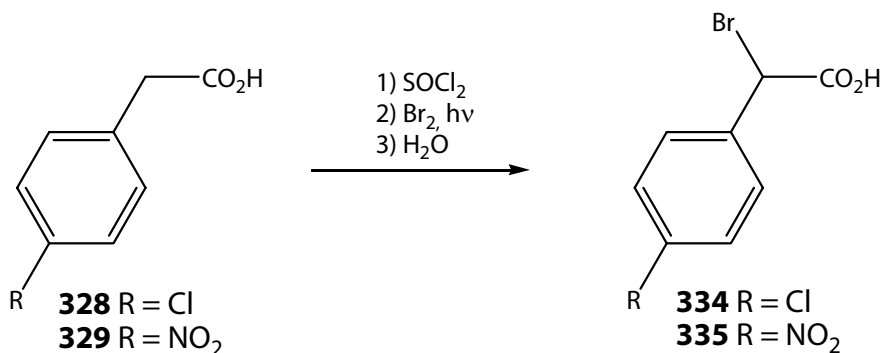
In dieser Arbeit werden para-substituierte Phenyllessigsäure-Derivate als Ausgangsverbindung genutzt. Zur Umwandlung in die entsprechenden elektrophilen Reaktionspartner kann die *Hell-Vollhard-Zelinsky-Reaktion* ^[13] zugrunde gelegt werden. Hierfür werden die Säuren **328** und **329** in ihre Säurehalogenide übergeführt. Dies erhöht die Acidität des α -C-Atoms und steigert dessen Reaktivität gegenüber einer Bromierung.

Eine Möglichkeit ist der Einsatz von katalytischen Mengen Phosphortribromid, die Säuren in das entsprechende Säurebromid **330** bzw. **331** umzuwandeln. Die in einer anschließenden Reaktion gebildeten α -Bromphenyllessigsäurebromide **332** und **333** reagieren mit überschüssiger Säure in einer Gleichgewichtsreaktion zu den entsprechenden α -Bromphenyllessigsäuren **334** und **335** und neuem Säurebromid ^[195] (Schema 110, Seite 70).



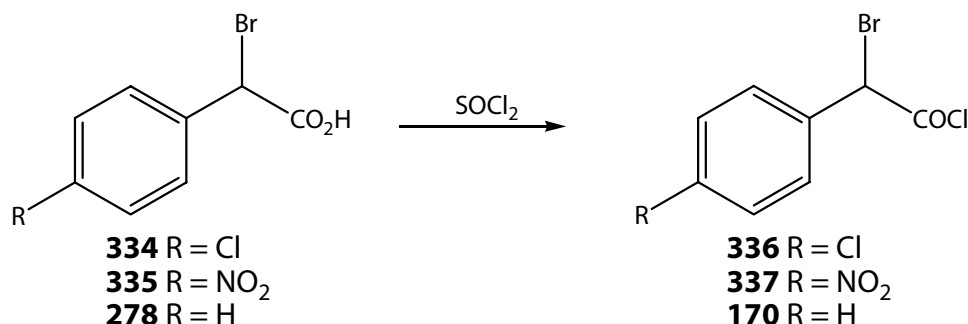
Schema 110

Eine weitere Möglichkeit ist Photobromierung nach *Gotthardt et al.* [196]. Bei dieser Reaktion werden die Säure-Derivate **328** und **329** durch Thionylchlorid in die intermediären Säurechloride übergeführt und anschließend in einer Eintopf-Reaktion in α -Stellung bromiert. Die hierbei benötigte Brommenge ist weitaus geringer als bei dem anderen Syntheseweg. Statt der bei *Gotthardt et al.* verwendeten 250 W-Wolframlampe wird eine 200 W-Lampe benutzt. Dafür wird die Reaktionszeit auf drei Stunden erhöht. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und eine Stunde gerührt. Nach Trennung der organischen von der wässrigen Phase werden die Verbindungen **334** und **335** als viskose Flüssigkeiten erhalten (Schema 111).



Schema 111

Im nächsten Schritt können die α -Bromessigsäure-Derivate **334** und **335** durch Thionylchlorid in die Säurechloride **336** und **337** übergeführt werden ^[197] (Schema 112).



Schema 112

Da Verbindung **278** käuflich zu erwerben ist, braucht sie nur noch in das Säurechlorid **170** umgewandelt zu werden.

4.4. Ringschluss zu Nucleosidischen Thioisomünchnonen

Die verschiedenen Synthesemöglichkeiten um Thioisomünchnone zu erhalten wurden bereits ausführlich vorgestellt. Für die Darstellung mesoionischer Verbindungen auf Uracil-Basis ^[60] erwies sich die Methode nach *Potts et al.* ^[151, 152] als geeignet. Um den Einfluss der elektrophilen Komponente auf die Bildung der mesoionischen Verbindung beurteilen zu können, wurde zunächst die Reaktivität von α -Bromphenylessigsäure **278** und dem entsprechenden Essigsäurechlorid **170** getestet. Nur die Umsetzung mit **170** führte zum Erfolg (siehe Schema 93, Seite 58). Auch die Reaktion mit der reaktiveren α -Bromessigsäure **164** ergibt keine mesoionische Verbindung. Somit scheint die Synthese mit Säurechlorid-Derivaten die geeignetere Variante zu sein.

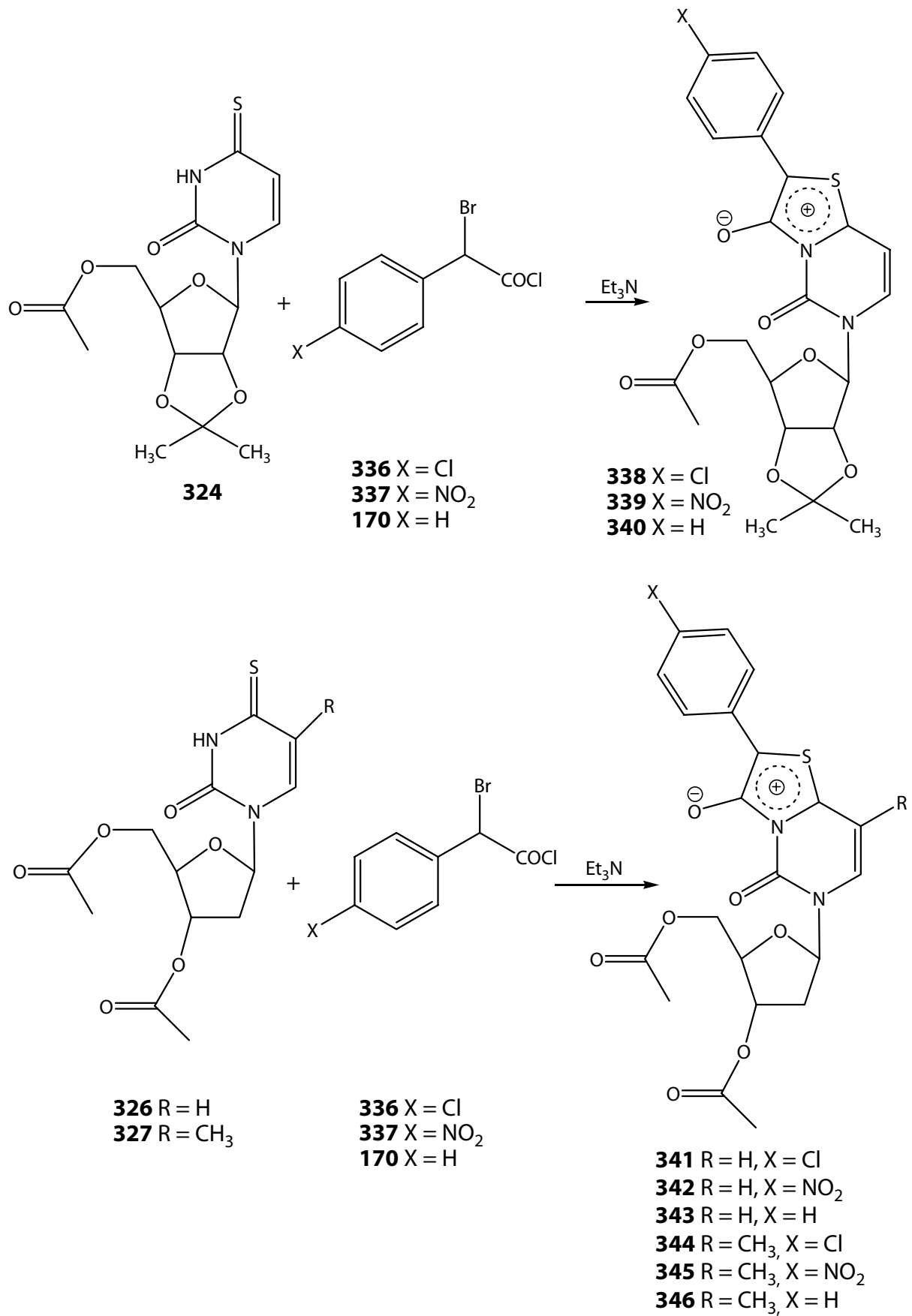
Der Erfolg dieser Methode hängt allerdings auch von den Substituenten in α -Stellung des Säurechlorids ab, da er in 2-Stellung des entstehenden mesoionischen Ringes dessen Stabilität beeinflusst.

Die besten Ergebnisse wurden bei der Umsetzung mit Phenyl- bzw. para-substituierten Phenylresten in α -Stellung erzielt. Auch hier gibt es Abstufungen in der Reaktivität. So sind Substituenten am Phenyl-Ring die als Elektronenakzeptor wirken, wie z. B. $-\text{Cl}$ ($-\text{I} > +\text{M}$, schwacher Elektronenakzeptor) und $-\text{NO}_2$ ($-\text{I}$, $-\text{M}$, starker Elektronenakzeptor), reaktiver als solche mit Elektronen-Donor-Wirkung.

