

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 791/90

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07H 5/02**  
C07H 3/08, 19/073, 19/173

(22) Anmeldetag: 4. 4.1990

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1991

(45) Ausgabetag: 11. 5.1992

(73) Patentinhaber:

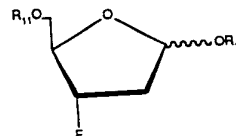
CHEMPROSA, CHEMISCHE PRODUKTE SAISCHEK  
GESELLSCHAFT MBH  
A-8502 LANNACH, STEIERMARK (AT).

(72) Erfinder:

SAISCHEK GERALD DIPL.ING.  
GRAZ, STEIERMARK (AT).  
FUCHS FRANZ  
UNTERPREMSTÄTTEN, STEIERMARK (AT).  
DAX KARL DR.  
GRAZ, STEIERMARK (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-DESOXY-D-THREOPENTOSE UND 2,3-DIDESOXY-3-FLUOR-D-ERYTHRO-PENTOSE SOWIE VON SUBSTITUIERTEN UND UNSUBSTITUIERTEN 2,3-DIDESOXY-3-FLUOR-D-ERYTHRO-PENTOFURANOSEN UND DEREN VERWENDUNG

(57) Verfahren zur Herstellung von 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentofuranosen der Formel I, in der R<sub>10</sub> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen und R<sub>11</sub> Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, durch Umsetzen von Methyl-2-desoxy-D-erythropentofuranosid mit einem Sulfonsäurehalogenid oder -anhydrid. Substitution der Sulfonsäuregruppe mit Hilfe von Nitrit unter Walden-Umkehr in Position 3, neuerliche Sulfonylierung der Position 3 und Zugabe eines ionogenen Fluorids, wobei unter erneuter Walden-Umkehr eine Verbindung der Formel I entsteht, die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von 2',3'-Didesoxy-3'-fluornucleosiden sowie 2-Desoxy-D-threo-pentose und 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentose.



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten und unsubstituierten 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentofuranosen und deren Verwendung zur Herstellung von 2',3'-Didesoxy-3'-fluornucleosiden sowie 2-Desoxy-D-threo-pentose und 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentose.

Die Herstellung von 2',3'-Didesoxy-3'-fluor-nucleosiden kann

- a) durch Fluorierung in 3'- und, sofern erforderlich, Desoxygenierung in 2'-Position eines Nucleosids oder
- b) durch Herstellung von 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentofuranosen und Kondensation mit einer Purin- oder Pyrimidinbase zum Nucleosid erfolgen.

Nach Methode a) wird beispielsweise gemäß P. Herdewijn et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 1270 - 1278, verfahren. Dabei gelingt allerdings die Fluorierung in Position 3' nur mit Hilfe von Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST). Die Herstellung von und der Umgang mit DAST ist aber gefährlich und wird daher vor allem bei größeren Ansätzen möglichst vermieden.

Die Herstellung von 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-pentofuranosen zur Kondensation mit Basen gemäß Methode b) war bisher nur umständlich bzw. unter Verwendung schwer erhältlicher Ausgangsprodukte möglich.

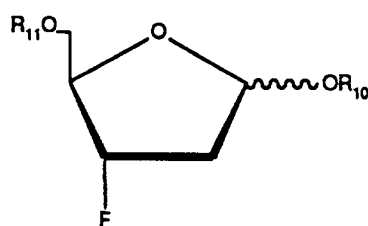
So wird von P. Bravo et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 5171, die Verwendung von (R)-1-Fluor-3-((4-methylphenyl)sulfinyl)aceton zur Herstellung von Fluordidesoxyfuranosen in einer vielstufigen Totalsynthese beschrieben.

Gemäß Chemical Abstracts 1989, 111, 233479p wird zur Herstellung von 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentofuranosederivaten von 2-Desoxy-D-threopentofuranosederivaten ausgegangen, deren Herstellung aber nicht offenbart ist.

In Fleet et al., Tetrahedron, 1988, 44, 625 - 636, ist die Herstellung von 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentofuranosederivaten ausgehend von D-Xylose durch Desoxygenierung in Position 2 unter Verwendung von Tributylzinnhydrid und anschließende Fluorierung in Position 3 beschrieben. Allerdings sind die Desoxygenierung und die Aufarbeitung nach der Tributylzinnhydridreaktion gemäß Fleet et al. (Seite 626, Zeilen 25ff) sehr schwierig und die Ausbeuten unbefriedigend.

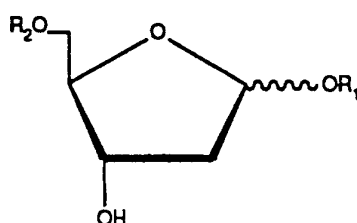
Demgegenüber wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von substituierten und unsubstituierten 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-pentofuranosen ausgehend von der leicht zugänglichen 2-Desoxy-D-erythro-pentose (2-Desoxy-D-ribose) gefunden, durch das sowohl die Desoxygenierungsreaktion als auch eine Fluorierung mit DAST vermieden wird, wobei hohe Ausbeuten erzielt werden.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-pentofuranosen der Formel



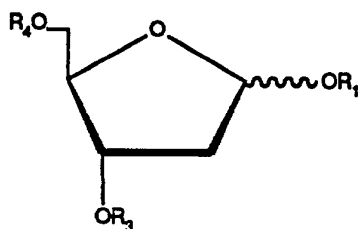
I,

in der  $R_{10}$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen und  $R_{11}$  Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel



II,

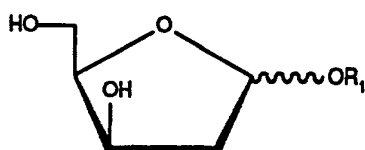
in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen und  $R_2$  Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, pro Hydroxygruppe mit 1 bis 1.5 Äquivalenten eines unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierten Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonsäurehalogenids oder -anhydrids in Gegenwart einer Base, mit oder ohne ein unter den Reaktionsbedingungen inertes Verdünnungsmittel, zu einer Verbindung der Formel



III

sulfonyliert wird, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen,  $R_3$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonylgruppe bedeutet und  $R_4$ , falls  $R_2$  vor der Sulfonylierung Wasserstoff bedeutet hat, die Bedeutung von  $R_3$  hat oder, falls  $R_2$  vor der Sulfonylierung eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet hat, diese Bedeutung übernimmt, worauf die Verbindung der Formel III unter Walden-Umkehr

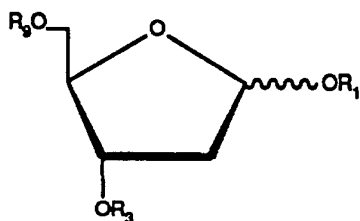
- a) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von zumindest 2 Äquivalenten ionogenem Nitrit in einem Verdünnungsmittel zu einer Verbindung der Formel



IVa

umgesetzt wird, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen bedeutet, worauf die Position 5 auf übliche Weise mit einer Hydroxyschutzgruppe geschützt wird,

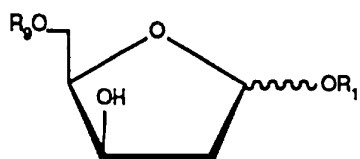
- b) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von 1 bis 1.5 Äquivalenten eines nucleophilen Carboxylates zu einer Verbindung der Formel



IVba

umgesetzt wird, in der  $R_1$  und  $R_3$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_9$  eine Acylgruppe bedeutet, worauf eine zumindest molare Menge eines ionogenen Nitrits in einem Verdünnungsmittel zugegeben wird, wobei eine Verbindung der Formel

5



IVbb

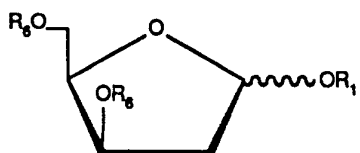
10

entsteht, in der  $R_1$  und  $R_9$  ihre Bedeutung beibehalten haben,

15

- c) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von mindestens 2 Äquivalenten eines nucleophilen Carboxylates zu einer Verbindung der Formel

20



IVc

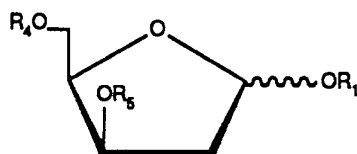
25

umgesetzt wird, in der  $R_1$  seine Bedeutung beibehalten hat und  $R_6$  eine Acylgruppe bedeutet, worauf  $R_6$  auf übliche Weise abgespalten wird und worauf danach die Position 5 wie üblich durch eine Hydroxyschutzgruppe geschützt wird,

30

- d) falls  $R_4$  in Formel III eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, durch Zugabe einer zumindest äquimolaren Menge eines nucleophilen Carboxylates oder ionogenen Nitrits in einem Verdünnungsmittel zu einer Verbindung der Formel

35



IVd

40

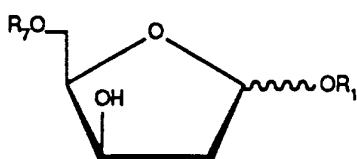
45

umgesetzt wird, in der  $R_1$  und  $R_4$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe bedeutet, worauf  $R_5$ , sofern es nicht ohnehin Wasserstoff bedeutet, auf übliche Weise abgespalten wird,

wobei in allen Fällen a) bis d) eine Verbindung der Formel

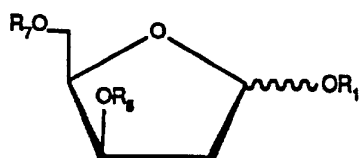
50

55



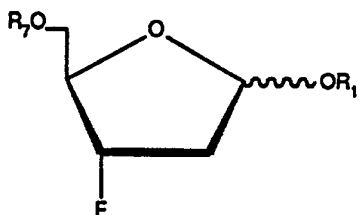
V

entsteht, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen und  $R_7$  eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, worauf die Verbindung der Formel V durch Zugabe einer 1 bis 1.5 molaren Menge eines unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierten Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonsäurehalogenids oder -anhydrids in Gegenwart einer Base mit oder ohne ein unter den Reaktionsbedingungen inertes Verdünnungsmittel, oder durch Zugabe ein- bis zweifach molarer Mengen von Natriumhydrid und N,N'-Sulfuryldiimidazol oder einer mindestens äquivalenten Menge an Sulfurylchlorid und einem Überschuß an Imidazol in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel in eine Verbindung der Formel



VI

übergeführt wird, in der  $R_1$  und  $R_7$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_8$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonylgruppe oder die Imidazolsulfonylgruppe bedeutet, worauf die Verbindung der Formel VI durch Zusetzen von mindestens einer molaren Menge einer ionogenen Fluoridverbindung in eine Verbindung der Formel



