

## 5 Zusammenfassung

Ausgehend von D-Pentosen wurden die Benzyl-1,4-dithio-L-pentofuranoside **179**, **270**<sup>[270]</sup> und **280** nach Dyson, Coe und Walker dargestellt. Dabei erwies sich die Ringschlußreaktion der offenkettigen D-Pentosedibenzylidithioacetale **35**, **263** und **268** zu den Benzyl-1,4-dithio-L-pentofuranosiden **179**, **270** und **280** als die Schlüsselreaktion, die stark von den Reaktionsbedingungen abhängig war. Die besten Ergebnisse mit Ausbeuten von 82–94% wurden bei Verwendung von Tetrabutylammoniumiodid, Bariumcarbonat und Pyridin erzielt. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen, insbesondere die beobachteten NOE, zeigten zweifelsfrei die L-Konfiguration der Produkte. Die Umsetzung von **179**, **270** und **280** mit Quecksilber(II)-acetat führte zu den 1-*O*-Acetyl-4-thio-L-pentofuranosen  $\alpha$ -**180**, **271**<sup>[270]</sup> und **281** mit Ausbeuten von 64–76%.

Das Furanosid **179** erwies sich als geeigneter Glycosyl-Donor für die Darstellung Benzylgeschützter 2'-Desoxy-4'-thiopyrimidin-Nucleoside durch Kupplung mit silylierten Pyrimidin-Basen in Gegenwart von NIS. Die Darstellung der benzylierten Purine gelang durch Kupplung von  $\alpha$ -**180** mit geeigneten Purin-Basen nach der Triflat-Methode. Die Zielverbindungen **182–184**, **303–305**, **307**, **316**, **319** und **320** wurden, außer im Fall von **316**, nach Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen mit Bortribromid, Neutralisation der gebildeten Bromwasserstoff-Säure mit Silbercarbonat und RP-HPLC als getrennte Anomeren isoliert. Die Vorschriften der Arbeitsgruppe um Walker, die die Neutralisation nicht vornahm, erwiesen sich als nicht reproduzierbar; hiernach wurden nur Hydrobromide der Zielmoleküle isoliert.

Die Darstellung der 4'-Thio-L-arabinopyrimidin- und Purin-Nucleoside **326**, **327**, **328–330**<sup>[275]</sup>, **333** und **336** gelang durch Kupplung der 4-Thio-L-arabinofuranose **271** mit entsprechenden Nucleobasen nach der Triflat-Methode und anschließende Spaltung der Benzylether-Bindungen mit Bortribromid. Die Trennung der Anomeren erfolgte durch RP-HPLC bzw. durch fraktionierte Kristallisation im Fall von **330**.

Durch Kupplung der 4-Thio-L-lyxofuranose **281** mit Nucleobasen nach der Triflat-Methode und anschließende Debenzylierung mit Bortribromid wurden die Pyrimidin- und Purin-Nucleoside **346**, **347**, **348–352**, **359**, **361**, **363**, **365**, **373** und **386** dargestellt. Deren Anomeren sind durch RP-HPLC getrennt worden, mit Ausnahme von **352**, bei dem die Anomeren-trennung durch fraktionierte Kristallisation gelang. Die Nucleoside **367**, **381**, **382** und **389** wurden durch Kupplung von **284** mit entsprechenden Nucleobasen und anschließende Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen mit Natriummethanolat erhalten.

Insgesamt konnten 21 der dargestellten 4'-Thionucleoside kristallisiert und röntgenographisch vermessen werden. Die Röntgenstrukturen sind eine eindrucksvolle Bestätigung der auf Basis der NMR-Spektroskopie bestimmten Konfigurationen der Verbindungen.

Ausgehend von den 5-Thio-D-xylopyranosiden **413** und **415**, die in fünf Stufen aus D-Xylose (**81**) synthetisiert wurden, konnten nach der Triflat-Methode mit anschließender Deacetylierung die 5'-Thiopyrimidin- und Purin-Derivate **417**, **424–427** und **432** isoliert werden. Die Kupplungsreaktion verlief dabei in den meisten Fällen schlechter als bei den 4-Thiopentofuranosiden.