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend werden die Verbindungen **336**, **337** und **170** als elektrophile Komponenten für den Ringschluss zum Thioisomünchnon gewählt.

Zur Darstellung wird das Nucleosid **324**, **326** bzw. **327** in Dichlormethan gelöst und mit äquimolarer Menge Triethylamin versetzt und anschließend durch ein Eisbad gekühlt. Das Säurechlorid **336**, **337** bzw. **170** wird ebenfalls mit Dichlormethan versetzt und langsam zu dem gelösten Nucleosid getropft.

Das Reaktionsgemisch färbt sich je nach Reaktionspartner sofort rot-orange bis dunkelrot (Schema 113).

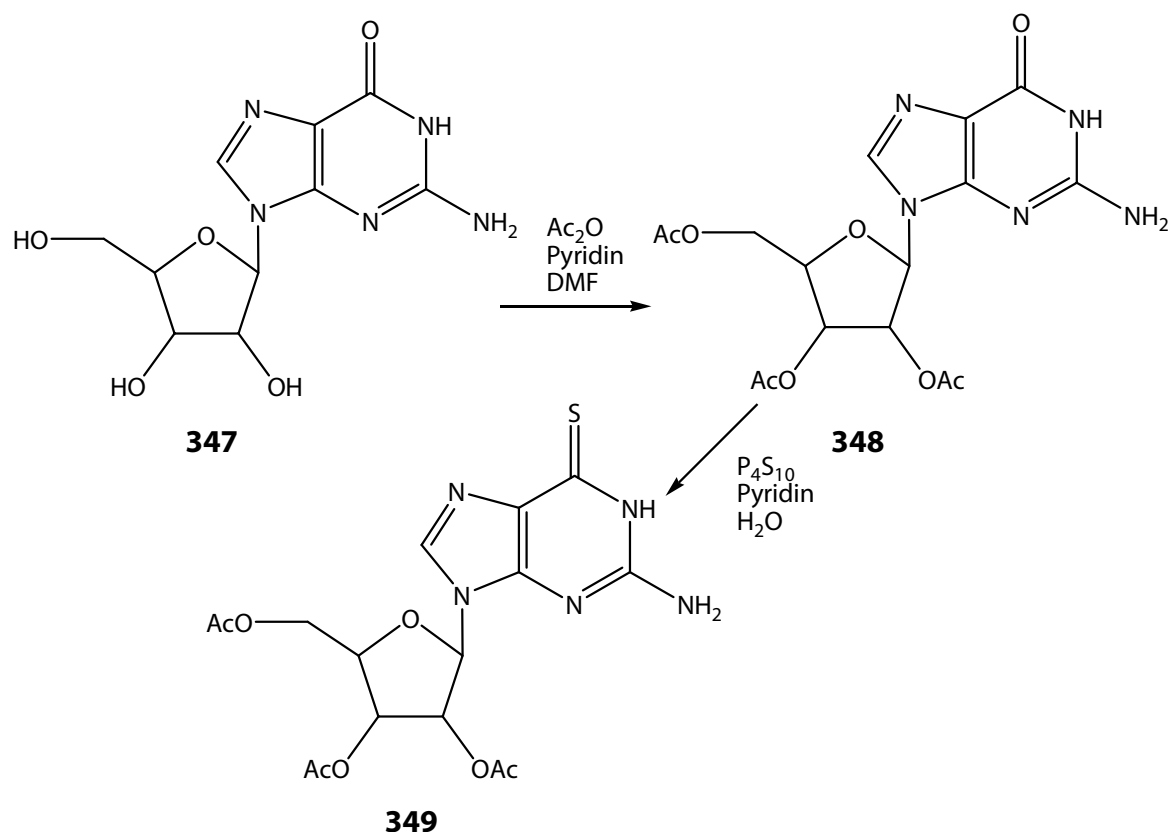


Schema 113

Durch Zugabe des Säurechlorids und erst anschließend des Triethylamin zu dem Nucleosid, wie es aus früheren Arbeiten^[125] bekannt ist, wird die *N*-glycosidische Bindung gespalten. Der angewendete Syntheseweg lässt sich sowohl mit allen drei Nucleosiden als auch mit allen drei Säurechloriden erfolgreich durchführen. Dabei kann über die Reaktivitäten der einzelnen Reaktionen keine Aussagen gemacht werden, da alle gleichmäßig gut funktionieren.

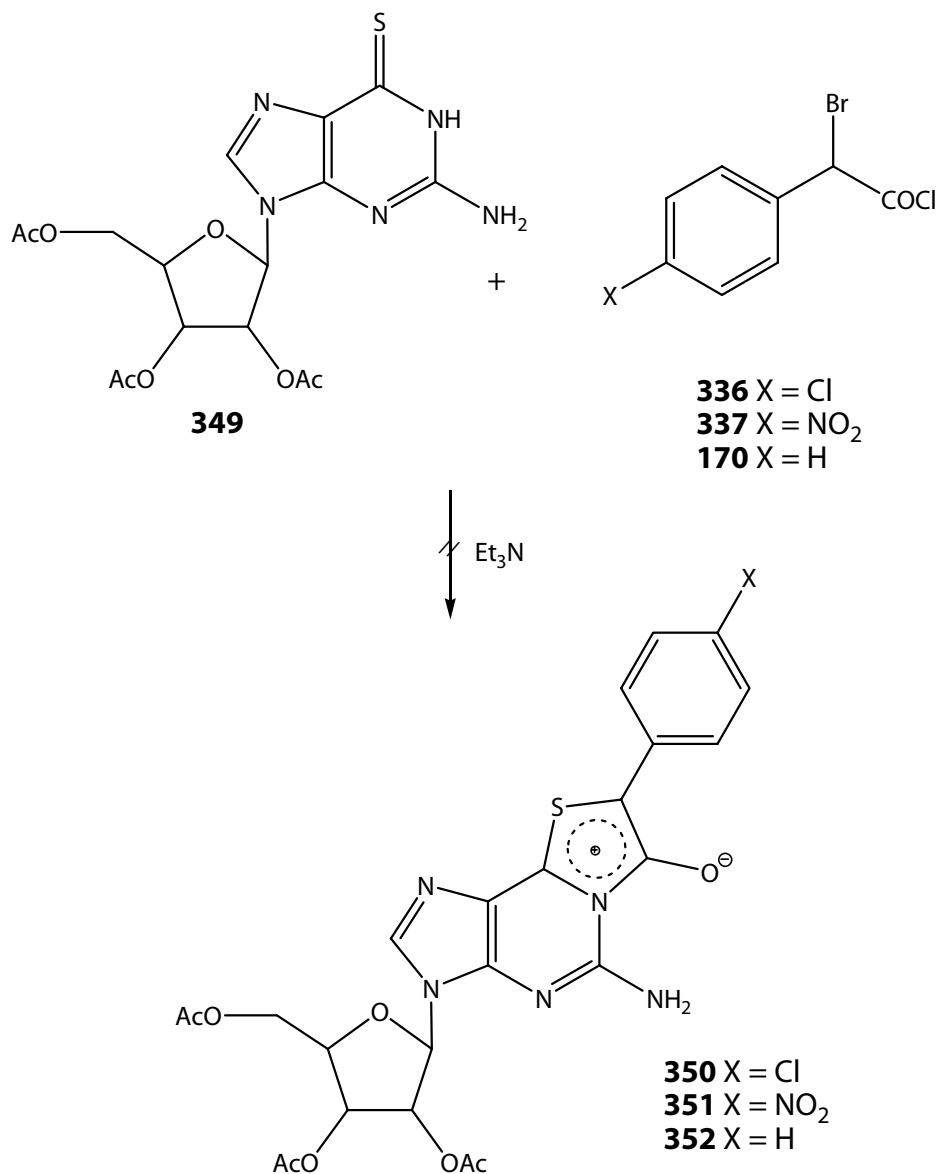
Nach zweistündigen Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Natriumhydrogencarbonat und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und destillativer Entfernung des Lösungsmittels wird das Thioisomünchnon als roter bis dunkelroter hoch viskose Substanz erhalten. Die jeweiligen Produkte sind mit Resten von Dichlormethan verunreinigt. Dies kann weder durch längeres Trocknen im Hochvakuum noch durch nochmaliges Auswaschen entfernt werden.

Nachdem die Darstellung der nucleosidischen Thioisomünchnone erfolgreich war, soll diese Methode auch auf Purinnucleoside übertragen werden. Von den beiden in der Natur vorkommenden Verbindungen eignet sich Guanosin **347** am besten, da es wie die bisher zum Einsatz gekommenen Nucleoside eine Carbonyl-Funktion enthält. Zunächst werden die Glycosidischen Hydroxylgruppen durch Acetyl-Schutzgruppen maskiert^[198]. Die Thionierung erfolgt nach Fox *et al.*^[199] durch Diphosphorpentasulfid (Schema 114).



Schema 114

Die oben beschriebene Darstellungen zu Thioisomünchnon gelingt jedoch mit keinem der Säurechloride (Schema 115).



Schema 115

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird Verbindung **339** mit Ammoniak und Dioxan versetzt^[192]. Anschließendes Refluxieren in 50%iger Essigsäure ergibt einen dunkelroten hoch viskose Substanz. Durch säulenchromatographische Reinigung auf Aluminiumoxid mit dem Laufmittelgemisch THF/Ethylacetat 1:1 können zwei Fraktionen erhalten werden. Keine der beiden enthält das gewünschte Thioisomünchnon. Auch die Behandlung von **341** mit einem Gemisch aus Methanol/Natriummethanolat führt zum Zerfall der mesoionischen Verbindung.