VII

übergeführt wird, in der  $R_1$  und  $R_7$  ihre Bedeutung beibehalten haben, worauf gegebenenfalls  $R_7$  und/oder  $R_1$  auf übliche Weise abgespalten werden, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, in der  $R_{10}$  und  $R_{11}$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Als Ausgangsprodukt zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das aus leicht erhältlicher 2-Desoxy-D-erythro-pentose (2-Desoxy-D-ribose) durch einfache Fischer-Glykosidierung, z. B. gemäß R. K. Ness, J. Org. Chem., 1961, 26, 2895 - 2899, erhältliche Gemisch der Alkyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranoside verwendet. Diese Verbindungen können vor dem Einsatz in Position 5 auf übliche Weise durch eine Hydroxyschutzgruppe geschützt werden. Als schutzgruppenlieferndes Agens finden insbesondere Verwendung:

- A) Alkyl- oder Arylcarbonsäurehalogenide oder -anhydride, Alkyloxy- oder Aryloxycarbonylhalogenide sowie Triphenylmethylhalogenide, die äquivalent oder im geringen Überschuß bezogen auf die zu schützende Hydroxygruppe und in Gegenwart von mindestens äquivalenten Mengen einer Base, z. B. einer organischen Base, wie Pyridin, Triethylamin, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel wie Kohlenwasserstoffe, z. B. Benzol, Toluol, Benzinfractionen, oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, oder einer anorganischen Base, wie Alkalilauge, Alkalihydrogencarbonat oder Alkalicarbonat, in Wasser enthaltenden Lösungsmittelgemischen, z. B. Wasser/Aceton, Wasser/Toluol bei Temperaturen von etwa -20 bis 100 °C, vorzugsweise von etwa 0 bis 25 °C, eingesetzt werden, wobei als Hydroxyschutzgruppen Acylgruppen wie Alkanoyl- oder Aroylgruppen, Alkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Triphenylmethylgruppen eingeführt werden,
- B) Alkyl- oder Aralkylhalogenide oder -sulfonate, bevorzugt Benzylderivate, wobei zuerst eine Salzbildung mit der zu schützenden Hydroxygruppe, etwa durch Zugabe von mindestens einem Äquivalente eines Alkalimetallhydrids in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel wie N,N-Dialkylcarbonsäureamide, z. B. N,N-Dimethylformamid, oder cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder Mischungen

davon bei Temperaturen von etwa -50 bis 50 °C erfolgt, worauf die Umsetzung durch Zugabe von mindestens einem Äquivalent einer der obgenannten Verbindungen in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel bei Temperaturen von etwa -20 bis 50 °C durchgeführt wird, wobei als Hydroxyschutzgruppen Alkyl- oder Aralkylgruppen eingeführt werden,

5 C) cyclische Vinylether, bevorzugt 3,4-Dihydro-2H-pyran, wobei die Umsetzung in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel wie halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Dichlormethan, in Gegenwart eines Katalysators, z. B. Pyridiniumtoluolsulfonat, bei Temperaturen von etwa zwischen -20 und 50 °C erfolgt, wobei als Hydroxyschutzgruppe die Tetrahydropyranylgruppe eingeführt wird,

10 D) Trialkyl-, Aryl-dialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylhalogenide, wobei die Umsetzung in einem Verdünnungsmittel wie z. B. N,N-Dimethylformamid in Gegenwart mindestens äquimolarer Mengen einer Base wie Imidazol bei Temperaturen von etwa -20 bis 25 °C erfolgt, wobei die Trialkyl-, Aryl-dialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylgruppe eingeführt wird.

15 Bevorzugt bedeutet  $R_1$  in der Formel II eine Methylgruppe und  $R_2$  entweder Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe, die unter den Bedingungen einer Fluorierung mit Hilfe ionogener Fluoride stabil ist. Beispiele solcher Schutzgruppen sind unter A) bis C) angeführt.

20 Soll ein 2',3'-Didesoxy-3'-fluornucleosid hergestellt werden, werden bevorzugt solche Verbindungen als Ausgangsprodukt eingesetzt, in denen  $R_2$  im Verlauf der Kondensation mit Purin- oder Pyrimidinbasen, etwa gemäß US-A-4,082,911, nicht abgespalten wird, zum Beispiel eine Acylgruppe wie eine Acetyl-, Benzoyl- oder Pivaloylgruppe, wobei die Pivaloylgruppe besonders bevorzugt ist. Ganz besonders bevorzugt wird als Ausgangsprodukt der Formel II das Gemisch der Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranoside eingesetzt. Die Herstellung dieser Verbindungen kann durch Zusetzen von mindestens einem Äquivalent Pivalinsäurechlorid zu einer Dichlormethanolösung der Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranoside bei Temperaturen von etwa -20 bis 25 °C, Rühren bis zur Beendigung der Reaktion, Ausschütteln mit einer verdünnten Salzsäurelösung und Wasser, 25 Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erfolgen, wobei Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-alpha, beta-D-erythro-pentofuranosid entsteht, das durch Chromatographie weiter gereinigt werden kann oder, bevorzugt, ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

30 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verbindung der Formel I, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atome und  $R_2$  Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, in einem unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel, wie Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe, bevorzugt chlorierte Kohlenwasserstoffe, vorgelegt und mit mindestens einem Äquivalent einer Base pro Hydroxygruppe versetzt. Als Basen kommen organische Basen wie Pyridin, Triethylamin, bevorzugt Triethylamin, in Frage, wobei auch die Base allein als Verdünnungsmittel verwendet werden kann. Bevorzugt werden 1 bis 1.5 Äquivalente Base pro zu schützender Hydroxygruppe eingesetzt.

35 Hierauf wird unter Rühren mit einem unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen mit 1 bis 5 C-Atomen substituierten Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonsäurehalogenid oder -anhydrid, bevorzugt Methansulfonsäurechlorid oder Toluolsulfonsäurechlorid, versetzt. Das Sulfonsäurehalogenid oder -anhydrid kann als solches oder in einem der oben angegebenen Verdünnungsmittel zugegeben werden. Es wird äquimolar oder in einem Überschuß zugegeben, bevorzugt werden etwa 1.1 Äquivalente pro 40 Hydroxygruppe zugegeben. Die Reaktionstemperatur beträgt dabei etwa von -20 °C bis zum Siedepunkt des verwendeten Verdünnungsmittels. Dabei entsteht je nach Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel III, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen,  $R_3$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonylgruppe bedeutet und  $R_4$ , falls  $R_2$  vor der Sulfonylierung Wasserstoff bedeutet hat, die Bedeutung von  $R_3$  hat oder, falls  $R_2$  vor der Sulfonylierung eine 45 Hydroxyschutzgruppe bedeutet hat, diese Bedeutung übernimmt.

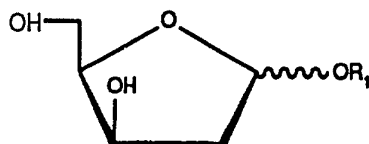
Die bei der Reaktion entstandene Verbindung der Formel III wird entweder auf übliche Art und Weise, etwa durch Zugabe von Wasser und Extraktion mit wäßrigen Lösungen von  $\text{KHSO}_4$  und  $\text{NaHCO}_3$  und Wasser, Trocknen und Abdampfen des Verdünnungsmittels, aufgearbeitet und durch Kristallisieren und Umkristallisieren oder säulenchromatographisch gereinigt oder ohne Reinigung weiterverwendet.

50 Im nächsten Verfahrensschritt erfolgt bei der Substitution der Sulfonsäuregruppe in Position 3 eine Walden-Umkehr. Zur Durchführung dieser Reaktion werden im Überschuß O-Nucleophile wie Carboxylate, insbesondere Alkali- oder Tetraalkylammoniumbenzoate, -acetate, -mono-, -di- oder trihaloacetate, besonders bevorzugt Kaliumacetat oder Natriumbenzoat, oder ionogene Nitrite, wie Alkali- oder Tetraalkylammoniumnitrite, bevorzugt Kalium- oder Natriumnitrit, in Verdünnungsmitteln, wie aprotisch dipolare Verdünnungsmittel, z. B. Acetonitril, N,N-Dialkylcarbon- 55 säureamide, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), Dimethylsulfoxid, mit oder ohne zusätzliche Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, bei Temperaturen zwischen etwa -30 und 200 °C zugesetzt.

Wird als O-Nucleophil ein Carboxylat eingesetzt, werden die im vorigen Schritt eingeführten Sulfonsäuregruppen durch die entsprechende Acyloxygruppe ersetzt; wird als O-Nucleophil ein ionogenes Nitrit verwendet, so wird die Verbindung mit freier Hydroxygruppe isoliert. In manchen Fällen kann es vorteilhaft sein, ein Carboxylat als O-Nucleophil einzusetzen, da dadurch solche Verbindungen entstehen, die durch einfaches Destillieren gut zu reinigen sind.

Durch die Substitution der Sulfonsäuregruppe entstehen aus der Verbindung der Formel III

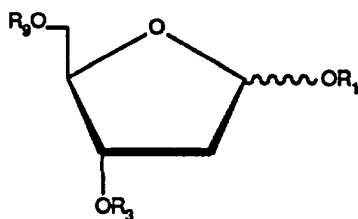
- a) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von zumindest 2-fach äquivalenten Mengen an ionogenem Nitrit in einem Verdünnungsmittel eine Verbindung der Formel



IVa,

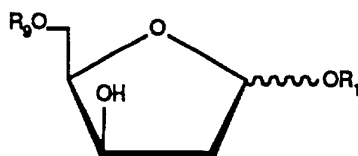
in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen bedeutet, worauf die Position 5, wie oben unter A) bis C) beschrieben, mit einer Hydroxyschutzgruppe geschützt wird,

- b) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von 1 bis 1.5 Äquivalenten eines nucleophilen Carboxylates, eine Verbindung der Formel



IVba,

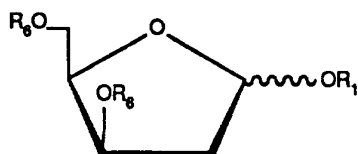
in der  $R_1$  und  $R_3$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_0$  eine Acylgruppe bedeutet, worauf eine zumindest molare Menge eines ionogenen Nitrits in einem Verdünnungsmittels zugegeben wird, wobei eine Verbindung der Formel



IVbb

entsteht, in der  $R_1$  und  $R_0$  ihre Bedeutung beibehalten haben,

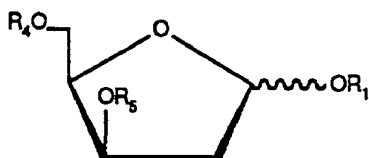
- c) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von mindestens 2 Äquivalenten eines Carboxylates eine Verbindung der Formel



IVc,

in der  $R_1$  seine Bedeutung beibehalten hat und  $R_6$  eine Acylgruppe bedeutet, worauf  $R_6$  auf übliche Weise abgespalten wird und worauf danach die Position 5, wie oben unter A) bis D) beschrieben, durch eine Hydroxyschutzgruppe geschützt wird,