Die von Dyson, Coe und Walker beschriebene Synthese-Sequenz zur Darstellung von Benzylgeschützten 1-O-Acetyl-4-thiopentofuranosen wurde mit Erfolg auf die Darstellung der 5-Thio-L-idopyranose **459** aus Methyl- $\alpha$ ,D-glucopyranosid (**452**) angewendet. Allerdings konnte das Dithioacetal **455** nicht direkt durch Umsetzung des Methylglycosids **453** mit Benzylmercaptan dargestellt werden, sondern erst nach Synthese von **454** aus **453** durch Freisetzung der glycosidischen Hydroxyl-Gruppe. Sowohl die Darstellung von **454** als auch die Darstellung von **455** verliefen mit Ausbeuten von 30–40%, was die geringe Gesamtausbeute der Synthese-Sequenz von 6% erklärt.

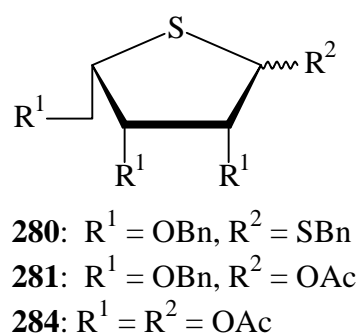
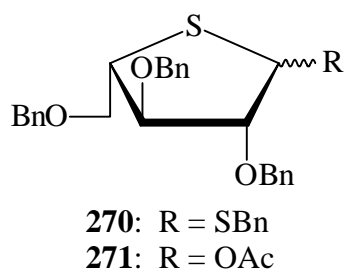
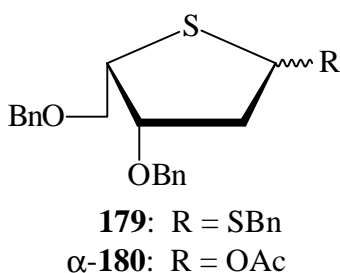
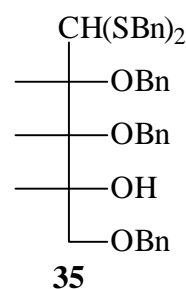
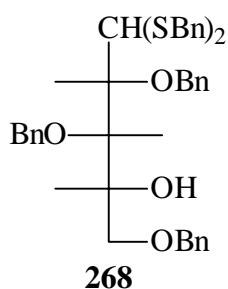
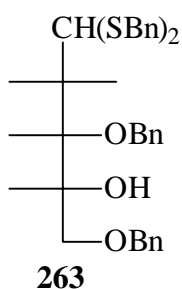
Die Kupplung von **459** mit silylierten Pyrimidin-Basen nach der Triflat-Methode und die anschließende Debenzylierung mit Bortribromid erwiesen sich als problematisch; so konnten zwar die teilweise debenzylierten Thymidine **465** und **466** isoliert werden, während beim 5-Fluoruridin **463** nur Zersetzungsprodukte entstanden. In jedem Fall kann aber festgestellt werden, daß es sich bei **462**, **463**, **465** und **466** um die ersten synthetisierten 5'-Thiohexopyranosylnucleoside überhaupt handelt.