4.6. Fazit und Ausblick

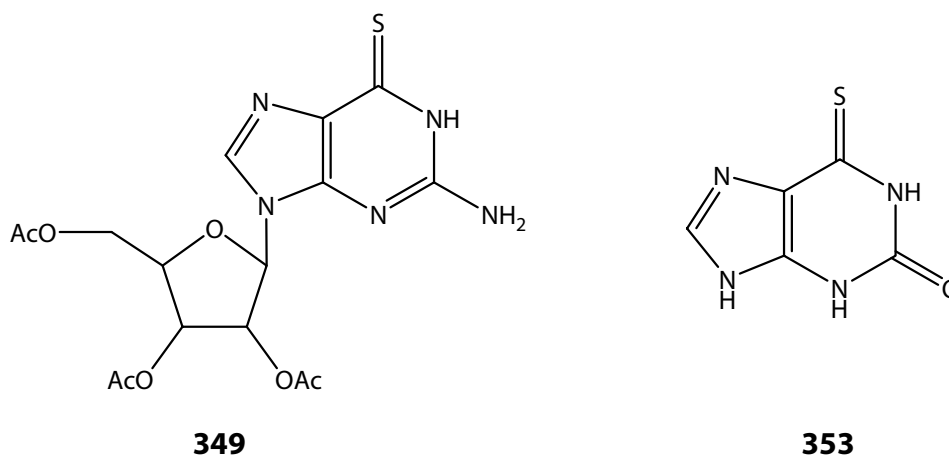
Bei der Darstellung mesoionischer Thioisomünchnone können drei Komponenten variiert werden. Zum einen kann die Zuckerkomponente verändert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Substitution des Heterocyclus. Der Einsatz verschiedener Säurechloride ist die dritte Variationsmöglichkeit.

In dieser Arbeit wurden diese drei Aspekte untersucht. Hierbei zeigt sich, dass die Änderung des Zuckers von Ribose in Desoxyribose keinerlei negativen Einfluss auf die Synthese des Thioisomünchnons hatte. Da die reagierende Thioamid-Gruppe und das Glycon innerhalb des Moleküls deutlich von einander getrennt sind, ist der Einfluss der Ribose bzw. Desoxyribose auf die Bildung des mesoionischen Rings wahrscheinlich gering. Durch die *N*-glycosidische Bindung werden die tautomeren Formen des Uracils (**1a-d**) beschränkt. Untersuchungen des freien Uracils **1** haben jedoch gezeigt, dass die Thioisomünchnonbildung mit 4-Thiouracil bevorzugt abläuft, während mit 2-Thiouracil keine Reaktion beobachtet werden kann^[60]. Um den Einfluss des Zuckers genauer einschätzen zu können, sollte dieser weiter variiert werden. So könnte statt einer Pentose eine Hexose, wie z. B. Glucose oder Mannose, eingesetzt werden.

Ein Hindernis sind die Schutzgruppen. Bis jetzt wurde noch keine Methode gefunden, diese wieder abzuspalten, ohne den mesoionischen Ring dabei zu zerstören. Weder Reaktionen im Sauren (Essigsäure) noch basische Methoden (Ammoniak bzw. Methanol/Natriummethanolat) waren erfolgreich. Eine Schutzgruppe, die bisher noch nicht angewendet wurde, sind die Silylether. Diese können selektiv durch Fluorid-Ionen abgespalten werden, wodurch eine Protonierung des Thiazol-Rings verhindert würde.

Die Variationsmöglichkeiten der 1,2-dielektrophilen α -Bromessigsäure-Derivate ist beschränkt. Zum Einen ist der Phenylring wichtig für die Stabilität des entstehenden Thioisomünchnon. Zum Anderen hängt der Erfolg der Synthese auch vom Substituenten am Phenylring ab, da bis jetzt nur Elektronen-Akzeptoren in Frage kommen. Die Ausweitung des π -Elektronen-Systems durch kondensierte Aromaten oder aromatische Azoverbindungen könnten weiteren Aufschluss über diesen Effekt und den Einfluss auf die Stabilität geben.

Wie sich gezeigt hat, ist auch die Substitution des Uracil-Rings von Bedeutung. Thymidin **303**, das in 5-Position eine Methyl-Gruppe trägt, lässt sich problemlos in die Thioisomünchnone **344**, **345** und **346** überführen, während Guanidin **348** nicht reagiert. Da auch Thioxantin **353** nicht umgesetzt werden kann^[60], liegt der Schluss nahe, dass dies an der Ringkondensation in 5,6-Stellung liegt und nicht an der Amin-Gruppe in 2-Position des Guanidins (Schema 116, Seite 76).

*Schema 116*

Auch hier kann der Einfluss von Elektronen-Donoren und -Akzeptoren auf den Heterocyclus und damit auf die Bildung des mesoionischen Ringes noch weiter untersucht werden.

Nucleoside sind aufgrund ihrer biologischen Aktivität von großem pharmazeutischen Interesse. Daher besteht auch für die nucleosidischen Thioisomünchnone die Möglichkeit, medizinisch wirksam zu sein, was jedoch erst noch getestet werden muss. Wie AZT **84** und Idoxuridin **83** zeigen, wird durch Einführung eines Halogenids die pharmazeutische Wirkung gesteigert. Sollte es gelingen Thioisomünchnone auf Uracil-Basis darzustellen, könnte dies auch hier zu einer Steigerung der Wirksamkeit führen.

Die aufgeführten Möglichkeiten zeigen, dass enorme Synthesepotential der hier vorgestellten Verbindungen. Bisherige Aussagen beruhen auf Vermutungen, die erst noch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden müssen. Weiterhin kann die Zugänglichkeit dieser Verbindungen zu Folgereaktionen wie 1,3-dipolare Cycloaddition untersucht werden. Dies kann zu Synthesen einer Vielzahl neuer Heterocyclen führen.

Experimenteller Teil und Spektroskopischer Teil

5.1 Allgemeines

- IR: Perkin-Elmer FT-IR Paragon 500 (KBr-Preßling), die Bandmaxima sind als Wellenzahl in [cm^{-1}] angegeben.
- UV: Beckmann DU 640, die Wellenlänge in λ ist in [nm] und der $\log \epsilon$ -Wert ist in Klammern angegeben.
- MS: MALDI-TOF, Shimadzu, Kyoto/Japan, [Matrizes: 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) und 9-Nitroanthracen (9-NA)]
- NMR: ^1H -NMR: Bruker WM 300 (300,1 MHz), Bruker WM 400 (400 MHz)
 ^{13}C -NMR: Bruker WM 300 (75,0 MHz), Bruker WM 400 (100 MHz)
 Verschiebungswerte δ , relativ zum externen Standard Tetramethylsilan, sind in ppm angegeben.
- Elementaranalyse: wurden in der Mikroanalytischen Abteilung des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn durchgeführt.

Das in den Produkten stets vorhandene Dichlormethan und Wasser, die auch nach mehrmaliger Reinigung nicht entfernt werden konnten, erforderten eine entsprechende Berücksichtigung bei der Beurteilung der Elementaranalysen.

Aufgrund einer durchschnittlichen Molekülmasse von 500 u und relativ hoher Empfindlichkeit auf Elektronenstoßionisation der untersuchten Verbindungen kam MALDI-TOF als massenspektrometrische Analysenmethode zum Einsatz.

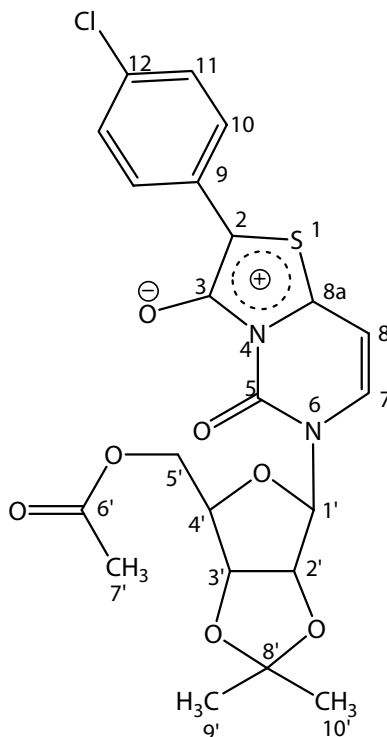
5.2 Synthesen und Analyseergebnisse

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die entsprechende Menge des jeweiligen 4-Thiouracil-Derivat **324**, **326** bzw. **327** wird in einer ausgeheizten Apparatur in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Im Argongegenstrom wird Triethylamin **165** in zweifach molaren Überschuss zugegeben. Zu dem auf 0°C gekühlten Reaktionsgemisch werden jeweils innerhalb einer Stunde äquimolare Mengen in 2 ml abs. Dichlormethan gelöstes α -Bromessigsäurechlorid-Derivat **336**, **337** oder **170** zugetropft. Die Lösung färbt sich rot-violett. Nach vollständiger Zugabe wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Um die entstehenden Ammoniumsalze aus der organischen Phase zu entfernen wird zweimal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend zweimal mit je 10 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es entstehen dunkelrote hochviskose Flüssigkeiten.

Anhydro-2-(*p*-chlorphenyl)-3-hydroxy-6-(5'-*O*-acetyl-2',3'-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-thiazolo[3,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-on-4-ium-hydroxid **338**



338

Ansatz:

1,0g (3,52 mmol) 1-(5'-Acetyl-2',3'-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-thiouracil **324**

0,88g (3,52 mmol) α -Brom(*p*-chlorphenyl)essigsäurechlorid **336**

0,97ml (7,03 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine dunkelrote hochviskose Flüssigkeit.