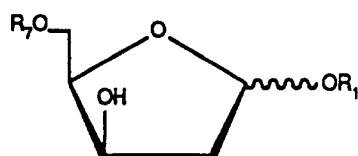
- d) falls  $R_4$  in Formel III eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, durch Zugabe einer zumindest äquimolaren Menge eines Carboxylates oder Nitrits in einem Verdünnungsmittel eine Verbindung der Formel



IVd,

in der  $R_1$  und  $R_4$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe bedeutet, worauf  $R_5$ , sofern es nicht ohnehin Wasserstoff bedeutet, auf übliche Weise abgespalten wird,

wobei in allen Fällen a) bis d) eine Verbindung der Formel

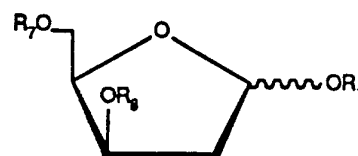


V

entsteht, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen und  $R_7$  eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Wird  $R_1$  in Formel IVa auf übliche Weise abgespalten, entsteht 2-Desoxy-D-threo-pentose. Diese Verbindung ist neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Im nächsten Verfahrensschritt erfolgt in Position 3 erneut eine Sulfonylierung, die unter Verwendung der bereits beschriebenen Sulfonsäurehalogenide oder -anhydride unter den dort beschriebenen Bedingungen vorgenommen wird oder es wird eine Imidazolsulfonylgruppe eingeführt, wobei eine Verbindung der Formel



VI

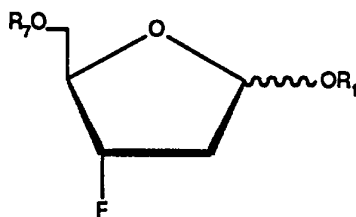


entsteht, in der  $R_1$  und  $R_7$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_8$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonylgruppe oder die Imidazolsulfonylgruppe bedeutet. Bevorzugt wird die Trifluormethansulfonylgruppe, die Imidazolsulfonylgruppe oder die Methansulfonylgruppe eingeführt.

Die Herstellung von Verbindungen, in denen  $R_8$  eine Trifluormethansulfonylgruppe bedeutet, erfolgt etwa durch Auflösen der Verbindung der Formel V in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel wie chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Dichlormethan, und Zugabe etwa äquimolarer Mengen von Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, unter Rühren bei Temperaturen von etwa -50 bis 25 °C. Die Herstellung von Verbindungen, in denen  $R_8$  eine Imidazolsulfonylgruppe bedeutet, erfolgt etwa durch Auflösen einer Verbindung der Formel V in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel wie N,N-Dimethylformamid, Zugabe von mindestens äquimolaren Mengen an Natriumhydrid gefolgt von etwa äquimolaren Mengen an N,N'-Sulfuryldiimidazol oder Zugabe von mindestens äquimolaren Mengen an Sulfurylchlorid gefolgt von einem Überschuß an Imidazol bei Temperaturen von etwa -50 bis 20 °C.

Die Verbindung der Formel VI wird, gegebenenfalls nach Abdampfen des Verdünnungsmittels, in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, bevorzugt Dichlormethan, aufgenommen und die Mischung mit wäßrigen Lösungen von beispielsweise  $KHSO_4$  und  $NaHCO_3$  und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, worauf der Rückstand durch Kristallisieren oder Chromatographie gereinigt werden kann. Bevorzugt erfolgt keine Reinigung.

Anschließend wird die Verbindung der Formel VI unter Walden-Umkehr in eine Verbindung der Formel



VII,

in der  $R_1$  und  $R_7$  ihre Bedeutung beibehalten haben, übergeführt.

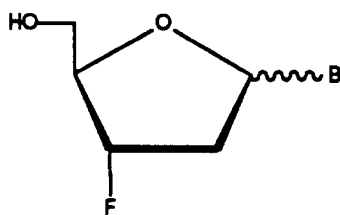
Die Fluorierung erfolgt durch Zugabe einer zumindest äquimolaren Menge eines ionogenen Fluorids wie Kalium-, Natrium-, Cäsiumfluorid,  $KHF_2$  oder Tetraalkylammoniumfluorid, wobei als Alkylgruppen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butylgruppen geeignet und Butylgruppen bevorzugt sind, in einem unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel wie chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, wie z. B. Tetrahydrofuran, Nitrile, z. B. Acetonitril, Carbonsäureamide, wie Acetamid, Ethylenglykol oder Mischungen solcher Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa -30 bis 200 °C. Nach beendeter Reaktion wird, sofern das Verdünnungsmittel mit Wasser mischbar ist, das Verdünnungsmittel abdestilliert und der Rückstand in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Verdünnungsmittel und Wasser aufgenommen oder das Reaktionsgemisch wird gleich zwischen dem mit Wasser nicht mischbaren organischen Verdünnungsmittel und Wasser verteilt. Die organische Phase wird hierauf getrocknet und abgedampft, worauf eine Reinigung durch Kristallisieren und Umkristallisieren oder durch Chromatographie angeschlossen werden kann.

Aus der Verbindung der Formel VII können die Schutzgruppen in Position 1 und Position 5 auf übliche Weise abgespalten werden. Dabei können je nach ihrer Natur die Hydroxyschutzgruppen  $R_1$  und  $R_7$  gleichzeitig oder beliebig hintereinander abgespalten werden.

Durch die Abspaltung von  $R_1$  und  $R_7$  entsteht 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentose. Diese Verbindung ist neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der auf diesem Weg hergestellten Verbindungen der Formel VII zur Herstellung von 2',3'-Didesoxy-3'-fluornucleosiden durch Kondensation mit in geeigneter Weise geschützten Purin- oder Pyrimidinbasen.

Die Kondensation der Verbindungen der Formel VII mit Purin- oder Pyrimidinbasen zu einem Nucleosid der Formel



VIII,

in der  $R_7$  die oben angegebene Bedeutung hat und B den Rest einer Purin- oder Pyrimidinbase bedeutet, kann nach einer zur Kondensation von Glykosiden mit Purin- oder Pyrimidinbasen geeigneten Methode erfolgen. Bevorzugt erfolgt die Kondensation gemäß US-A-4,082,911, wobei  $R_1$  in Formel VII bevorzugt eine Methyl- und  $R_7$  eine Pivaloylgruppe bedeutet. Als Basen kommen Purin- oder Pyrimidinbasen in Frage, die im Ring auch gewünschte Veränderungen aufweisen können, wobei jene Positionen im Ring, die unter Kondensationsbedingungen reaktiv sind, durch Schutzgruppen geschützt sein müssen.

Beispielsweise wird zur Bildung der Pyrimidinbasen enthaltenden Nucleoside eine Verbindung der Formel VII mit einer zumindest äquimolaren Menge an 2,4-Bis(trimethylsilyloxy)pyrimidin in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel wie Acetonitril und in Gegenwart eines Katalysators, wie z. B. Trimethylsilyltrifluormethansulfonat bei Temperaturen von -20 bis 40 °C umgesetzt. Die Bildung der Purinbasen enthaltenden Nucleoside kann ebenfalls auf die oben beschriebene Art und Weise etwa unter Verwendung von 6-Benzoyltrimethylsilylamino-9-trimethylsilyl-purin als Ausgangsprodukt erfolgen. Die Reinigung der so erhaltenen Verbindungen erfolgt beispielsweise durch Chromatographie oder durch Kristallisieren.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe  $R_7$  aus der Verbindung der Formel VIII erfolgt auf eine für die jeweilige Schutzgruppe geeignete Weise. Bedeutet  $R_7$  eine Alkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Acylgruppe, erfolgt die Abspaltung bevorzugt durch Zugabe von äquimolaren Mengen Natriummethylat im Methanol, Rühren bei Raumtemperatur und Neutralisieren, bevorzugt mittels Ionenaustauscher. Die Isolierung kann durch Abdampfen des Verdünnungsmittels oder Ausfällen der Verbindung durch Zusetzen von Chloroform, die Reinigung durch Kristallisieren und Umkristallisieren oder durch Chromatographie erfolgen.

Bei den Umsetzungen entsteht ein Gemisch der anomeren Verbindungen. Die Trennung der Anomeren kann chromatographisch oder durch Kristallisieren erfolgen und wird zweckmäßigerweise am Endprodukt vorgenommen.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird 2-Desoxy-D-ribose erst in Position 1 durch Überführung in die Methylglykoside geschützt. Anschließend wird in üblicher Weise in Position 5 eine Acyl-, bevorzugt die Acetyl-, Benzoyl- oder Pivaloylgruppe eingeführt, worauf die Position 3 mit Hilfe von Methansulfonsäurechlorid, wie oben beschrieben, sulfonyliert wird. Die Sulfonsäuregruppe  $R_4$  wird anschließend mit Hilfe von Natriumnitrit, wie oben beschrieben, durch eine Hydroxygruppe substituiert. Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird 2-Desoxy-D-ribose erst in Position 1 mit Methanol glykosidiert und anschließend mit mindestens 2-fach molaren Mengen an Methansulfonsäurechlorid, wie oben beschrieben, sulfonyliert, wobei eine Sulfonylierung in 3- und 5-Position erfolgt. Die Sulfonsäuregruppen werden durch Zugabe von Natriumnitrit, wie oben beschrieben, durch Hydroxygruppen substituiert, worauf Position 5, wie oben beschrieben, mit Hilfe von Acetyl-, Benzoyl- oder Pivaloylchlorid geschützt wird.

Nach beiden bevorzugten Ausführungsformen entsteht dabei eine Verbindung der Formel V, in der  $R_1$  eine Methylgruppe und  $R_7$  eine Acetyl-, Benzoyl- oder Pivaloylgruppe bedeutet, die bevorzugt mit Hilfe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid, Methansulfonsäure- oder Toluolsulfonsäurechlorid, wie oben beschrieben, in Position 3 sulfonyliert wird. Durch Zugabe eines Tetraalkylammoniumfluorids oder Natriumfluorids, wie oben beschrieben, entsteht daraus eine Verbindung der Formel VII, in der  $R_1$  die Methyl- und  $R_7$  die Acetyl-, Benzoyl- oder Pivaloylgruppe bedeutet. Die Verbindung der Formel VII kann anschließend durch Zugabe einer in geeigneter Weise geschützten Purin- oder Pyrimidinbase in das entsprechende 2',3'-Didesoxy-3'-fluornucleosid übergeführt werden, aus dem die Schutzgruppe  $R_7$  etwa durch Zugabe von Natriummethylat in Methanol abgespalten werden kann, worauf gewünschtenfalls die Anomeren chromatographisch getrennt werden.

Das Verfahren liefert gute Ausbeuten, ist großtechnisch unter Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsstoffe besonders kostengünstig durchführbar und stellt somit eine Bereicherung der Technik dar.