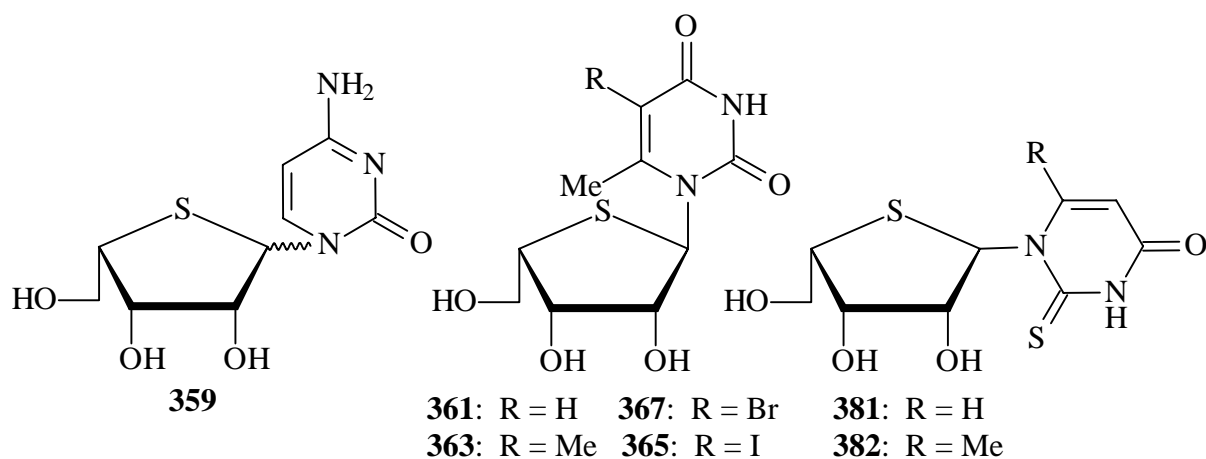
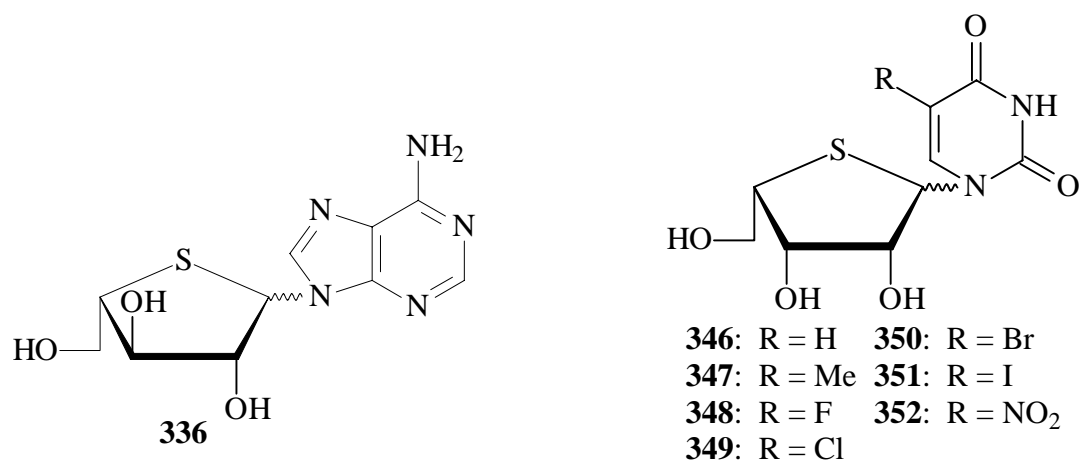
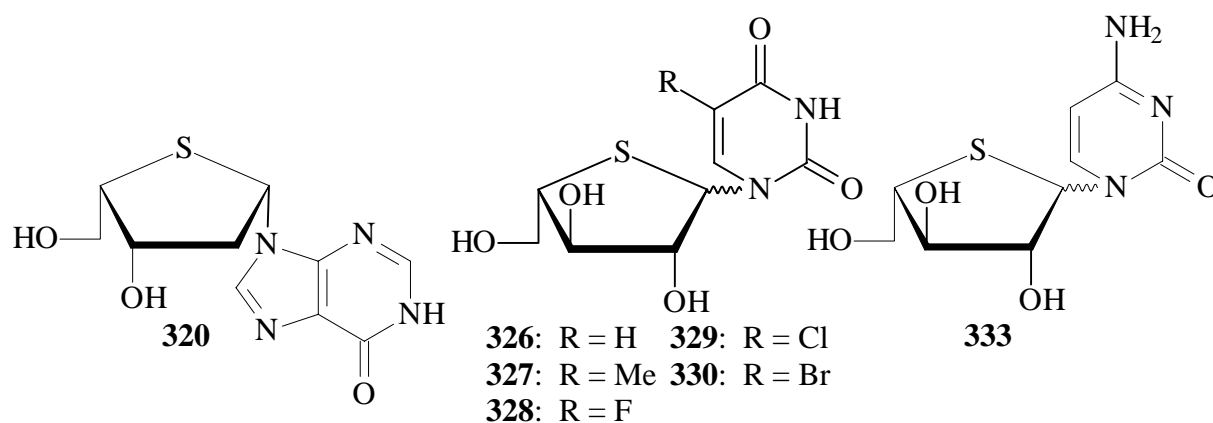
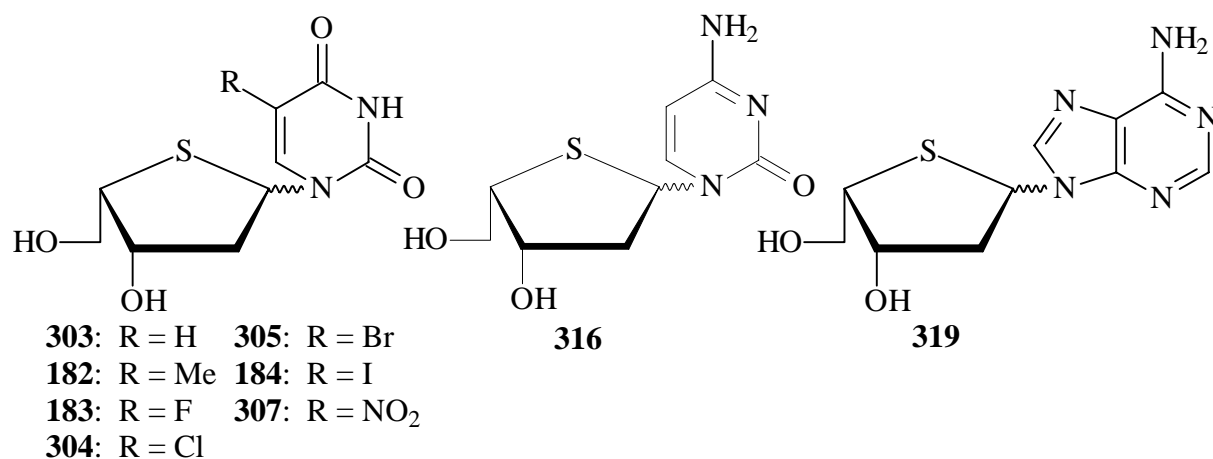
Ausgehend von 2-Thio-2,5-anhydropentofuranosiden gelang nach der Triflat-Methode die Darstellung der  $\alpha$ -Anomeren der bicyclischen Nucleosid-Derivate **485–487**, **489** und **491–493**. Mit Ausnahme von **487** wurden die Nucleoside kristallisiert und röntgenographisch vermessen. Die  $\alpha$ -Anomeren der 2'-Seleno-2',5'-anhydronucleoside **505** und **506**<sup>[2]</sup> sind die ersten Vertreter einer neuen Substanzklasse von Selenonucleosiden. Die Röntgenstruktur von **505** zeigt die strukturelle Verwandtschaft mit den 2'-Thio-2',5'-anhydronucleosiden. Versuche zur Darstellung von 3'-Thio- und 3'-Seleno-3',5'-anhydronucleosiden gelangen nicht.