IR: $\nu = 3444$ ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 1682 ($\text{C}=\text{O}$), 1384 , 1262 ($\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{S}$), 1092 ($\text{C}-\text{Cl}$)

MS: (MALDI-TOF) Da/e (rel. Int.) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$
ber. 515,1 ($\text{M}-\text{Na}^+$, 100 %) gef. 515,9 ($\text{M}-\text{Na}^+$, 100 %) andere Peaks im Spektrum
530,8 ($\text{M}-\text{K}^+$, 35 %), 493,1 (M , 30 %)

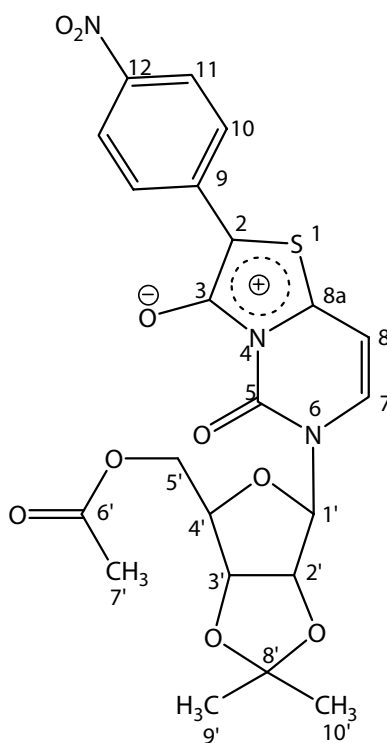
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 1,30$ (s, 3H, H-9'), $1,50$ (s, 3H, H-10'), $2,01$ (s, 3H, H-7'), $4,18$ - $4,23$ (m, 1H, H-4'),
 $4,26$ - $4,30$ (m, 2H, H-5'), $4,73$ (dd, 6,32 Hz, 3,78 Hz, 1H, H-3'), $4,92$ (dd, 6,57 Hz, 2,02 Hz, 1H, H-2'), $5,57$ (d, 2,02 Hz, 1H, H-1'), $5,65$ (d, 7,83 Hz, 1H, H-8), $7,19$ - $7,21$ (m, 1H, H-7), $7,33$ (d, 8,84 Hz, 1H, H-11), $7,44$ (d, 8,84 Hz, 1H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 20,78$ (C-7'), $25,31$ (C-9'), $27,15$ (C-10'), $64,17$ (C-5'), $81,19$ (C-3'), $84,59$ (C-4'),

85,37 (C-2'), 95,06 (C-1'), 102,52 (C-8), 114,65 (C-2), 128,68 (C-9), 129,54 (C-10), 130,99 (C-11), 142,10 (C-7), 149,73 (C-8a), 162,79 (C-5), 170,38 (C-6')

UV: $\lambda_{\max.}$ (log ϵ)
 Chloroform: 280 nm (3,54)
 Methanol: 202 nm (4,33)
 Toluol: 282 nm (3,49)

Anhydro-2-(*p*-nitrophenyl)-3-hydroxy-6-(5'-*O*-acetyl-2',3'-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-thiazolo[3,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-on-4-ium-hydroxid **339**



339

Ansatz:

2,0g (5,86 mmol) 1-(5'-Acetyl-2',3'-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-thiouracil **324**

1,63g (5,86 mmol) α -Brom(*p*-nitrophenyl)essigsäurechlorid **337**

0,86 ml (11,68 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine kirschrote hochviskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2,3g = 77,9 %

IR: ν = 3071 (CH_{arom.}), 2988, 2940 (CH_{aliph.}), 1694 (C=O), 1525 (N=O), 1456 (C=C), 1238, 1158, 1070 (C–O, C–S)

MS: (MALDI-TOF) da/e (rel. Int.) C₂₂H₂₁N₃O₉S

ber. 385,0 (C₁₈H₁₄N₂O₆S, 100%), gef 385,2 (C₁₈H₁₄N₂O₆S, 100%)

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1,29 (s, 3H, H-10'), 1,50 (s, 3H, H-9'), 2,01 (s, 3H, H-7'), 4,18-4,23 (m, 1H, H-4'), 4,26-4,30 (m, 2H, H-5'), 4,73 (dd, 6,44 Hz, 3,92 Hz, 1H, H-3'), 4,94 (dd, 6,44 Hz, 1,89 Hz, H-2'), 5,57 (d, 2,02 Hz, 1H, H-1'), 5,65 (d, 6,82 Hz, 1H, H-8), 6,33 (d, 7,07 Hz, 1H, H-10), 7,20 (d, 2,02 Hz, 1H, H-7), 7,70 (d, 7,07 Hz, 1H, H-11)

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃)

δ = 20,85 (C-7'), 25,21 (C-9'), 27,07 (C-10'), 64,23 (C-5'), 81,22 (C-3'), 84,60 (C-4'), 85,43 (C-2'), 95,12 (C-1'), 102,51 (C-8), 105,07 (C-8'), 114,63 (C-2), 124,40 (C-11), 129,06 (C-10), 130,94 (C-9), 140,81 (C-7), 142,24 (C-12), 145,23 (C-8a), 149,87 (C-3), 163,16 (C-5), 170,42 (C-6')

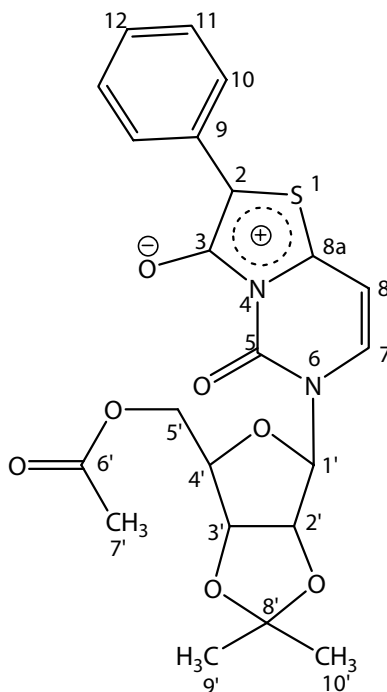
UV: λ_{max}. (log ε)

Chloroform: 280 nm (3,75)

Methanol: 205 nm (4,35)

Toluol: 284 nm (3,51)

Anhydro-3-hydroxy-6-(5'-O-acetyl-2',3'-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-2-phenylthiazolo[3,2-c]pyrimidin-5(6H)-on-4-ium-hydroxid 340



340

Ansatz:

1,5g (4,39 mmol) 1-(5'-Acetyl-2',3'-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-4-thiouracil **324**

1,02g (4,39 mmol) α-Bromphenylessigsäurechlorid **278**

1,22 ml (8,78 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine dunkelrote hochviskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,56g = 77,5 %

IR: $\nu = 2988$ ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1744 (C=O), 1694 (C=N), 1544 (C=C), 1380, 1239, 1158 (C–O, C–S)

MS: (MALDI-TOF) Da/e (rel. Int.) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$
ber. 517,9 (M-Na + HCl, 100%), gef. 518,0 (M-Na + HCl, 100%) weitere Peaks im Spektrum: 458,0 (M, 82%)

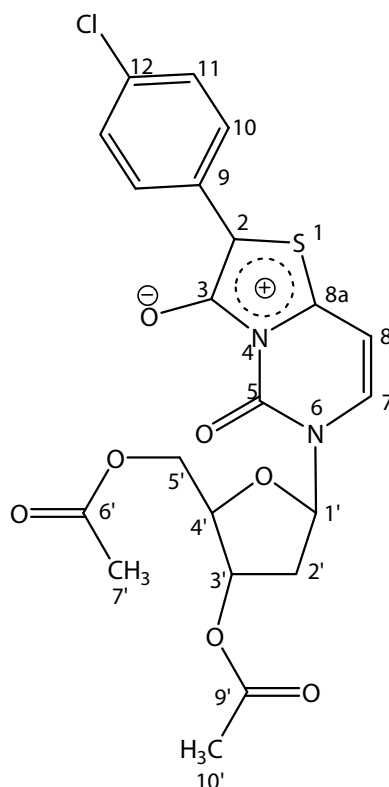
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 1,29$ (s, 3H, H-9'), 1,50 (s, 3H, H-10'), 2,01 (s, 3H, H-7'), 4,18-4,27 (m, 2H, H-5'), 4,75 (dd, 6,44 Hz, 3,92 Hz, H-3'), 4,93 (dd, 6,57 Hz, 2,02 Hz, 1H, H-2'), 5,57 (dd, 7,58 Hz, 2,02 Hz, 1H, H-1'), 6,32 (d, 7,58 Hz, 1H, H-8), 7,05 (d, 7,58 Hz, 1H, H-7), 7,19-7,90 (m, 3H, H-10, H-11, H-12)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 19,78$ (C-7'), 24,23 (C-9'), 26,14 (C-10'), 63,19 (C-5'), 80,21 (C-3'), 83,59 (C-4'), 84,41 (C-2'), 94,10 (C-1'), 101,52 (C-8), 1143,63 (C-2), 127,64 (C-9), 128,07 (C-10), 128,97 (C-11), 135,23 (C-12), 141,18 (C-7), 148,83 (C-8a), 162,00 (C-5), 169,39 (C-6')

UV: $\lambda_{\text{max.}}$ (log ϵ)
Chloroform: 320 nm (3,55)
Methanol: 205 nm (4,23)
Toluol: 283 nm (3,18)

Elementar-
analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \times \text{CH}_2\text{Cl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$
ber.: C 50,84, H 4,45, N 5,16, S 5,90
gef.: C 49,20, H 4,67, N 4,99, S 5,71

Anhydro-2-(*p*-chlorphenyl)-3-hydroxy-6-(3',5'-*O*-diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-thiazolo[3,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-on-4-ium-hydroxid **341**



341

Ansatz:

1,0g (3,05 mmol) 1-(3',5'-*O*-Diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-thiouracil **326**

0,76g (3,05 mmol) α -Brom(*p*-chlorphenyl)essigsäurechlorid **336**

0,84 ml (6,10 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine dunkelrote hochviskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0,81g = 55,4 %

IR: ν = 3462 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 1744 (C=O), 1682 (C=N), 1460 (C=C), 1384, 1234, (C–O, C–S), 1111 (C–Cl)