Beispiele:Beispiel 1:

74 g (0.5 Mol) Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt gemäß Robert K. Ness, J. Org. Chem. 26 (1961), 2895-2899, wurden in 750 ml Dichlormethan gelöst und mit 47.5 g (0.6 Mol) Pyridin versetzt. Zu dieser Lösung wurden 66.3 g (0.55 Mol) Pivalinsäurechlorid, gelöst in 150 ml Dichlormethan, bei etwa 5 °C unter starkem Rühren langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf 5 °C wurde die Lösung mit Eiswasser versetzt und das überschüssige Pyridin durch Ansäuern mit 10 %-iger wäßriger Salzsäure und mehrmaliges Auswaschen mit Wasser entfernt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingengt. Dabei wurden 106 g (0.46 Mol), das sind 92 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid** erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde.

α-Anomer:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 5.11 (H-1, *J* 4.5), 2.17 (H-2<sub>a</sub>, *J* 4.5, 6.4, 13.8), 2.03 (H-2<sub>b</sub>, *J* 13.8), 4.05 - 4.20 (H-3, H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>, *m*), 4.26 (H-4, *J* 2.1, 4.5, 4.5); 3.33 (OCH<sub>3</sub>), 1.20 (3 CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

106.1 (C-1), 41.4 (C-2), 73.4 (C-3), 85.4 (C-4), 64.6 (C-5); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 27.5/39.5/179.4 (OPiv)

β-Anomer:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 5.08 (H-1, *J* 1.7, 5.3), 2.26 (H-2<sub>a</sub>, *J* 1.7, 6.7, 13.2), 2.09 (H-2<sub>b</sub>, *J* 5.3, 6.7, 13.2), 4.41 (H-3, *J* 4.7, 6.7, 6.7), 4.05 (H-4, *J* 4.7, 5.3, 5.3), 4.17 (H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>, *J* 5.3); 3.40 (OCH<sub>3</sub>), 1.22 (3 CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

105.8 (C-1), 41.9 (C-2), 72.9 (C-3), 84.4 (C-4), 65.5 (C-5); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 27.5/39.6/179.9 (OPiv)

Beispiel 2:

14.8 g (0.1 Mol) Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt wie im Beispiel 1, wurden in einer Mischung aus 200 ml absolutem Dichlormethan und 20 g (0.25 Mol) absolutem Pyridin gelöst und unter Rühren mit 30.7 g (0.11 Mol) Chlortriphenylmethan versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde 1 Stunde auf 40° erwärmt und die Mischung abgekühlt. Die organische Phase wurde anschließend mit wäßrigen Lösungen von KHSO<sub>4</sub> und NaHCO<sub>3</sub> und schließlich mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen unter Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Ethylacetat : Toluol = 1 : 1). Dabei wurden 34.7 g (0.089 Mol), das sind 89 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-erythro-pentofuranosid** erhalten.

α-Anomer:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 5.13 (H-1, *J* 4.5), 2.19 (H-2<sub>a</sub>, *J* 4.5, 5.9, 13.5), 2.00 (H-2<sub>b</sub>, *J* 13.5), 4.17 (H-3, *J* 1.5, 5.9), 4.22 (H-4, *J* 1.5, 4.5, 4.5), 3.15 (H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>, *J* 4.5); 3.37 (OCH<sub>3</sub>), 7.15 - 7.45 (3 Ph)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

106.3 (C-1), 41.4 (C-2), 74.0 (C-3), 87.3 (C-4), 64.8 (C-5); 55.4 (OCH<sub>3</sub>); 87.8/128.0/128.9/129.5/144.8 (OTr)

$\beta$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  5.04 (H-1,  $J$  2.1, 5.3), 2.13 (H-2<sub>a</sub>,  $J$  2.1, 6.5, 13.1), 2.00 (H-2<sub>b</sub>,  $J$  5.3, 6.5, 13.1), 4.35 (H-3,  $J$  5.8, 6.5, 6.5), 3.96 (H-4,  $J$  5.5, 5.8, 6.0), 3.29 (H-5<sub>a</sub>,  $J$  5.5, 9.6), 3.17 (H-5<sub>b</sub>,  $J$  6.0, 9.6); 3.26 ( $\text{OCH}_3$ ), 7.2 - 7.5 (3 Ph)

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

105.8 (C-1), 41.9 (C-2), 73.6 (C-3), 85.4 (C-4), 65.8 (C-5); 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 87.5/128.0/128.9/129.5/144.9 (OTr)

Beispiel 3:

1.48 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid wurden in 20 ml eines Gemisches bestehend aus Dimethylformamid und Tetrahydrofuran (1 : 1) gelöst und unter Rühren mit 0.3 g (12.5 mMol) Natriumhydrid versetzt. Nach einer Stunde Rühren wurde auf 0 °C gekühlt und das Reaktionsgemisch mit 1.4 g (11 mMol) Benzylchlorid, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, tropfenweise versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wurden dem Reaktionsgemisch Dichlormethan und Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde mit einer wäßrigen Lösung von  $\text{KHSO}_4$  und  $\text{NaHCO}_3$  und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat : Toluol = 5 : 1) gereinigt. Dabei wurden 1.69 g (7.1 mMol), das sind 71 % der Theorie, Methyl-5-O-benzyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

105.9/106.4 (C-1), 41.5/41.6 (C-2), 72.6/74.0 (C-3), 85.1/86.9 (C-4), 70.7/71.1 (C-5); 55.4/55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 71.1/128.5/128.6/129.3/138.9 (OBn)

Beispiel 4:

Zu einer Lösung von 1.48 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid in 25 ml N,N-Dimethylformamid wurden unter Rühren 2.0 g (29.4 mMol) Imidazol gegeben, worauf auf 4 °C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 1,6 g (10.6 mMol) tert. Butyldimethylchlorsilan in 5 ml DMF zugetropft wurde. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml Dichlormethan und 15 ml Wasser aufgenommen und die organische Phase mit Wasser extrahiert über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Dabei wurden 2.5 g (9.5 mMol), das sind 95 % der Theorie, Methyl-5-O-tert.butyldimethylsilyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5.0-5.1 (H-1,  $m$ ), 1.9-2.3 (H-2<sub>a</sub>, H-2<sub>b</sub>,  $m$ ), 3.5-4.5 (H-3, H-4, H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>,  $m$ ); 3.31/3.38 ( $\text{OCH}_3$ ), 0.05/0.08/0.89/0.91 (OTBDMS)

Beispiel 5:

58.0 g (0.25 Mol) Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 1, wurden in 650 ml Dichlormethan gelöst und mit 38 g (0.375 Mol) Triethylamin versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 37.2 g (0.325 Mol) Methansulfonsäurechlorid, gelöst in 70 ml Dichlormethan, unter Rühren tropfenweise versetzt. Nach etwa 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und die organische Phase mit einer wäßrigen Lösung von  $\text{KHSO}_4$  und  $\text{NaHCO}_3$  und schließlich mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Dabei wurden 72.3 g (0.23 Mol), das sind 93 % der Theorie, Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid erhalten, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

$\alpha$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  5.13 (H-1,  $J$  5.1), 2.41 (H-2<sub>a</sub>,  $J$  5.1, 7.9, 14.9), 2.26 (H-2<sub>b</sub>,  $J$  2.0, 14.9), 5.09 (H-3,  $J$  2.0, 3.5, 7.9), 4.43 (H-4,  $J$  3.5, 3.9, 3.9), 4.33 (H-5<sub>a</sub>,  $J$  3.9, 12.0), 4.22 (H-5<sub>b</sub>,  $J$  3.9, 12.0); 3.09 (OMs), 3.40 (OCH<sub>3</sub>), 1.22 (3 CH<sub>3</sub>)

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

105.4 (C-1), 39.8 (C-2), 79.4 (C-3), 81.5 (C-4), 63.4 (C-5); 55.6 (OCH<sub>3</sub>); 27.5/39.2/179.2 (OPiv); 39.0 (OMs)

Beispiel 6:

Auf die in Beispiel 5 beschriebene Art und Weise und unter Verwendung von 1,5 Äquivalenten p-Toluolsulfonsäurechlorid wurde **Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-3-O-(p-toluolsulfonyl)-D-erythro-pentofuranosid** mit einer Ausbeute von 90 % der Theorie hergestellt.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

20 105.1/104.6 (C-1), 39.3 (C-2), 79.6/80.4 (C-3), 80.8/81.3 (C-4), 62.8/63.7 (C-5); 55.3/55.0 (OCH<sub>3</sub>); 27.2/39.3/179.5 (OPiv); 21.8/127.1/127.9/130.1/130.4/141.8 (OTs)

Beispiel 7:

25 Auf die in Beispiel 5 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-triphenylmethyl-D-erythro-pentofuranosid** mit einer Ausbeute von 87 % der Theorie hergestellt.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

30 105.1/104.9 (C-1), 38.7 (C-2), 81.3/80.7 (C-3), 82.6/82.5 (C-4), 63.7/63.2 (C-5); 55.0/54.6 (OCH<sub>3</sub>); 37.7 (OMs); 86.5/127.6/128.3/128.5/129.6/144.1 (OTr)

Beispiel 8:

40 Auf die im Beispiel 5 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-5-O-benzyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid und unter Verwendung von 1,5 Äquivalenten p-Toluolsulfonsäurechlorid, **Methyl-5-O-benzyl-2-desoxy-3-O-(p-toluolsulfonyl)-D-erythro-pentofuranosid** mit einer Ausbeute von 95 % der Theorie hergestellt.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

45 105.4/105.7 (C-1), 39.5 (C-2), 80.6/82.1 (C-3), 82.3/82.6 (C-4), **73.6/73.9** (C-5); 55.4/55.6 (OCH<sub>3</sub>); 21.8/22.0/22.0/69.4/70.9/127.7/128.6/128.7/129.2/130.7/131.1/138.5/142.2 (OBn und OTs)

Beispiel 9:

50 Auf die im Beispiel 5 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-5-O-tert.butyltrimethylsilyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-5-O-tert.butyltrimethylsilyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid** mit einer Ausbeute von 93 % der Theorie hergestellt.