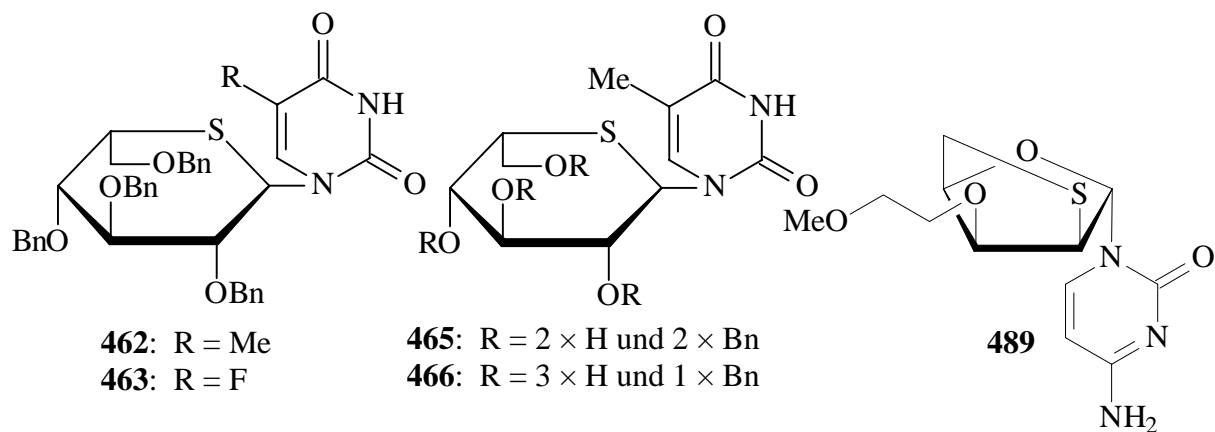
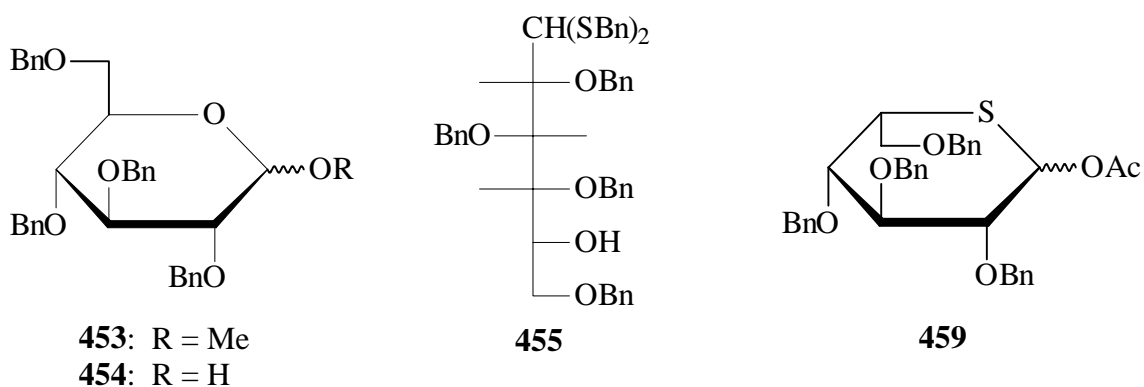
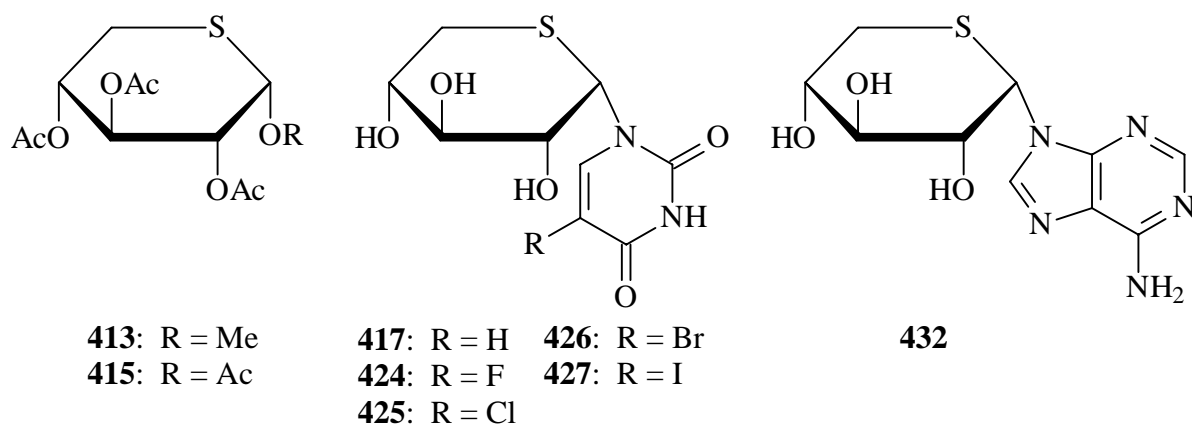
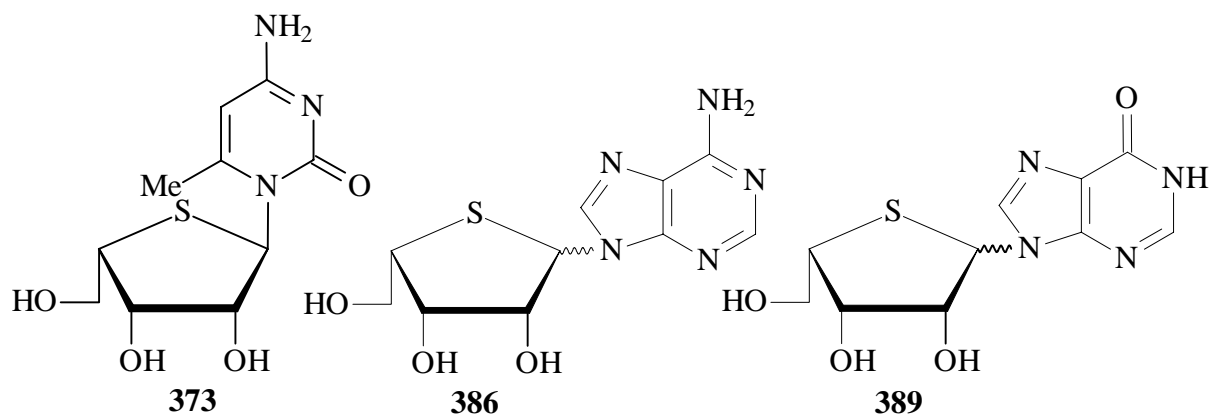
Ein überraschendes Ergebnis brachte die Reaktion der 3,5-Anhydro-Zucker **510** und **544** mit silylierten Pyrimidin-Basen nach der Triflat-Methode: Die Reaktion fand nicht am anomeren Zentrum statt, sondern führte zur Öffnung des Oxetan-Rings und zum nucleophilen Angriff der Nucleobase auf das C-5-Atom des Zuckers, was durch mehrere Röntgenstrukturen belegt werden konnte. Auf diese Weise sind die 5'-Isonucleoide **513**, **533–537**, **539**, **542**, **543** und **545–547** dargestellt worden. Bei 5'-Isonucleosiden handelt es sich zwar um keine neue Substanzklasse, doch war bislang nicht bekannt, daß derartige, aus 3,5-Anhydro-Zuckern entwickelten Verbindungen, nach der Triflat-Methode zugänglich sind.