MS: (MALDI-TOF) Da/e (rel. Int.) $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$
ber. 204,9 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S-K}$, 100 %), gef. 204,4 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S-K}$, 100 %) weitere Peaks im Spektrum: 201,4 (Ribose, 17 %)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3)
 δ = 2,03 (s, 3H, H-9'), 2,04 (s, 3H, H-7'), 2,46 (ddd, 5,65 Hz, 2,07 Hz, 2H, H-2'), 4,17-4,23 (m, 1H, H-4'), 4,27 (dd, 5,56 Hz, 3,86 Hz, 2H, H-5'), 5,13-5,17 (td, 4,43 Hz, 2,26 Hz, 1H, H-3'), 5,70 (d, 8,10 Hz, 1H, H-8), 6,21 (dd, 8,29 Hz, 5,65 Hz, 1H,

H-1'), 7,20-7,25 (m, 1H, H-11), 7,43 (d, 8,29 Hz, 1H, H-7), 7,59-7,65 (m, 1H, H-10)

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃)

δ = 20,85 (C-7'), 20,85 (C-9'), 37,77 (C-2'), 63,79 (C-5'), 74,01 (C-3'), 82,33 (C-4'), 85,34 (C-1'), 102,94 (C-2), 123,76 (C-9), 129,52 (C-10), 130,98 (C-11), 136,11 (C-12), 138,86 (C-7), 149,57 (C-8a), 163,25 (C-5), 170,21 (C-8'), 170,34 (C-6')

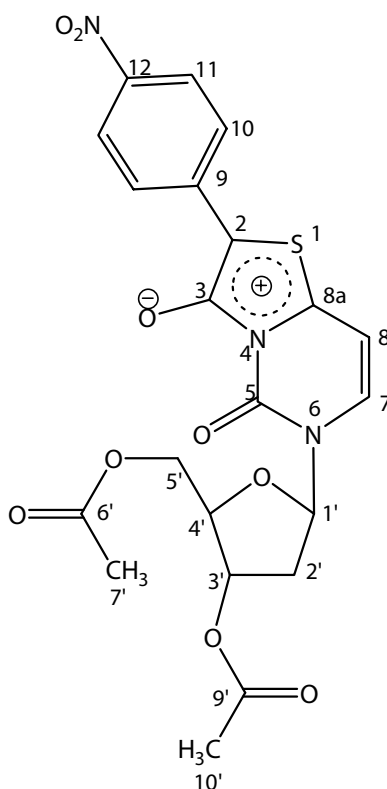
UV: λ_{max.} (log ε)

Chloroform: 258 nm (4,26)

Toluol: 284 nm (3,19)

Elementar-analyse: C₂₁H₁₉ClN₂O₇S x 1/3 CH₂Cl₂ x 1/3 H₂O
ber.: C 49,53, H 3,87, N 5,37, S 6,15
gef.: C 49,93, H 3,99, N 5,46, S 6,25

Anhydro-2-(p-nitrorphenyl)-3-hydroxy-6-(3',5'-O-diacetyl-2'-desoxy-β-D-ribofuranosyl)-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5(6H)-on-4-ium-hydroxid 342



342

Ansatz:

1,0g (3,05 mmol) 1-(3',5'-O-Diacetyl-2'-desoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-thiouracil **326**

0,85g (3,05 mmol) α-Brom(p-nitrophenyl)essigsäurechlorid **337**

0,84 ml (6,10 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine orange-rote hochviskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,3g = 87,2 %

IR: $\nu = 3450$ ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 1655 (C=N), 1524 (N=O), 1459 (C=C), 1384, 1241, 1113 (C–O, C–S)

MS: (MALDI-TOF) Da/e (rel. Int.) $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$
ber. 334,1 ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$, 100 %) gef. 334,7 ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$, 100 %) weitere Peaks im Spektrum: 215,5 (Ribose-N, 90 %), 201,4 (Ribose, 95 %)

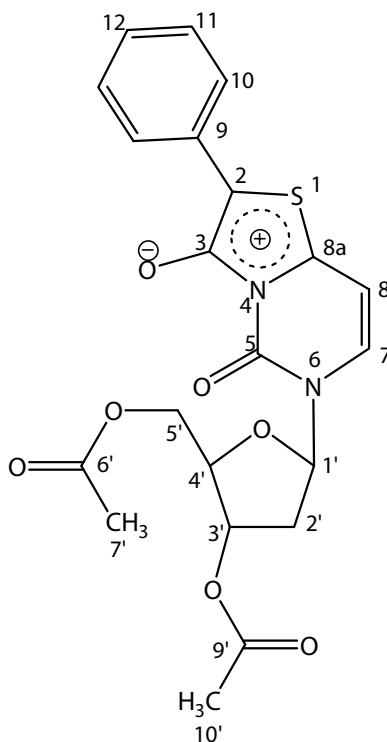
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 2,03$ (s, 3H, H-9'), 2,04 (s, 3H, H-7'), 2,43 (ddd, 5,75 Hz, 2,17 Hz, 2H, H-2'), 4,17- 4,20 (m, 1H, H-4'), 4,25- 4,29 (m, 1H, H-5'), 5,14-5,17 (m, 1H, H-3'), 5,69 (d, 8,10 Hz, 1H, H-8), 6,19 (dd, 8,19 Hz, 5,75 Hz, 1H, H-1'), 7,44 (d, 8,10 Hz, 1-H, H-7), 7,65-7,74 (m, 1H, H-10), 7,91-7,96 (m, 1H, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 20,76$ (C-7'), 20,85 (C-9'), 37,75 (C-2'), 63,79 (C-5'), 74,06 (C-3'), 82,35 (C-4'), 85,37 (C-1'), 102,87 (C-8), 124,29 (C-11), 127,06 (C-10), 131,49 (C-9), 139,01 (C-7), 141,61 (C-12), 145,43 (C-8a), 150,25 (C-3), 163,25 (C-5), 170,22 (C-6'), 170,35 (C-8')

UV: $\lambda_{\text{max.}}$ (log ϵ)
Chloroform: 262 nm (4,39)
Methanol: 206 nm (4,42)
Toluol: 284 nm (3,24)

Elementar-analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9\text{S} \times \frac{1}{3} \text{CH}_2\text{Cl}_2 \times \frac{1}{3} \text{H}_2\text{O}$
ber.: C 48,55, H 3,79, N 7,90, S 6,03
gef.: C 48,92, H 3,91, N 8,02, S 6,12

Anhydro-3-hydroxy-6-(3',5'-O-diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-2-phenylthiazolo[3,2-c]pyrimidin-5(6H)-on-4-ium-hydroxid **343**



343

Ansatz:

1,0g (3,05 mmol) 1-(3',5'-O-Diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-thiouracil **326**

0,71g (3,05 mmol) α -Bromphenylethylsäurechlorid **278**

0,84 ml (6,10 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine dunkelrote hochviskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0,72g = 53,1 %

IR: ν = 3460 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 1682 (C=N), 1454 (C=C), 1383, 1235, 1057 (C–O, C–S)

MS: (MALDI-TOF) da/e (rel. Int.) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$
ber. 326,1 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$, 100%), gef. 326,2 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$, 100%) weitere Peaks
im Spektrum: 325,2 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 85%)

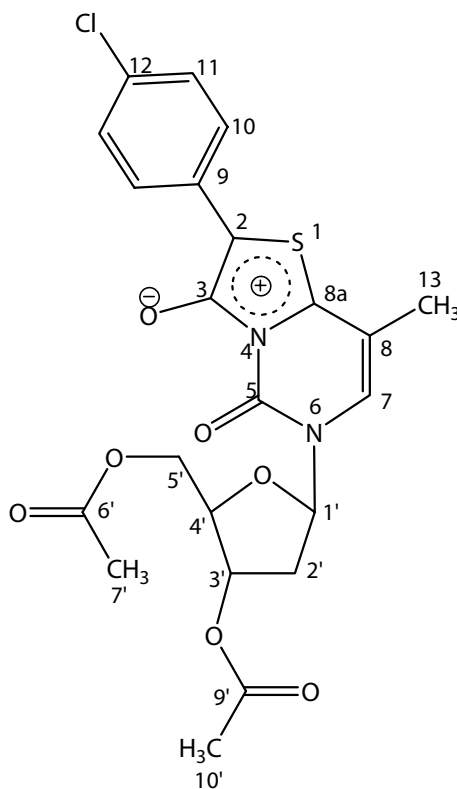
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3)
 δ = 2,04 (s, 3H, H-9'), 2,05 (s, 3H, H-7'), 2,44 (ddd, 5,81 Hz, 2,02 Hz, 2H, H-2'),
4,19-4,23 (m, 1H, H-4'), 4,26-4,32 (m, 2H, H-5'), 5,13-5,16 (m, 1H, H-3'), 5,72 (d,
8,08 Hz, 1H, H-8), 6,21 (dd, 8,34 Hz, 5,81 Hz, 1H, H-1'), 7,21-7,26 (m, 1H, H-11),
7,38-7,44 (m, 1H, H-12), 7,95-7,97 (m, 1H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 20,85$ (C-7'), 20,91 (C-9'), 37,86 (C-2'), 63,84 (C-5'), 74,03 (C-3'), 82,39 (C-4'), 85,35 (C-1'), 102,98 (C-8), 127,78 (C-9), 128,52 (C-10), 129,07 (C-11), 130,54 (C-12), 138,88 (C-7), 147,58 (C-8a), 150,20 (C-3), 163,02 (C-5), 170,22 (C-6'), 170,38 (C-8')

UV: λ_{max} . (log ϵ)
 Chloroform: 260 nm (4,16)
 Methanol: 205 nm (4,23)
 Toluol: 284 nm (3,19)

Elementar-analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \times 1,5 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$
 ber.: C 49,91, H 4,19, N 5,29, S 6,06
 gef.: C 49,35, H 4,27, N 5,23, S 5,99