$\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

105.9/105.7 (C-1), 39.9 (C-2), 82.1/80.7 (C-3), 84.5/84.6 (C-4), 63.8/63.1 (C-5); 55.7/55.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 38.8/38.5 (OMs); 26.1/19.3/-5.4/-5.3 (OTBDMS)

Beispiel 10:

Zu einer Lösung von 1.48 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid in einer Mischung aus 30 ml absolutem Dichlormethan und 2.5 ml (31 mMol) absolutem Pyridin wurde unter Rühren bei 5 °C langsam eine Lösung von 1.2 ml (10 mMol) Benzoylchlorid in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Dann wurde das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Danach wurden 1.0 ml Pyridin zugesetzt, auf 5 °C gekühlt und 1.2 ml (15.6 mMol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde 1 ml Wasser zugefügt und nach einer weiteren Stunde wurde die organische Phase mit wässrigen Lösungen von  $\text{KHSO}_4$  und  $\text{NaHCO}_3$  und mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Dabei wurden 3.2 g (9.7 mMol), das sind 97 % der Theorie, Methyl-5-O-benzoyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid erhalten, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

105.5/105.9 (C-1), 39.9/40.1 (C-2), 79.6/80.8/81.4/82.1 (C-3, C-4), 64.0/64.8 (C-5); 55.7/55.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 129.4/130.7/134.3/168.0 (OBz); 38.8/39.0 (OMs)

Beispiel 11:

Auf die im Beispiel 10 beschriebene Art und Weise wurde unter Verwendung von 4-Methylbenzoylchlorid Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-(4-methylbenzoyl)-D-erythro-pentofuranosid mit einer Ausbeute von 95 % der Theorie hergestellt.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )

105.2/104.9 (C-1), 38.9 (C-2), 81.1/80.5 (C-3), 81.5/81.1 (C-4), 64.1/63.7 (C-5); 54.8/54.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 37.5 (OMs); 21.1/129.7/129.8/129.9/130.4/130.9/144.5/166.3 (OMeBz)

Beispiel 12:

Auf die im Beispiel 10 beschriebene Art und Weise wurde unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester Methyl-2-desoxy-5-O-isobutyloxycarbonyl-3-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid mit einer Ausbeute von 95 % der Theorie hergestellt.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

105.5/105.9 (C-1), 39.8/40.1 (C-2), 79.5/81.1/81.2/81.5 (C-3, C-4), 66.6/67.8 (C-5); 55.7/55.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 19.2/28.1/74.5/75.9/158.0 (OIBOC); 38.6/38.9 (OMs)

Beispiel 13:

Zu einer Lösung von 1.48 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid und 0.92 g (11 mMol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in 50 ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei 0 °C 0.1 g (0.4 mMol) Pyridinium-toluol-4-sulfonat zugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und mit 2.2 g (22 mMol) Triethylamin und 1.7 g (15 mMol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde 10 Stunden gerührt und hierauf mit 1 ml Wasser versetzt. Nach einer weiteren Stunde

Rührens wurde die organische Phase mit wässrigen Lösungen von  $\text{KHSO}_4$  und  $\text{NaHCO}_3$  und mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Dabei wurden 2.9 g (9.3 mMol), das sind 93 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-tetrahydropyranyl-D-erythro-pentofuranosid** erhalten.

5

 $\alpha$ -Anomer: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

10

105.6/105.6 (C-1), 39.9/40.0 (C-2), 80.6 (C-3), 82.7/82.8 (C-4), 66.8/66.9 (C-5); 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 19.6/19.8/25.6/25.7/30.7/30.8/62.7/63.0/99.5/100.0 (OTHP); 38.9 (OMs)

 $\beta$ -Anomer:

15

 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

105.8/106.1 (C-1), 39.5/40.2 (C-2), 80.6/81.8/82.5/82.8 (C-3, C-4), 66.5/67.2 (C-5); 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ); 19.6/19.8/25.7/25.9/30.8/31.1/62.5/63.0/99.8 (b) (OTHP); 39.0 (OMs)

20

Beispiel 14:

25

Eine Lösung von 0.3 g (1 mMol) Methyl-3,5-di-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 30, in 6 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 0.3 g (2 mMol) Natriumbenzoat versetzt und unter Rühren 10 Stunden bei 80 °C gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 20 ml Dichlormethan und 10 ml Wasser aufgenommen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Dabei wurden 0.3 g (0.9 mMol), das sind 90 % der Theorie, **Methyl-5-O-benzoyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid** erhalten, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 10 übereinstimmen.

30

Beispiel 15:

35

3.10 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 5, wurden in 40 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 2.9 g (20 mMol) Natriumbenzoat versetzt und auf ca. 90 °C erwärmt. Nach 8 Stunden Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt, der Rückstand in 100 ml Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase zweimal mit je 15 ml Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor abgedampft. Dabei wurden 2.8 g (8.3 mMol), das sind 83 % der Theorie, **Methyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-threo-pentofuranosid** erhalten.

40

 $\alpha$ -Anomer: $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  5.25 (H-1, *J* 2.5, 5.5), 2.44 (H-2<sub>a</sub>, *J* 2.5, 6.5, 14.0), 2.33 (H-2<sub>b</sub>, *J* 3.5, 5.5, 14.0), 5.68 (H-3, *J* 3.5, 3.5, 6.5), 4.2 - 4.4 (H-4, H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>, *m*); 1.15, 1.18, 1.21 (je  $\text{CH}_3$ ), 3.39 ( $\text{OCH}_3$ ), 7.4 - 8.2 (Ph)

45

 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

104.7 (C-1), 40.9 (C-2), 74.4 (C-3), 77.0 (C-4), 62.3 (C-5); 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ); 27.2/38.9/179.5/129.2/130.3/134.1/166.6 (OBz und OPiv)

50

 $\beta$ -Anomer: $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

55

$\delta$  5.12 (H-1, *J* 4.2), 2.25 (H-2<sub>a</sub>, *J* 13.5), 2.47 (H-2<sub>b</sub>, *J* 4.2, 5.5, 13.5), 5.69 (H-3, *J* 5.5, 5.5), 4.52 (H-4, *J* 5.5, 5.5), 4.39 (H-5<sub>a</sub>, *J* 5.5), 4.37 (H-5<sub>b</sub>, *J* 5.5); 1.12, 1.20, 1.25 (je  $\text{CH}_3$ ), 3.41 ( $\text{OCH}_3$ ), 7.4 - 8.1 (Ph)

 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

105.7 (C-1), 40.2 (C-2), 73.2 (C-3), 79.4 (C-4), 64.3 (C-5); 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ); 27.4/39.0/179.0/129.4/130.6/131.2/134.3/134.7/167.0 (OBz und OPiv)

Beispiel 16:

Auf die im Beispiel 15 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-triphenylmethyl-D-erythro-pentofuranosid unter Verwendung von 2 Äquivalenten Kaliumacetat, **Methyl-3-O-acetyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-threo-pentofuranosid** mit einer Ausbeute von 84 % der Theorie hergestellt.

 $\alpha$ -Anomer: $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )

104.0 (C-1), 39.5 (C-2), 73.2 (C-3), 77.6 (C-4), 61.2 (C-5); 54.9 (OCH<sub>3</sub>); 20.4/171.0 (OAc); 87.5/127.6/128.4/128.5/128.7/144.1 (OTr)

 $\beta$ -Anomer: $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )

104.5 (C-1), 38.6 (C-2), 72.1 (C-3), 79.8 (C-4), 63.0 (C-5); 54.8 (OCH<sub>3</sub>); 20.8/170.5 (OAc); 86.5/127.6/128.3/128.4/128.7/144.2 (OTr)

Beispiel 17:

Auf die im Beispiel 15 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-5-O-benzyl-2-desoxy-3-O-(p-toluolsulfonyl)-D-erythro-pentofuranosid unter Verwendung von 2 Äquivalenten Kaliumacetat, **Methyl-3-O-acetyl-5-O-benzyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** mit einer Ausbeute von 87 % der Theorie hergestellt.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

105.5/105.8 (C-1), 39.7/39.7 (C-2), 73.8/74.1/80.6/82.1 (C-3, C-4), 70.7/71.0 (C-5); 55.5/55.7 (OCH<sub>3</sub>); 20.4/20.7/170.4/170.8 (OAc); 69.5/71.0/128.5/128.7/129.4/130.8/139.0 (OBn)

Beispiel 18:

1.68 g (5 mMol) Methyl-3-O-benzoyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-threo-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 15, wurden in 20 ml mit NH<sub>3</sub> gesättigtem Methanol gelöst und auf 50 °C erwärmt. Nach ca. 4 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand chromatographisch (Ethylacetat : Toluol = 3 : 1) gereinigt. Dabei wurden 0.86 g (3.7 mMol), das sind 74 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-threo-pentofuranosid** erhalten.

 $\alpha$ -Anomer $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  5.17 (H-1, *J* 3.5, 5.3), 2.22 (H-2<sub>a</sub>, *J* 2.2, 5.3, 14.0), 2.14 (H-2<sub>b</sub>, *J* 3.5, 5.8, 14.0), 4.30 (H-3, *J* 2.2, 3.5, 5.8), 4.03 (H-4, *J* 3.5, 5.1, 7.0), 4.53 (H-5<sub>a</sub>, *J* 7.0, 11.5), 4.19 (H-5<sub>b</sub>, *J* 5.1, 11.5); 3.36 (OCH<sub>3</sub>); 1.21 (3 CH<sub>3</sub>)

 $^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

105.0 (C-1), 42.8 (C-2), 71.7 (C-3), 79.3 (C-4), 62.4 (C-5), 55.9 (OCH<sub>3</sub>); 27.4/39.5/180.5 (OPiv)

 $\beta$ -Anomer: $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  5.08 (H-1, *J* 4.2), 2.17 (H-2<sub>a</sub>, *J* 13.7), 2.13 (H-2<sub>b</sub>, *J* 4.2, 8.7, 13.7), 4.30 (H-3, *n. a.*), 4.16 (H-4, *J* 4.1, 5.3, 6.9), 4.42 (H-5<sub>a</sub>, *J* 5.3, 11.6), 4.29 (H-5<sub>b</sub>, *J* 6.9, 11.6); 3.37 (OCH<sub>3</sub>), 1.21 (3 CH<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)105.8 (C-1), 41.7 (C-2), 71.9 (C-3), 82.6 (C-4), 64.6 (C-5); 55.4 (OCH<sub>3</sub>); 27.4/39.5/180.0 (OPiv)5 Beispiel 19:

Eine Lösung von 2.16 g (5 mMol) Methyl-3-O-acetyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-threo-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 16, in 20 ml absolutem Methanol wurde mit 1 ml einer 1-molaren Natriummethylatlösung in absolutem Methanol versetzt. Nach 1 Stunde wurde mit einem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>)) neutralisiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand chromatographisch (Petrolether : Ethylacetat = 5 : 1) gereinigt. Dabei wurden 1.6 g (4.1 mMol), das sind 82 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-threo-pentofuranosid** erhalten.