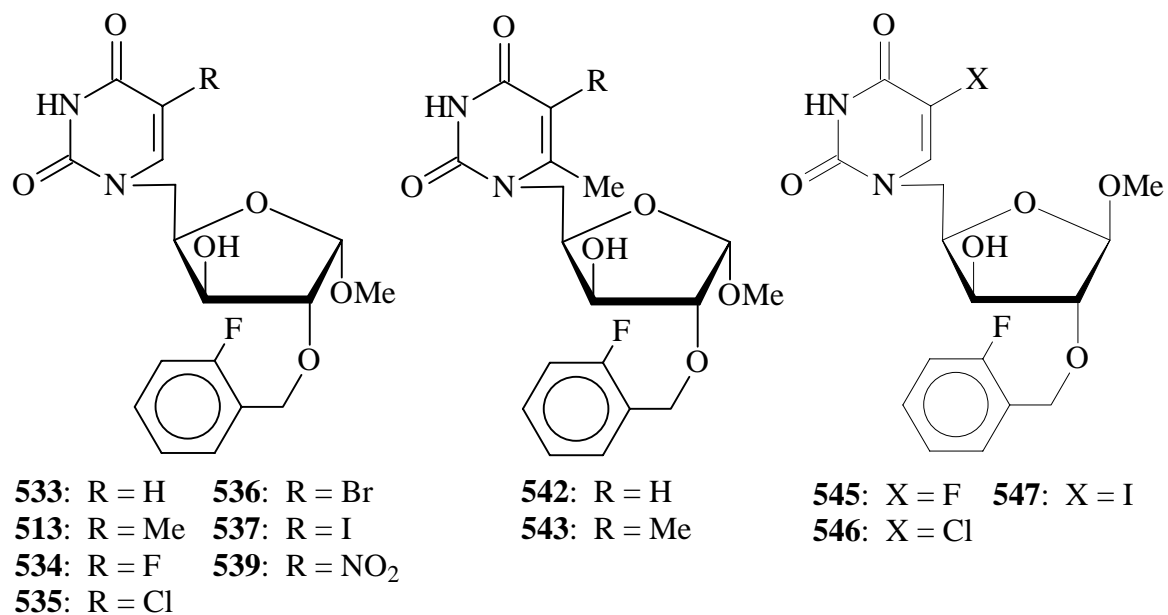
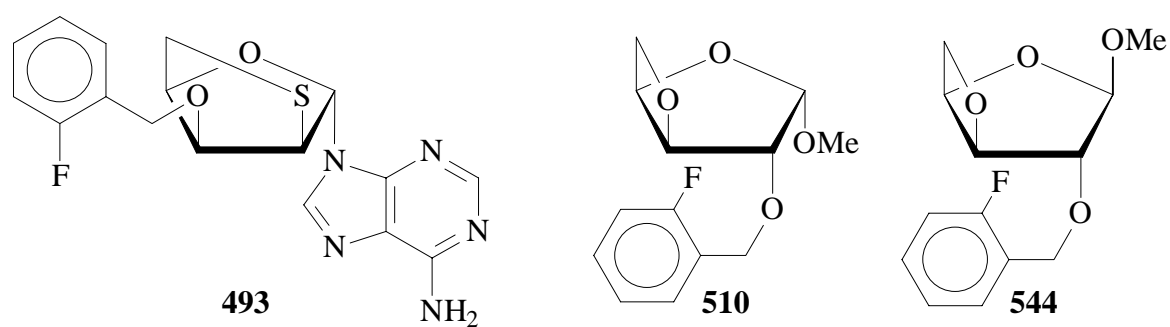
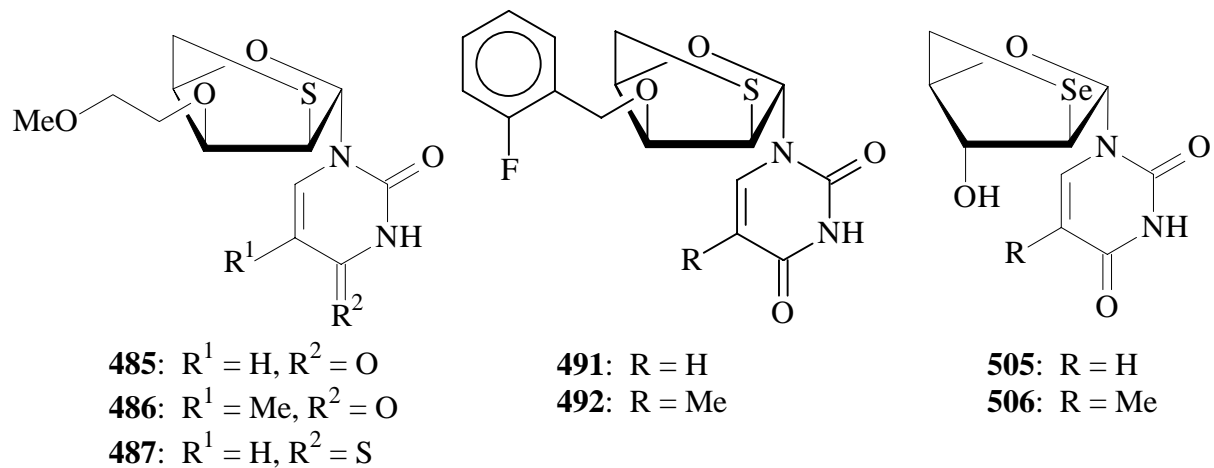
Die Zielverbindungen **326**, **327**, **328–330**<sup>[275]</sup>, **333** und **336** der *L-arabino*-Reihe, die Nucleoside **346–351**, **359**,  $\alpha$ -**361**, **363**, **373** und **389** der *L-lyxo*-Reihe sowie die 2'-Thio-2',5'-anhydro- und die 2'-Seleno-2',5'-anhydro-Derivate **485**, **486**, **491**, **492**, **505** und **506** wurden auf antivirale Aktivität gegen die Viren HIV-1, HIV-2, CMV und VZV untersucht. Keines der dargestellten Nucleoside erwies sich als antiviral aktiv. Eine schwache Cytotoxizität zeigten nur die Seleno-Derivate **505** und **506**. Zu den weiteren Zielverbindungen lagen zum Zeitpunkt der schriftlichen Abfassung der Arbeit noch keine Testergebnisse vor.