Anhydro-2-(*p*-chlorphenyl)-3-hydroxy-6-(3',5'-*O*-diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-8-methylthiazolo[3,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-on-4-ium-hydroxid 344



344

Ansatz:

1,0g (2,92 mmol) 1-(3',5'-*O*-Diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-methyl-4-thiouracil **327**
 0,73g (2,92 mmol) α -Brom(*p*-chlorphenyl)essigsäurechlorid **336**
 0,81 ml (5,84 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine dunkelrote hochviskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,35g = 93,8 %

IR: $\nu = 2955$ ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1744 (C=O), 1707, 1490 (C=N), 1443 (C=C), 1368, 1234 (C–O, C–S)

MS: (MALDI-TOF) Da/e (rel. Int.) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$
ber. 204,9 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S-K}$, 100 %) gef. 204,4 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S-K}$, 100 %) weitere Peaks im Spektrum: 514,7 (M-Na, 36 %), 201,4 (Ribose, 17 %)

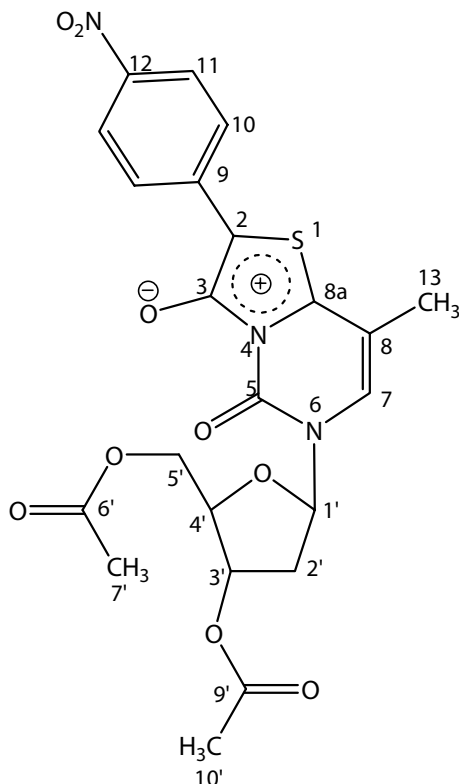
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 1,85$ (s, 3H, H-13), 2,02 (s, 3H, H-9'), 2,03 (s, 3H, H-7'), 2,37 (ddd, 5,70 Hz, 2,07 Hz, 2H, H-2'), 4,14-4,17 (m, 1H, H-4'), 4,26-4,28 (m, 2H, H-5'), 5,11 (dt, 4,43 Hz, 2,07 Hz, 1H, H-3'), 6,06 (dd, 7,91 Hz, 5,65 Hz, 1H, H-7), 6,22 (dd, 8,48 Hz, 5,65 Hz, 1H, H-1'), 7,17-7,33 (m, 2H, H-10, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 12,64$ (C-13), 20,78 (C-7'), 20,86 (C-9'), 37,55 (C-2'), 63,84 (C-5'), 74,10 (C-3'), 82,16 (C-4'), 84,87 (C-1'), 111,49 (C-2), 123,98 (C-8), 128,98 (C-9), 129,07 (C-10), 130,98 (C-11), 134,49 (C-7), 136,73 (C-12), 149,06 (C-8a), 150,05 (C-3), 163,02 (C-5), 170,13 (C-6'), 170,35 (C-8')

UV: $\lambda_{\text{max.}}$ (log ϵ)
Chloroform: 264 nm (4,05)
Methanol: 205 nm (4,39)
Toluol: 281 nm (3,31)

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} \times 0,5 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$
ber.: C 50,48, H 4,14, N 5,23, S 5,99
gef.: C 49,64, H 4,26, N 5,15, S 5,89

Anhydro-2-(*p*-nitrophenyl)-3-hydroxy-6-(3',5'-*O*-diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-8-methylthiazolo[3,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-on-4-ium-hydroxid **345**



345

Ansatz:

2,0g (5,84 mmol) 1-(3',5'-*O*-Diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-methyl-4-thiouracil **327**

1,63g (5,84 mmol) α -Brom(*p*-nitrophenyl)essigsäurechlorid **337**

0,86ml (11,68 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine rote hochviskose Flüssigkeit.

IR: ν = 3074 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 2889 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1745 (C=O), 1694 (C=N), 1525 (N=O), 1468 (C=C), 1325 (N=O), 1233, 1103, 1059 (C–O, C–S)

MS: (MALDI-TOF) Da/e (rel. Int.) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$
ber. 385,0 ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}_2$, 100 %) gef. 384,6 ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}_2$, 100 %)
weitere Peaks im Spektrum: 549,8 (M- Na_2 , 12 %), 348,4 (Aglycon- Na_2 , 36 %)

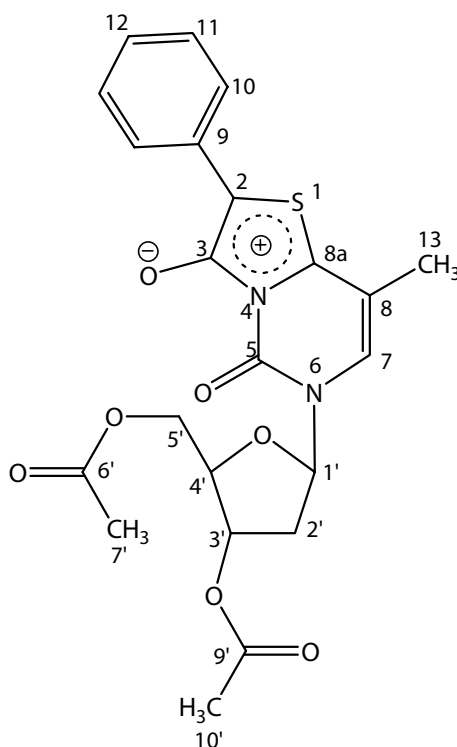
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3)
 δ = 1,86 (s, 3H, H-13), 2,04 (s, 3H, H-9'), 2,06 (s, 3H, H-7'), 2,40 (ddd, 5,75 Hz, 2,07 Hz, 2H, H-2'), 4,16-4,19 (m, 1H, H-4'), 4,24-4,34 (m, 2H, H-5'), 5,15 (dt, 4,43 Hz, 2,26 Hz, 1H, H-3'), 6,24 (dd, 8,48 Hz, 5,65 Hz, 1H, H-1'), 7,21 (m, 1H, C-10), 7,34-7,35 (m, 1H, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 12,62$ (C-13), 20,78 (C-7'), 20,86 (C-9'), 37,55 (C-2'), 63,85 (C-5'), 74,10 (C-3'), 82,16 (C-4'), 84,91 (C-1'), 110,55 (C-2), 111,51 (C-8), 124,37 (C-11), 130,93 (C-10), 134,64 (C-9), 148,75 (C-12), 149,50 (C-8a), 150,35 (C-3), 163,74 (C-5), 170,17 (C-6'), 170,39 (C-9')

UV: λ_{max} (log ϵ)
 Chloroform: 264 nm (4,13)
 Methanol: 206 nm (4,30)
 Toluol: 282 nm (3,31)

Elementar-analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9\text{S} \times 0,5 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$
 ber.: C 49,50, H 4,06, N 7,70, S 5,87
 gef.: C 48,70, H 4,18, N 7,57, S 5,78

Anhydro-6-(3',5'-O-diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-3-hydroxy-8-methyl-2-phenylthiazolo[3,2-c]pyrimidin-5(6H)-on-4-ium-hydroxid 346



346

Ansatz:

1,5g (4,38 mmol) 1-(3',5'-O-Diacetyl-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-methyl-4-thiouracil **327**
 1,02g (4,38 mmol) α -Bromphenylessigsäurechlorid **278**
 1,21 ml (8,76 mmol) Triethylamin **165**

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben.

Es entsteht eine dunkelrote hochviskose Flüssigkeit.

- IR:** $\nu = 2962$ ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1745 (C=O), 1708 (C=N), 1448 (C=C), 1233 (C-O , C-S)
- MS:** (MALDI-TOF) Da/e (rel. Int.) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$
ber. 495,0 (M + HCl, 100%), gef. 495,6 (M + HCl, 100%) weitere Peaks im Spektrum: 482,5 (M-Na, 59 %)
- $^1\text{H-NMR}$:** (400 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 2,01$ (s, 3H, H-13), $2,04$ (s, 3H, H-9'), $2,06$ (s, 3H, H-7'), $2,40$ (ddd, 5,81 Hz, 2,02 Hz, 2H, H-H-2'), $4,16$ - $4,19$ (m, 1H, H-4'), $4,28$ - $4,33$ (m, 2H, H-5'), $5,14$ - $5,16$ (m, 1H, H-3'), $6,11$ (dd, 7,83 Hz, 5,56 Hz, H-7), $6,25$ (dd, 8,34 Hz, 5,56 Hz, 1H, H-1'), $7,20$ - $7,57$ (m, 3H, H-10, H-11, H-12)
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (100 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 11,65$ (C-13), $19,79$ (C-7'), $19,87$ (C-9'), $36,54$ (C-2'), $62,85$ (C-5'), $73,11$ (C-3'), $81,15$ (C-4'), $83,87$ (C-1'), $110,52$ (C-2), $127,61$ (C-9), $128,94$ (C-10), $129,52$ (C-11), $133,51$ (C-12), $137,01$ (C-7), $149,17$ (C-8a), $152,19$ (C-3), $161,06$ (C-5), $169,14$ (C-6'), $169,37$ (C-8')
- UV:** $\lambda_{\text{max.}}$ (log ϵ)
Chloroform: 264 nm (4,13)
Methanol: 205 nm (4,30)
Toluol: 284 nm (3,56)
- Elementaranalyse:** $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \times \text{CH}_2\text{Cl}_2 \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$
ber.: C 50,84, H 4,45, N 5,16, S 5,90
gef.: C 50,01, H 4,56, N 5,07, S 5,80