α-Anomer:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 5.17 (H-1, *J* 4.3, 4.3), 2.16 (H-2<sub>a</sub>, *J* 4.3, 4.3), 2.16 (H-2<sub>b</sub>, *J* 4.3, 4.3), 4.54 (H-3, *J* 4.3, 4.3, 4.4), 4.18 (H-4, *J* 4.4, 4.4, 6.8), 3.47 (H-5<sub>a</sub>, *J* 4.4, 9.7), 3.34 (H-5<sub>b</sub>, *J* 6.8, 9.7); 3.35 (OCH<sub>3</sub>), 7.2 - 7.5 (Ph)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)105.3 (C-1), 42.7 (C-2), 72.8 (C-3), 79.4 (C-4), 62.7 (C-5); 55.8 (OCH<sub>3</sub>); 87.9/128.1/128.8/129.2/144.5 (OTr)β-Anomer:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 5.09 (H-1, *J* 3.0), 2.08 (H-2<sub>a</sub>, H-2<sub>b</sub>, *bs*), 4.15 - 4.25 (H-3, H-4, *m*), 3.4 - 3.45 (H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>, *m*); 3.33 (OCH<sub>3</sub>), 7.2 - 7.5 (Ph)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)105.9 (C-1), 41.8 (C-2), 72.3 (C-3), 84.6 (C-4), 64.8 (C-5); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 87.4/128.0/128.7/129.7/145.0 (OTr)Beispiel 20:

Auf die in Beispiel 19 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-3-O-acetyl-5-O-benzyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid, **Methyl-5-O-benzyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 97 % der Theorie erhalten.

α/β-Anomerengemisch:<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

105.0/105.6 (C-1), 41.7/43.0 (C-2), 73.9/74.0 (C-3), 79.4/83.8 (C-4), 71.9/72.2 (C-5); 55.5/55.7 (OCH<sub>3</sub>); 69.4/70.7/128.4/128.5/129.1/139.0 (OBn)

Beispiel 21:

In 160 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) wurden 15.6 g (0.23 Mol) NaNO<sub>2</sub> vorgelegt und das Gemisch auf 130 °C erhitzt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 46.5 g (0.15 Mol) Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid, gelöst in 30 ml DMPU, unter gutem Rühren langsam zugetropft. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit 300 ml Dichlormethan und 400 ml Eiswasser versetzt, die organische Phase mit Wasser extrahiert, getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat = 2 : 1). Dabei wurden 25.0 g (0.11 Mol), das sind 72 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-threo-pentofuranosid** erhalten, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 18 übereinstimmen.

Beispiel 22:

Auf die in Beispiel 21 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-5-O-benzoyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-5-O-benzoyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 74 % erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

105.2/105.9 (C-1), 41.9/42.8 (C-2), 71.8/72.2 (C-3), 79.3/82.8 (C-4), 65.0/65.4 (C-5); 55.6/56.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 129.3/130.5/130.7/134.1/168.0 (OBz)

Beispiel 23:

Auf die in Beispiel 21 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-(4-methylbenzoyl)-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-2-desoxy-5-O-(4-methylbenzoyl)-D-threo-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 78 % erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )

104.8/105.5 (C-1), 42.2/41.0 (C-2), 70.1/69.6 (C-3), 79.8/78.6 (C-4), 65.3/64.0 (C-5); 54.7/54.5 ( $\text{OCH}_3$ ); 21.1/129.6/129.7/129.8/130.4/130.9/144.0/166.5 (OMeBz)

Beispiel 24:

Auf die in Beispiel 21 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-2-desoxy-5-O-isobutyloxycarbonyl-3-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-2-desoxy-5-O-isobutyloxy-carbonyl-D-threo-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 78 % erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

105.1/105.7 (C-1), 41.6/42.7 (C-2), 71.3/71.6 (C-3), 78.9/82.1 (C-4), 67.2/68.2 (C-5); 55.4/55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 19.0/27.9/74.5/74.7/157.8 (OIBOC)

Beispiel 25:

Auf die in Beispiel 21 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-tetrahydropyranyl-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-2-desoxy-5-O-tetrahydropyranyl-D-threo-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 72 % erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

zu komplex; 19.5/25.5/31.0/63.0/99.5 (alle b) (OTHP)

Beispiel 26:

Auf die in Beispiel 21 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-5-O-tert.butyltrimethylsilyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-5-O-tert.-butyltrimethylsilyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 79 % erhalten.

$\alpha$ -Anomer: $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )104.2 (C-1), 42.5 (C-2), 69.9 (C-3), 82.5 (C-4), 62.2 (C-5); 54.5 (OCH<sub>3</sub>); 0.1/19.0/25.7 (OTBDMS) $\beta$ -Anomer: $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )104.5 (C-1), 41.1 (C-2), 69.3 (C-3), 83.6 (C-4), 63.4 (C-5); 54.4 (OCH<sub>3</sub>); 0.1/19.0/25.8 (OTBDMS)Beispiel 27:

Eine Lösung von 1.16 g (5 mMol) Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid in 15 ml absolutem Dichlormethan und 1.0 ml (12 mMol) Pyridin wurde unter Eiskühlung und Rühren langsam mit einer Lösung von 0.9 ml (5.3 mMol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 5 ml absolutem Dichlormethan versetzt. Nach 15 Minuten wurde die organische Phase mit wäßrigen Lösungen von KHSO<sub>4</sub> und NaHCO<sub>3</sub> und schließlich mit Eiswasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf etwa ein Viertel des ursprünglichen Volumens eingengt, mit 10 ml N,N-Dimethylformamid und 1.0 g (14.5 mMol) Natriumnitrit versetzt und 2 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde hierauf am Rotavapor abgedampft, der Rückstand mit 25 ml Dichlormethan und 15 ml Wasser versetzt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Ethylacetat: Toluol = 3:1). Dabei wurden 0.84 g (3.6 mMol), das sind 72 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-threo-pentofuranosid** erhalten, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 18 übereinstimmen.

Beispiel 28:

Auf die in Beispiel 27 beschriebene Art und Weise wurde, ausgehend von Methyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-erythro-pentofuranosid, **Methyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-threo-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 82 % hergestellt, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 19 übereinstimmen.

Beispiel 29:

Eine Lösung von 0.3 g (1 mMol) Methyl-2-desoxy-3,5-di-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 30, in 6 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 0.17 g (1.2 mMol) Natriumbenzoat versetzt und 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Zugabe von 0.7 g (10 mMol) Natriumnitrit wurde die Temperatur auf 120 °C erhöht und weitere 3 Stunden gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 30 ml Dichlormethan und 30 ml Wasser aufgenommen und die organische Phase mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und chromatographisch gereinigt (Petrolether: Ethylacetat = 1:1). Dabei wurden 0.18 g (0.72 mMol), das sind 72 % der Theorie, **Methyl-5-O-benzoyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** erhalten, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 22 übereinstimmen.

Beispiel 30:

Zu einer Lösung von 1.48 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-D-erythro-pentofuranosid in 20 ml absolutem Dichlormethan und 5 ml (61.8 mMol) Pyridin wurde eine Lösung von 2.5 ml (32.0 mMol) Methansulfonsäurechlorid getropft, wobei sich die Reaktionsmischung erwärmte. Anschließend wurde ca. 2 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 2 ml Wasser zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde anschließend mit einer wäßrigen Lösung von KHSO<sub>4</sub> und NaHCO<sub>3</sub> und mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Dabei wurden 2.9 g (9.5 mMol), das sind 95 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-3,5-di-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid** erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)105.5/106.0 (C-1), 39.6/39.8 (C-2), 78.9/80.2 (C-3), 81.0/81.4 (C-4), 68.6/69.0 (C-5); 55.7/55.9 (OCH<sub>3</sub>); 37.9/38.6 (OMs)

Beispiel 31:

Zu einer Lösung von 3.04 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-3,5-di-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 30, in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurden 5.9 g (60 mMol) Kaliumacetat zugegeben und das Gemisch über Nacht bei 90 °C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurden 50 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan zugesetzt, die organische Phase einmal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Toluol : Ethylacetat = 2 : 1) gereinigt. Dabei wurden 1.95 g (8.4 mMol), das sind 84 % der Theorie, **Methyl-3,5-di-O-acetyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** erhalten.

 $\alpha$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  5.17 (H-1,  $J$  2.6, 5.6), 2.30 (H-2<sub>a</sub>,  $J$  2.6, 6.6, 14.7), 2.18 (H-2<sub>b</sub>,  $J$  3.0, 5.6, 14.7), 5.43 (H-3,  $J$  3.0, 4.1, 6.6), 4.18 - 4.32 (H-4, H-5<sub>a</sub>,  $m$ ), 4.08 (H-5<sub>b</sub>,  $J$  5.7, 11.6, 17.3); 3.38 ( $\text{OCH}_3$ ), 2.10 (2  $\text{CH}_3$ )

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

104.8 (C-1), 40.8 (C-2), 74.0 (C-3), 76.9 (C-4), 62.7 (C-5); 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 21.1/171.3/171.8 (OAc)

 $\beta$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  5.07 (H-1,  $J$  1.1, 5.5), 2.40 (H-2<sub>a</sub>,  $J$  5.5, 7.2, 14.7), 2.10 (H-2<sub>b</sub>,  $J$  1.1, 2.1, 14.7), 5.41 (H-3,  $J$  2.1, 3.6, 7.2), 4.2 - 4.45 (H-4, H-5<sub>a</sub>, H-5<sub>b</sub>,  $m$ ); 3.39 ( $\text{OCH}_3$ ), 2.10 (2  $\text{CH}_3$ )

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

105.4 (C-1), 39.9 (C-2), 72.7 (C-3), 79.1 (C-4), 64.3 (C-5); 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 21.2/21.3/171.7/171.9 (OAc)

Beispiel 32:

1.16 g (5 mMol) Methyl-3,5-di-O-acetyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid in 20 ml absolutem Methanol wurden mit 1 ml einer 1-molaren Natriummethylatlösung in absolutem Methanol versetzt und ca. 1 Stunde gerührt. Hierauf wurde mit einem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120 ( $\text{H}^+$ )) neutralisiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand chromatographiert (Petrolether : Ethylacetat = 5 : 1). Dabei wurden 0.67 g (4.5 mMol), das sind 90 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

104.5/104.3 (C-1), 42.4/41.1 (C-2), 70.1/69.4 (C-3), 83.6/82.1 (C-4), 61.0/59.9 (C-5); 54.6/54.5 ( $\text{OCH}_3$ )

Beispiel 33:

1.52 g (5 mMol) Methyl-2-desoxy-3,5-di-O-methansulfonyl-D-erythro-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 30, wurden mit 1.38 g (20 mMol) Natriumnitrit in 15 ml N,N-Dimethylformamid 13 Stunden bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der feste Rückstand zweimal mit je 30 ml Aceton digeriert, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Dabei wurden 0.70 g (4.75 mMol), das sind 95 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** erhalten, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 32 übereinstimmen.

Beispiel 34:

Eine Lösung von 3.90 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-threo-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 19, in 40 ml absolutem Dichlormethan wurde mit 1.25 ml (10 mMol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex und 2.5 ml (98.6 mMol) absolutem Methanol versetzt und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt,

worauf etwa die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert wurde. Durch Zusetzen von Petrolether wurden 1.3 g (8.8 mMol), das sind 88 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** ausgefällt, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 32 übereinstimmen.