In der Zusammenfassung genannte Verbindungen:









## 6 Summary

Starting from D-pentoses the benzyl 1,4-dithio-L-pentofuranosides **179**, **270** and **280** were synthesised according to the protocol of Dyson, Coe and Walker. The crucial step turned out to be the cyclisation of the open chained D-pentosedibenzyl dithioacetals **35**, **263** and **268** to the benzyl 1,4-dithio-L-pentofuranosides **179**, **270** and **280**, which decisively depended on the reaction conditions. The best results with yields of 82–94%, were achieved by the use of tetrabutylammonium iodide, barium carbonate and pyridine. The nmr spectroscopic investigations of these products doubtlessly proved their L-configuration. Reaction of **179**, **270** and **280** with mercuric acetate gave the 1-O-acetyl-4-thio-L-pentofuranoses  $\alpha$ -**180**, **271**<sup>[270]</sup> and **281** with yields of 64–76%.

The furanoside **179** was a suitable glycosyl donor for the preparation of benzyl protected 2'-deoxy-4'-thiopyrimidine nucleosides by coupling **179** with silylated pyrimidine bases in the presence of NIS. The preparation of benzyl protected purine nucleosides was achieved by coupling  $\alpha$ -**180** with purine bases according to the triflate method. After cleavage of the benzyl protective groups with boron tribromide, neutralisation of the formed hydrobromic acid with silver carbonate and reversed-phase HPLC the target molecules **182–184**, **303–305**, **307**, **316**, **319** and **320**, except for **316** were obtained as separated anomers. The procedures described by Walker *et al.* do not include a neutralisation step. We were not able to reproduce their results. Instead, not unexpectedly, we isolated only hydrobromides of the target molecules.

The synthesis of 4'-thio-L-arabinopyrimidine and purine nucleosides **326**, **327**, **328–330**<sup>[275]</sup>, **333** and **336** was also achieved by coupling 4-thio-L-arabinofuranose **271** with nucleobases according to the triflate method, followed by cleavage of the benzyl ether bonds with boron tribromide. Separation of the anomers was performed by reversed-phase HPLC or crystallisation in the case of **330**.