Literaturverzeichnis

- [1] A. Ascoli, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1900**, 31, 161.
- [2] T. B. Osborne, I. F. Harris, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1902**, 36, 85.
- [3] A. Kossel, H. Steudel, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1902**, 37, 246.
- [4] R. Behrend, *Justus Liebigs Ann. Chemie* **1885**, 229, 1.
- [5] A. Kossel, A. Neumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2753.
- [6] A. Kossel, A. Neumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 26, 2215.
- [7] E. Fischer, G. Roeder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 3751.
- [8] G. S. Parry, *Acta Cryst.* **1954**, 7, 313.
- [9] R. F. Stewart, L. H. Jensen, *Acta Crystallogr.* **1967**, 23, 1102.
- [10] C. L. Angell, *J. Chem. Soc.* **1961**, 504.
- [11] R. C. Lord, J. G. J. Thomas, *Spectrochim. Acta, Part A* **1967**, 23A, 2551.
- [12] W. Qin, D. Zhao, C. Guo, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 184, 378.
- [13] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Hirzel Verlag, Stuttgart, **1998**.
- [14] D. Davidson, O. Baudisch, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 48, 2379.
- [15] S. W. Fox, K. Harada, *Science* **1961**, 133, 1923.
- [16] K. Takemoto, Y. Yamamoto, *Synthesis* **1971**, 154.
- [17] R. Behrend, F. C. Meyer, Y. Buchholz, *Liebigs Ann. Chem.* **1901**, 314, 200.
- [18] R. Behrend, P. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.* **1903**, 329, 341.
- [19] H. Wamhoff, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 3377.
- [20] H. Wamhoff, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 299.
- [21] H. Wamhoff, W. Wambach, S. Herrmann, M. Jansen, B. Brühne, *J. prakt. Chem.* **1994**, 336, 129.
- [22] H. Wamhoff, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, 55, 129.
- [23] J. L. Bernier, J. P. Henichart, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 717.
- [24] S. Senda, K. Hirota, G. Yang, M. Shiahashi, *Yakugaku Zasshi* **1971**, 91, 1372 [C. A. **1969**, 70, 115106b].
- [25] T. Kunieda, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7751.
- [26] T. Kunieda, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3478.
- [27] H. Wamhoff, E. B. Walsh, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4401.
- [28] H. Wamhoff, E. B. Walsh, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1673.
- [29] P. Karlson, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 10 ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1977**.
- [30] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim/Wien/Zürich, **1990**.
- [31] D. J. Brown in A. J. Boulton und A. McKillop (Hrsg.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon Press, New York, **1984**, 57.
- [32] K. Undheim, T. Bennecke in A. J. Boulton (Hrsg.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol 6 Pergamon Press, New York, **1996**, 93.
- [33] H. Lüllmann, K. Mohr, *Taschenatlas der Pharmakologie*, 4 Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2001**.

- [34] H. Schott, P. S. Ludwig, F. Gansauge, S. Gansauge, R. A. Schwender, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 413.
- [35] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, 30, 2220.
- [36] H. Kunz, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 355, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 336.
- [37] F. Miescher, O. Schmiedeberg, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., Naunyn-Schmiedeberg's* **1896**, 37, 100.
- [38] J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737.
- [39] J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* **1953**, 171, 964.
- [40] E. Fischer, B. Helferich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 210.
- [41] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 1377.
- [42] P. A. Levene, H. Sobotka, *J. Biol. Chem.* **1925**, 65, 469.
- [43] G. E. Hilbert, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 4489.
- [44] G. E. Hilbert, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 60.
- [45] J. J. Fox, N. Young, J. Dovall, G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2117.
- [46] J. J. Fox, I. Wempen, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1959**, 14, 283.
- [47] N. W. Bristow, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2306.
- [48] G. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1834.
- [49] R. K. Ralph, G. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1877.
- [50] H. Vorbrüggen, B. Bennua, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1279.
- [51] D. M. Brown, D. P. Parihar, C. B. Reese, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1958**, 3035.
- [52] M. J. Robins, J. S. Wilson, F. Hanske, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4059.
- [53] D. W. Visser, I. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1926.
- [54] J. J. Fox, I. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3256.
- [55] R. K. Ness, H. W. Diehl, J. H. G. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 763.
- [56] H. M. Kissman, C. Pidacks, B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 18.
- [57] N. Ouwerkerk, M. Steenweg, M. d. Ruijter, J. Brower, J. H. v. Boom, J. Lugtenburg, J. Raap, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1480.
- [58] C. Piantadosi, C. J. M. Jr., S. L. Morris-Natschke, K. L. Meyer, F. Gumus, J. R. Surles, K. S. Ishaq, L. S. Kucera, N. Iyer, C. A. Wallen, S. Piantadosi, E. J. Modest, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1408.
- [59] M. H. Osterhout, W. R. Nadler, A. Padwa, *Synthesis* **1994**, 123.
- [60] C. Höhmann, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität (Bonn), **1999**.
- [61] C. Reitz, Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität (Bonn), **2000**.
- [62] E. Fischer, E. Besthorn, *Annalen* **1882**, 212, 316.
- [63] M. Busch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 2635.
- [64] A. Schönberg, *J. Org. Chem.* **1938**, 824.
- [65] J. C. Earl, A. W. Mackney, *J. Chem. Soc.* **1935**, 899.
- [66] W. Baker, W. D. Ollis, *Quart. Rev.* **1957**, 11, 15.
- [67] C. A. Ramsden in P. G. Sammes (Hrsg.), *Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4*, Pergamon Press, Oxford, **1979**, 1171.
- [68] M. Ohta, H. Kato in J. P. Snyder (Hrsg.), *Nonbenzoid Aromatics, Vol. 1*, Academic Press, New York, **1969**, 117.
- [69] W. D. Ollis, C. A. Ramsden, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, 19, 1.

- [70] W. Baker, *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 75.
- [71] M. A. Simpson, *J. Org. Chem.* **1946**, 95.
- [72] K. T. Potts, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 2*, Wiley Interscience, New York, **1984**.
- [73] C. G. Newton, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2965.
- [74] M. J. S. Dewar, *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*, Hill, New York, **1969**.
- [75] A. L. Fridman, E. G. Yufareva, N. A. Kolobov, *Khim. Get. Soedin.* **1979**, 1425 [C. A. **1979**, 91, 1236984].
- [76] H. J. Tien, M. Y. Yeh, S. T. Lin, M. Ohta, *Hua Hsueh* **1978**, 7 [C. A. **1980**, 92, 94316].
- [77] H. Gotthardt, F. Reiter, *Annalen* **1979**, 63.
- [78] P. N. Preston, K. Turnbull, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1977**, 1229.
- [79] H. J. Tien, T. Nonaka, T. Sekine, *Chem. Letters* **1979**, 283.
- [80] C. V. Greco, J. R. Metha, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 1059.
- [81] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, F. C. Schäfer, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 185, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 136.
- [82] F. M. Hershenson, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1260.
- [83] M. T. Pizzorno, S. M. Albonico, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 731.
- [84] K. T. Potts, S. Yao, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 977.
- [85] H. Alper, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4245.
- [86] M. Hamaguchi, T. Ibata, *Chem. Lett.* **1975**, 499.
- [87] T. Ibata, M. Hamaguchi, H. Kiyohara, *Chem. Lett.* **1975**, 21.
- [88] A. Padwa, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 22.
- [89] A. Padwa, D. C. Dean, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 593.
- [90] A. Padwa, S. Hornbuckle, *Chem. Rev.* **1991**, 91.
- [91] A. Padwa, K. E. Krumpe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5385.
- [92] M. E. Maier, K. Evertz, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1677.
- [93] M. E. Maier, B. Schöffling, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1081.
- [94] A. Padwa, D. L. Hertzog, R. L. Chinn, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4077.
- [95] M. P. Doyle, R. J. Pieters, J. Tauton, H. Q. Pho, A. Padwa, D. L. Hertzog, L. Precedo, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 820.
- [96] D. L. Hertzog, D. J. Austin, W. R. Nadler, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4731.
- [97] W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1542.
- [98] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.
- [99] R. Huisgen, E. Funke, F. C. Schäfer, R. Knorr, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 320, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 367.
- [100] E. Funke, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1971**, 104, 3222.
- [101] K. Inouye, S. Sato, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1970**, 43, 1911 [C. A. **1970**, 73, 56008h].
- [102] A. Schönberg, E. Frese, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4063.
- [103] A. Schönberg, E. Frese, *Chem. Ber.* **1970**, 10003, 3885.
- [104] R. S. Ramakrishna, H. M. H. Irving, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1356.