5

Beispiel 35:

Eine Lösung von 1.26 g (5 mMol) Methyl-2-desoxy-5-O-benzoyl-D-threo-pentofuranosid in 15 ml absolutem Methanol wurde bei Raumtemperatur mit 0.5 ml (0.5 mMol) einer 1-molaren Natriummethanolatlösung in absolutem Methanol versetzt. Nach einer Stunde wurde mit Hilfe des Ionenaustauschers Amberlite IR 120 ( $H^+$ ) neutralisiert und das Lösungsmittel abgedampft. Dabei wurden 0.70 g (4.7 mMol), das sind 94 % der Theorie, **Methyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid** erhalten, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 32 übereinstimmen.

10

Beispiel 36:

Eine Lösung von 1.48 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-D-threo-pentofuranosid wurde in einem Gemisch aus 10 ml Dioxan und 20 ml Wasser gelöst, mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und unter Rühren bei 35 °C gehalten. Nach ca. 6 Stunden wurde mit dem Ionenaustauscher Merck III ( $OH^-$ ) neutralisiert, und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Dabei wurden 1.18 g (8.8 mMol), das sind 88 % der Theorie, **2-Desoxy-D-threo-pentose** erhalten.

20

 $^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ )

97.6/95.2 (C-1), 42.1/39.7 (C-2), 73.7/73.6/73.2/71.4/68.3/65.9 (C-3,4,5)

25

Beispiel 37:

32.9 g (0.14 Mol) Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl-D-threo-pentofuranosid wurden in 230 ml Dichlormethan gelöst, auf -5 °C gekühlt und mit 25 g Pyridin versetzt. Zu dieser Lösung wurden 32.3 g (0.154 Mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid, gelöst in 700 ml Dichlormethan unter Rühren langsam zugetropft. Nach ca. 1 Stunde weiteren Rührens wurde die Lösung mit Eiswasser versetzt und das überschüssige Pyridin durch Ansäuern mit 10 %-iger Salzsäure und mehrmaligem Auswaschen mit Wasser entfernt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und auf -25 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren 168 ml einer 1-molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran während einer Stunde zugetropft. Nach 24 Stunden Nachrührens bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft und der Rückstand mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Der Rückstand wurde säulen-chromatographisch (Petrolether : Ethylacetat = 10 : 1) gereinigt. Dabei wurden 17.9 g (75.6 mMol), das sind 54 % der Theorie, **Methyl-2,3 didesoxy-3-fluor-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid** erhalten.

40

 $\alpha$ -Anomer: $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )

105.9 (C-1), 40.1 (C-2, *J* 20.8), 94.4 (C-3, *J* 181.1), 82.3 (C-4, *J* 27.1), 63.9 (C-5, *J* 9.2); 55.7 ( $OCH_3$ ); 27.5/39.5/179.2 (OPiv)

45

 $\beta$ -Anomer: $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )

107.0 (C-1, *J* 2.9), 40.3 (C-2, *J* 21.6), 95.5 (C-3, *J* 180.7), 83.0 (C-4, *J* 25.0), 64.6 (C-5, *J* 9.3); 56.2 ( $OCH_3$ ); 27.2/39.5/179.2 (OPiv)

50

Beispiel 38:

Auf die in Beispiel 37 beschriebene Art und Weise werde aus Methyl-2-desoxy-5-O-triphenylmethyl-D-threo-pentofuranosid **Methyl-2,3-didesoxy-3-fluor-5-O-triphenylmethyl-D-erythro-pentofuranosid** in einer Ausbeute von 76 % erhalten.

55

$\alpha$ -Anomer: $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

106.8 (C-1), 40.4 (C-2,  $J$  20.6), 95.7 (C-3,  $J$  179.3), 84.7 (C-4,  $J$  25.6), 64.4 (C-5,  $J$  9.9); 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 87.5/128.8/129.5/130.3/145.5 (OTr)

 $\beta$ -Anomer: $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

106.4 (C-1), 39.8 (C-2,  $J$  21.2), 95.4 (C-3,  $J$  177.5), 84.0 (C-4,  $J$  23.6), 64.3 (C-5,  $J$  10.0); 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 87.5/128.0/128.5/129.4/144.7 (OTr)

Beispiel 39:

4.64 g (20 mMol) Methyl-2-desoxy-5-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-threo-pentofuranosid, hergestellt gemäß Beispiel 21, wurden auf die in Beispiel 5 beschriebene Art und Weise in 5.83 g (18.8 mMol) Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-threo-pentofuranosid, das sind 94 % der Theorie, übergeführt.

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

104.6 (C-1), 41.4 (C-2), 77.2 (C-3), 79.8 (C-4), 61.7 (C-5); 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ); 27.4/40.2/179.5 (OPiv); 38.9 (OMs)

Beispiel 40:

Eine Mischung von 3.1 g (10 mMol) Methyl-2-desoxy-3-O-methansulfonyl-5-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-threo-pentofuranosid, 5.8 g (100 mMol) Kaliumfluorid und 20 g Acetamid wurde für 1 Stunde auf 150 °C unter Rühren erhitzt, worauf auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 100 ml wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft und diese Lösung zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und chromatographisch gereinigt (Ethylacetat : Petrolether = 1 : 5). Dabei wurden 0.75 g (3.2 mMol), das sind 32 % der Theorie, Methyl-2,3-didesoxy-3-fluor-5-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-erythro-pentofuranosid erhalten, dessen physikalische Daten mit denen des Beispiels 37 übereinstimmen.

Beispiel 41:

Die Abspaltung der Schutzgruppe R<sub>7</sub> aus einer Verbindung der Formel VII erfolgte, in Abhängigkeit von ihrer Funktionalität, entweder durch Säurekatalyse auf die in Beispiel 34 beschriebene Art und Weise für Triphenylmethyl- und Tetrahydropyranylgruppen oder durch Basenkatalyse auf die in Beispiel 35 beschriebene Art und Weise für Acyl-, Alkyloxycarbonyl- und Aryloxycarbonylgruppen, Hydrogenolyse für Benzylether oder durch Fluoridionen für Silylethergruppen, in jedem Fall in einer Ausbeute von 85 bis 95 % Methyl-2,3-didesoxy-3-fluor- $\alpha$ -D-erythro-pentofuranosid.

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )

106.3 (C-1), 39.2 (C-2,  $J$  19.8 Hz), 95.1 (C-3,  $J$  174.2 Hz), 84.7 (C-4,  $J$  24.7 Hz), 61.5 (C-5,  $J$  10.8 Hz); 55.3 ( $\text{OCH}_3$ )

Beispiel 42:

Methyl-2,3-didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentofuranosid wurde auf die in Beispiel 36 beschriebene Art und Weise zu 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentose hydrolysiert, das als Gemisch der überwiegend pyranoiden Formen in einer Ausbeute von 91 % der Theorie isoliert wurde.

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )

95.3 (C-1, m), 36.7/36.4 (C-2, 19.2/19.0 Hz), 93.4/92.0 (C-3, 177.0/172.5 Hz), 68.9/68.3 (C-4, 11.2/14.4 Hz), 66.0/64.4 (C-5, 4.9/8.3 Hz)

Beispiel 43:

2.51 g (10.2 mMol) Methyl-2,3-didesoxy-3-fluor-5-O-pivaloyl-D-erythro-pentofuranosid und 4.29 g (15.9 mMol) 5-Methyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidin wurden in 100 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 3.38 ml (12.7 mMol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat zugegeben. Nach ca. 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor abgedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel säulenchromatographisch (Chloroform : Aceton = 9 : 1) gereinigt. Dabei wurden 2.05 g (6.2 mMol), das sind 59 % der Theorie, eines Gemisches von 3'-Desoxy-3'-fluor-5'-O-pivaloyl-thymidin und seinem Anomeren erhalten.

 $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch: $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

151.4/151.7 (C-1), 165.1/165.3 (C-4), 111.7/112.2 (C-5), 12.8/12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 135.4/135.9 (C-6), 85.8/87.0 (C-1'), 38.9/39.6 (C-2'),  $J$  21.3/20.7, 94.0/94.5 (C-3'),  $J$  179.6/178.2, 83.1/85.1 (C-4'),  $J$  26.6/24.5, 63.8/64.0 (C-5'),  $J$  11.5/10.5

Dieses Gemisch wurde in 60 ml Methanol gelöst und mit 2.14 ml 30 %iger Natriummethylatlösung in absolutem Methanol versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Essigsäure neutralisiert und am Rotavapor zur Trockene eingengt, in Chloroform aufgenommen, vom kristallinen Natriumacetat abfiltriert und wieder zur Trockene eingengt. Der ölige Rückstand wurde aus 2-Propanol kristallisiert. Dabei wurden 0.458 g (2.0 mMol), das sind 31 % der Theorie über beide Schritte, 3'-Desoxy-3'-fluor-thymidin erhalten.

 $\beta$ -Anomer: $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7.95 (H-6), 1.85 ( $\text{CH}_3$ ), 6.18 (H-1',  $J$  7.4, 7.5), 2.4 - 2.6 (H-2'<sub>a</sub>, H-2'<sub>b</sub>,  $m$ ), 5.33 (H-3',  $J$  2.5, 3.0, 53.5), 4.34 (H-4',  $J$  1.8, 2.6, 27.4), 3.93 (H-5'<sub>a</sub>,  $J$  1.8, 2.0, 11.8), 3.88 (H-5'<sub>b</sub>,  $J$  2.6, 11.8)

 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

151.6 (C-2), 165.5 (C-4), 112.3 (C-5), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 139.9 (C-6), 89.3 (C-1'), 38.4 (C-2',  $J$  20.6), 95.8 (C-3',  $J$  177.8), 86.7 (C-4',  $J$  24.9), 63.4 (C-5',  $J$  10.6)

Beispiel 44:

Auf die im Beispiel 43 beschriebene Art und Weise wurde unter Verwendung von 2,4-Bis(trimethylsilyloxy)-pyrimidin 2',3'-Didesoxy-3'-fluor-uridin in einer Ausbeute von 36 % der Theorie erhalten.

 $\beta$ -Anomer: $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  6.21 (H-1',  $J$  5.5, 8.9), 2.1 - 2.6 (H-2'<sub>a</sub>, H-2'<sub>b</sub>,  $m$ ), 5.31 (H-3',  $J$  4.5, 53.5), 4.18 (H-4',  $J$  3.0, 4.0, 27.5), 3.64 (H-5'<sub>a</sub>,  $J$  3.0, 11.9), 3.58 (H-5'<sub>b</sub>,  $J$  4.0, 11.9), 5.69 (H-5',  $J$  8.2), 7.88 (H-6,  $J$  8.2),

 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )

152.1 (C-2), 165.2 (C-4), 103.2 (C-5), 141.7 (C-6), 84.9 (C-1'), 37.6 (C-2',  $J$  20.3), 95.9 (C-3',  $J$  174.8), 86.5 (C-4',  $J$  22.9), 61.4 (C-5',  $J$  11.2)

Beispiel 45:

Auf die in Beispiel 43 beschriebene Art und Weise wurde unter Verwendung von 5-Fluor-2,4-bis(trimethylsilyloxy)-pyrimidin 2',3'-Didesoxy-3',5-difluor-uridin in einer Ausbeute von 30 % der Theorie erhalten.