The coupling of 4-thio-L-lyxofuranose **281** with nucleobases according to the triflate method, followed by deprotection of the hydroxy groups yielded the pyrimidine and purine nucleosides **346**, **347**, **348–352**, **359**, **361**, **363**, **365**, **373** and **386**. The anomers were separated by reversed-phase HPLC, except for **352**, the anomers of which were separated by crystallisation. The nucleosides **367**, **381**, **382** and **389** were prepared by coupling **284** with appropriate nucleobases, followed by cleavage of the acetyl groups with sodium methoxide.

A total number of 21 4'-thionucleosides was crystallised and investigated by X-ray diffraction analysis. These X-ray structures represent a conclusive confirmation of our NMR spectroscopic assignments of the configurations.

Starting from the 5-thio-D-xylopyranosides **413** and **415** which were prepared in five steps from D-xylose (**81**), the interesting and novel 5'-thiopyrimidine and purine nucleoside analogues **417**, **424–427** and **432** were synthesised according to the triflate method with subsequent deprotection of the hydroxyl groups. The coupling step worked as efficiently as in the 4-thiofuranoside series.

The synthetic sequence described by Dyson, Coe and Walker for the preparation of 1-*O*-acetyl-4-thiopentofuranoses could be successfully applied on the preparation of 5-thio-L-idoheptopyranose **459** from methyl  $\alpha$ ,D-glucofuranoside (**452**). However, the reaction of the methyl glycoside **453** with benzyl mercaptane did not yield the dithioacetal **455**. Preparation of **455** was, however, achieved by transformation of **453** into the furanose **454**, which exhibits a free glycosidic hydroxyl group and subsequent reaction of **454** with benzyl mercaptane. Both synthetic steps gave only yields of 30–40% which fact was responsible for the low total yield of the synthetic sequence of 6%.

The coupling of **459** with silylated pyrimidine bases according to the triflate method and the debenylation turned out to be problematical. Only the two partially debenzylated thymidine derivatives **465** and **466** were isolated, whereas the debenylation of the 5-fluorouridine derivative **463** gave only decomposition products. Nevertheless, to the best of our knowledge the compounds **462**, **463**, **465** and **466** represent the first synthesised members of a new class of compounds: the 5'-thioheptopyranosyl nucleosides.

Starting from 2-thio-2,5-anhydropentofuranosides the  $\alpha$ -anomers of the bicyclic nucleoside derivatives **485–487**, **489** and **491–493** were synthesised according to the triflate method. Except for **487**, all nucleoside derivatives were crystallised and their structures were determined by X-ray diffraction analyses. The  $\alpha$ -anomers of the 2'-seleno-2',5'-anhydro nucleoside derivatives **505** and **506**<sup>[2]</sup> are the first members of a new class of selenium nucleosides. The X-ray structure of **505** was similar to those of the corresponding 2'-thio-2',5'-anhydro nucleosides. Attempts to synthesise 3'-thio- and 3'-seleno-3',5'-anhydro nucleosides failed.



The reaction of the 3,5-anhydro sugars **510** and **544** with silylated pyrimidine bases in the usual way led to a quite surprising result: the reaction did not take place at the anomeric centre as expected but led to the opening of the oxetane ring followed by the nucleophilic attack of the nucleobase on the C-5 atom of the sugar moiety. This result was unequivocally proved by several X-ray structures. In this way, it was possible to prepare the 5'-isonucleosides **513**, **533–537**, **539**, **542**, **543** and **545–547**. 5'-Isonucleosides of this type are not unknown but their preparation from 3,5-anhydro sugars by use of the triflate method provides a new synthetic pathway.

The target molecules **326**, **327**, **328–330**<sup>[275]</sup>, **333** and **336** of the *L-arabino* series, the nucleosides **346–351**, **359**,  $\alpha$ -**361**, **363**, **373** and **389** of the *L-lyxo* series as well as the 2'-thio-2',5'-anhydro- and the 2'-seleno-2',5'-anhydro derivatives **485**, **486**, **491**, **492**, **505** and **506** were tested with regard to antiviral activities against the viruses HIV-1, HIV-2, CMV and VZV. However, none of the nucleoside derivatives exhibited an antiviral activity against these viruses. A weak cytotoxicity was found for the selenium derivatives **505** and **506**. Biological testing for the remaining target compounds is under way.

For compounds mentioned in the summary see chapter 5.