- [105] R. Huisgen, *Festschrift zur Zehnjahresfeier des Fonds der Chemischen Industrie*, Düsseldorf **1960**, 73.
- [106] R. Huisgen, *Century Lecture*, London, **1960**, Proc. Chem. Soc. **1961**, 357.
- [107] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 329, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 321.
- [108] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem* **1925**, *443*, 242.
- [109] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem* **1926**, *450*, 237.
- [110] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102.
- [111] J. Guarescchi, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 160.
- [112] R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1*, Wiley-Interscience, New York, **1984**.
- [113] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633.
- [114] I. Ugi, K. Rosendahl, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233.
- [115] H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 877, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 819.
- [116] G. Binsch, R. Huisgen, H. König, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2893.
- [117] K. T. Potts, S. Husain, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3451.
- [118] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, F. C. Schäfer, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2611.
- [119] E. Koenigs, H. Geisler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 2076.
- [120] A. E. Tschitschibabin, N. N. Woroshtzow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 364.
- [121] W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole, *J. Chem. Soc.* **1949**, 307.
- [122] G. F. Duffin, J. D. Kendall, *J. Chem. Soc.* **1951**, 734.
- [123] G. F. Duffin, J. D. Kendall, *J. Chem. Soc.* **1956**, 361.
- [124] K. T. Potts, E. Houghhton, U. P. Singh, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3627.
- [125] K. T. Potts, S. J. Chen, J. Kane, J. L. Marshall, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1633.
- [126] K. T. Potts, P. Murphy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1348.
- [127] K. E. Zimmermann, R. A. Bunce, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3377.
- [128] A. Padwa, F. R. Kindler, W. R. Nadler, L. Zhi, *Heterocycles* **1993**, *35*, 367.
- [129] M. Baudy, A. Robert, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 23.
- [130] M. Baudy, A. Robert, A. Foucaud, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3732.
- [131] T. Takido, K. Itabashi, *Synthesis* **1985**, 430.
- [132] H. Gotthardt, C. M. Weissshuhn, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3178.
- [133] H. Gotthardt, W. Pflaumbaum, *Chem. Ber.* **1986**, *120*, 1017.
- [134] K. T. Potts, J. Baum, E. Houghton, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3631.
- [135] D. L. Hertzog, W. R. Nadler, Z. J. Zhang, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5877.
- [136] T. Sheradsky, N. Itzhak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1987**, 1979.
- [137] T. Sheradsky, N. Itzhak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1992**, 2389.
- [138] M. Avalos, R. Babiano, A. Cabanillas, P. Cintas, M. J. Dianez, M. D. Estrada, J. L. Jimenez, A. Lopez-Castro, J. C. Palacios, S. P. Garrido, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2213.
- [139] M. Avalos, R. Babiano, A. Cabanillas, P. Cintas, F. J. Higes, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3738.
- [140] H. Kato, T. Kobayashi, M. Ciobanu, H. Iga, A. Akutsu, A. Kakehi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1011.

- [141] W. Friedrichsen, W.-D. Schröer, I. Schwarz, A. Böttcher, *Z. Naturforsch.* **1981**, 36b, 609.
- [142] T. Sheradsky, D. Zbaida, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1639.
- [143] K. T. Potts, M. O. Dery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 561.
- [144] K. T. Potts, M. O. Dery, W. A. Juzukonis, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1077.
- [145] A. Padwa, Z. J. Zhang, *Heterocycles* **1994**, 37, 441.
- [146] K. Undheim, P. O. Tveita, *Acta Chemica Scandinavia* **1971**, 25, 5.
- [147] H. Kato, K. Tanaka, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1966**, 39, 1248 [C. A. **1966**, 65, 13681a].
- [148] W. A. A. Ischenko, A. D. Kachkovskii, N. N. Romanov, K. V. Fedotov, *Ukr. Khim. Zh.* **1985**, 51, 987 [C. A. **1986**, 104, 98492a].
- [149] A. D. Kachkovskii, K. V. Fedotov, N. N. Romanov, A. I. Tolmachev, *Khim. Get. Soedin.* **1984**, 769 [C. A. **1984**, 101, 130071p].
- [150] P. B. Talukdar, S. K. Sengupta, A. K. Datta, T. K. Roy, *Indian J. Chem. Sect. B* **1977**, 15B [C. A. **1977**, 87, 84933p].
- [151] K. T. Potts, K. G. Bordeaux, W. R. Kuehnling, R. L. Salsbury, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1666.
- [152] K. T. Potts, K. G. Boreaux, W. R. Kuehnling, R. L. Salsbury, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1677.
- [153] A. Padwa, S. R. Haring, D. L. Hertzog, W. R. Nadler, *Synthesis* **1994**, 993.
- [154] K. T. Potts, D. R. Choudhury, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2700.
- [155] J. O. Gardner, C. C. Beard, D. M. Rotstein, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1136.
- [156] L. J. Mathias, D. R. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5817.
- [157] D. R. Moore, L. J. Mathias, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1599.
- [158] H. Wamhoff, C. Höhmann, P. Sohár, *Org. Lett.* **2000**, 2, 581.
- [159] K. Mizuno, M. Tsujino, M. Takada, M. Hayashi, K. Atsumi, K. Asano, T. Matsuda, *J. Antibiotics* **1974**, 27, 775.
- [160] M. Yokoyama, T. Ikuma, N. Obara, H. Togo, *J. Chem. Soc Perkin Trans I* **1990**, 3243.
- [161] K. Mizuno, S. Yaginuma, M. Hayashi, M. Takada, N. Muto, *Hakko Kogaku Zasshi* **1975**, 53, 609 [C. A. **1975**, 83, 191293].
- [162] M. Hayashi, T. Hirano, M. Yaso, K. Mizuno, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 245.
- [163] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2192, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2056.
- [164] T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl. ed., Wiley, New York, **1991**.
- [165] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Ed., Thieme, Stuttgart, **1994**, 1589.
- [166] H. Kunz, H. Waldmann in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 6, (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, 631.
- [167] A. Hampton, J. C. Fratantoni, P. M. Carroll, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5481.
- [168] D. R. Williams, S.-Y. Sit, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2949.
- [169] P. Lavalley, R. Ruel, L. Grenier, M. Bissonette, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 679.
- [170] A. I. Meyers, P. J. Lawson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4883.
- [171] S. J. Angyal, R. J. Beveridge, *Carbohydr. Res.* **1978**, 65, 229.
- [172] P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewicz, C.-L. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4178.

- [173] B. Kaskar, G. L. Heise, R. S. Michalak, B. R. Visfnuvajjala, *Synthesis* **1990**, 1031.
- [174] P. A. Levene, R. S. Tipson, *J. Biol. Chem.* **1934**, *106*, 113.
- [175] P. A. Levene, R. S. Tipson, *J. Biol. Chem.* **1934**, *104*, 385.
- [176] A. R. Fresht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5432.
- [177] A. R. Fresht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5442.
- [178] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 95.
- [179] S. Hanessian, A. P. A. Staub, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3555.
- [180] F. Effenberger, W. Brodt, J. Zinzuk, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3011.
- [181] G. Höfle, M. Tominaga, T. Takigawa, M. Matsui, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 64, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 62.
- [182] D. M. Brown, A. Todd, S. Varadarajan, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2388.
- [183] S. J. Danishefsky, S. L. DeNinno, S.-H. Chen, L. Boisvert, M. Barbachyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5810.
- [184] J. P. Horowitz, J. Chua, M. A. D. Roope, M. Noel, I. L. Klundt, *J. Org. Chem.* **1966**, *28*, 205.
- [185] T. Komori, Y. Sanechika, Y. Ito, J. Matsuo, T. Nohara, T. Kawasaki, H.-R. Schulten, *Liebigs Ann.* **1980**, *5*, 653.
- [186] S. Scheibye, B. S. Pedersen, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229.
- [187] J. J. Fox, D. V. Praag, I. Wempen, I. L. Doerr, L. Cheong, J. E. Knoll, M. L. Eidnoff, A. Bendich, G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 178.
- [188] R. A. Cherkasov, G. A. Kutyerv, A. N. Pudovik, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2567.
- [189] S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Hasegawa, M. Skoda, K. Harada, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6753.
- [190] M. P. Foloppe, S. Rault, M. Robba, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2803.
- [191] K. Kaneko, H. Katayama, T. Wakayashi, T. Kumonaka, *Synthesis* **1988**, 152.
- [192] K.-H. Scheit, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1141.
- [193] I. Wempen, R. Duschinsky, L. Kaplan, J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4755.
- [194] R. S. Coleman, E. A. Kesicki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11636.
- [195] B. Wladislaw, A. Gorla, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5747.
- [196] H. Gotthardt, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 740.
- [197] J. F. R. Kindler, M. A. Jarosinski, W. K. Anderson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6475.
- [198] M. J. Robbins, B. Uznanski, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2601.
- [199] J. J. Fox, I. Wempen, A. Hampton, I. L. Doerr, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1669.

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	Aquired immunodeficiency-syndrom
AIBN	2,2'-Azo-bis-(isobuttersäurenitril)
aliphät.	aliphätisch
Ar	Aryl
arom.	aromatisch
ATP	Adenosintriphosphat
AZT	3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin
ber.	berechnet
Bn	Benzyl (CH₂Ph)
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl (COPh)
d. h.	das heißt
DMAD	Dimethylacetyldicarbonsäure
DMAP	Dimethylaminopyridin
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonucleinsäure)
Et	Ethyl
et al.	et alita
gef.	gefunden
Glu	Glucose
HIV	Humane Immunschwäche-Virus
HMDS	Hexamethyldisilan
Hrsg.	Herausgeber
h••	Energie [J] / [cal] / [eV] (96,49 kJ/mol = 23,068 kcal/mol = 1 eV)
i-Pr	Isopropoyl
IR	Infra-Rot
M ⁺	Molekülion

MALDI	Matrix-unterstützte Laserdesorption (M atrix- A ssisted L aser D esorption)
Me	M ethyl
MHz	M egahertz
MS	M assenspektrum
NAD ⁺	N icotinamiddinucleotid
NADH	N icotinamiddinucleotid h ydrid
NADP ⁺	N icotinamiddinucleotid p hosphat
NMR	Kermagnetische Resonanz (n uclear m agnetic resonance)
Ph	P henyl
Piv	P ivaloyl
PPA	P olyphosphoric acid (Polyphosphorsäure)
ppm	p arts p er m illion
Py	P yridin
rel. Int.	r elative I ntensität
R _f	R etentionsfaktor (DC)
RNA	R ibonucleic acid (Ribonucleinsäure)
s. o.	siehe o ben
t-Bu	t ertiär- B utyl
THF	T etrahydrofuran
TOF	Massenbestimmung durch Flugzeitanalyse (t ime o f f light)
Trityl/Tr	T riphenylmethyl
Ts	T osyl
UV	U ltraviolett
vgl.	v ergleiche
W	W att
z. B.	zum B eispiel
δ	Chemische Verschiebung in ppm bezogen auf TMS = 0 ppm
ε	Extinktionskoeffizient
λ	Wellenlänge
ν	Frequenz [Hz]