$\alpha$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  6.31 (H-1',  $J$  1.6), 2.78 (H-2'<sub>a</sub>,  $J$  5, 7, 16, 42), 2.50 (H-2'<sub>b</sub>,  $J$  16, 24), 5.24 (H-3',  $J$  5, 54), 4.85 (H-4',  $J$  4, 5, 24), 4.17, (H-5'<sub>a</sub>,  $J$  4, 7), 4.08 (H-5'<sub>b</sub>,  $J$  4, 7), 7.54 (H-6,  $J$  6)

 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

150.3 (C-2), 158.0 (C-4,  $J$  26.3), 141.3 (C-5,  $J$  231.5), 125.5 (C-6,  $J$  34.7), 87.2 (C-1'), 38.5 (C-2',  $J$  20.3), 94.9 (C-3',  $J$  175.4), 84.7 (C-4',  $J$  24.8), 63.8 (C-5',  $J$  11.7)

 $\beta$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  6.20 (H-1',  $J$  1.8, 5.6, 8.8), 2.47 (H-2'<sub>a</sub>,  $J$  5.6, 14.7, 22.9), 2.27 (H-2'<sub>b</sub>,  $J$  4.8, 9.0, 14.7, 40.2), 5.31 (H-3',  $J$  4.6, 53.7), 4.20 (H-4',  $J$  3.5, 3.5, 27.2), 3.66 (H-5'<sub>a</sub>,  $J$  3.5, 11.9), 3.61 (H-5'<sub>b</sub>,  $J$  3.5, 11.9), 8.10 (H-6,  $J$  6.2)

 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

150.6 (C-2), 158.6 (C-4,  $J$  26.4), 141.5 (C-5,  $J$  231.7), 125.7 (C-6,  $J$  34.8), 85.2 (C-1'), 37.6 (C-2',  $J$  20.3), 95.8 (C-3',  $J$  174.8), 85.9 (C-4',  $J$  23.0), 61.3 (C-5',  $J$  11.2)

Beispiel 46:

Auf die in Beispiel 43 beschriebene Art und Weise wurde unter Verwendung von 5-Chlor-2,4-bis(trimethylsilyloxy)-pyrimidin **5-Chlor-2',3'-didesoxy-3'-fluor-uridin** in einer Ausbeute von 34 % der Theorie erhalten.

 $\alpha$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  6.15 (H-1',  $J$  1.2, 6.1), 2.72 (H-2'<sub>a</sub>,  $J$  5.1, 7.4, 15.8, 42.9), 2.38 (H-2'<sub>b</sub>,  $J$  15.8, 24.1), 5.33 (H-3',  $J$  4.6, 54.3), 4.71 (H-4',  $J$  3.4, 4.9, 24.4), 3.51 (H-5'<sub>a</sub>,  $J$  3.4, 12.5), 3.43 (H-5'<sub>b</sub>,  $J$  4.9, 12.5), 7.90 (H-6)

 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

151.0 (C-2), 160.8 (C-4), 107.9 (C-5), 138.6 (C-6), 87.5 (C-1'), 38.9 (C-2',  $J$  20.0), 95.6 (C-3',  $J$  173.6), 88.3 (C-4',  $J$  21.6), 61.4 (C-5',  $J$  11.3)

 $\beta$ -Anomer: $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  6.20 (H-1',  $J$  5.8, 8.9), 2.48 (H-2'<sub>a</sub>,  $J$  5.8, 14.5, 21.7), 2.32 (H-2'<sub>b</sub>,  $J$  4.9, 8.9, 14.5, 40.2), 5.32 (H-3',  $J$  4.6, 53.7), 4.22 (H-4',  $J$  3.3, 3.3, 23.2), 3.65 (H-5'<sub>a</sub>, H-5'<sub>b</sub>,  $bs$ ), 8.15 (H-6)

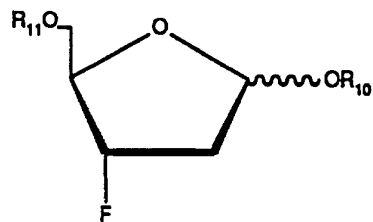
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

151.1 (C-2), 160.6 (C-4), 108.7 (C-5), 138.9 (C-6), 85.5 (C-1'), 38.0 (C-2',  $J$  20.5), 95.8 (C-3',  $J$  175.0), 86.1 (C-4',  $J$  23.0), 61.3 (C-5',  $J$  11.1)



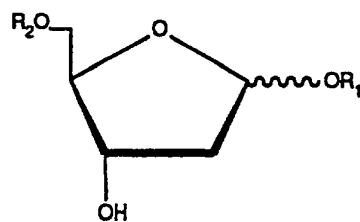
## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Herstellung von 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentofuranosen der Formel



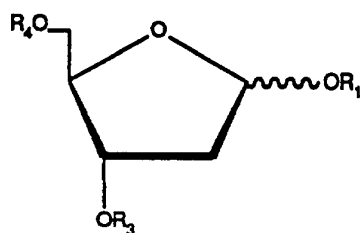
I,

in der  $R_{10}$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R_{11}$  Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel



II,

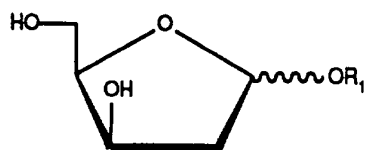
in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R_2$  Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, pro Hydroxygruppe mit 1 bis 1.5 Äquivalenten eines unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierten Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonsäurehalogenids oder -anhydrids in Gegenwart einer Base, mit oder ohne ein unter den Reaktionsbedingungen inertes Verdünnungsmittel, zu einer Verbindung der Formel



III

sulfonyliert wird, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,  $R_3$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonylgruppe bedeutet und  $R_4$ , falls  $R_2$  vor der Sulfonylierung Wasserstoff bedeutet hat, die Bedeutung von  $R_3$  hat oder, falls  $R_2$  vor der Sulfonylierung eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet hat, diese Bedeutung übernimmt, worauf die Verbindung der Formel III unter Walden-Umkehr

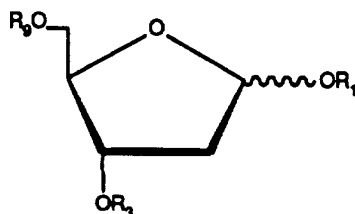
a) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe, von zumindest 2 Äquivalenten ionogenem Nitrit in einem Verdünnungsmittel zu einer Verbindung der Formel



IVa

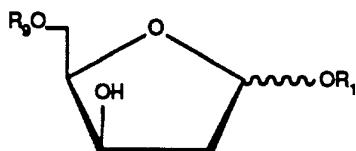
umgesetzt wird, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, worauf die Position 5 auf übliche Weise mit einer Hydroxyschutzgruppe geschützt wird,

- b) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von 1 bis 1.5 Äquivalenten eines nucleophilen Carboxylates zu einer Verbindung der Formel



IVba

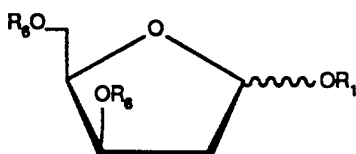
umgesetzt wird, in der  $R_1$  und  $R_3$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_9$  eine Acylgruppe bedeutet, worauf eine zumindest molare Menge eines ionogenen Nitrits in einem Verdünnungsmittel zugegeben wird, wobei eine Verbindung der Formel



IVbb

entsteht, in der  $R_1$  und  $R_9$  ihre Bedeutung beibehalten haben,

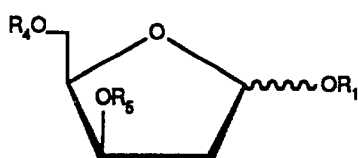
- c) falls  $R_4$  in Formel III die Bedeutung von  $R_3$  hat, durch Zugabe von mindestens 2 Äquivalenten eines nucleophilen Carboxylates zu einer Verbindung der Formel



IVc

umgesetzt wird, in der  $R_1$  seine Bedeutung beibehalten hat und  $R_6$  eine Acylgruppe bedeutet, worauf  $R_6$  auf übliche Weise abgespalten wird und worauf danach die Position 5 wie üblich durch eine Hydroxyschutzgruppe geschützt wird,

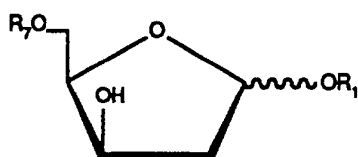
- d) falls  $R_4$  in Formel III eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, durch Zugabe einer zumindest äquimolaren Menge eines nucleophilen Carboxylates oder ionogenen Nitrits in einem Verdünnungsmittel zu einer Verbindung der Formel



IVd

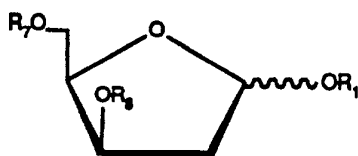
umgesetzt wird, in der  $R_1$  und  $R_4$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe bedeutet, worauf  $R_5$ , sofern es nicht ohnehin Wasserstoff bedeutet, auf übliche Weise abgespalten wird,

wobei in allen Fällen a) bis d) eine Verbindung der Formel



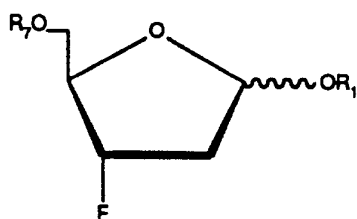
V

entsteht, in der  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R_7$  eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, worauf die Verbindung der Formel V durch Zugabe einer 1 bis 1.5 molaren Menge eines unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierten Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonsäurehalogenids oder -anhydrids in Gegenwart einer Base mit oder ohne ein unter den Reaktionsbedingungen inertes Verdünnungsmittel in diese Verbindung der Formel



VI

übergeführt wird, in der  $R_1$  und  $R_7$  ihre Bedeutung beibehalten haben und  $R_8$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogenatome oder Alkoxygruppen substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Aralkylsulfonylgruppe oder die Imidazolsulfonylgruppe bedeutet, worauf die Verbindung der Formel VI durch Zusetzen von mindestens einer molaren Menge einer ionogenen Fluoridverbindung in eine Verbindung der Formel



VII

übergeführt wird, in der  $R_1$  und  $R_7$  ihre Bedeutung beibehalten haben, worauf gegebenenfalls  $R_7$  und/oder  $R_1$  auf übliche Weise abgespalten werden, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, in der  $R_{10}$  und  $R_{11}$  die oben angegebene Bedeutung haben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel II, in der  $R_1$  eine Methylgruppe und  $R_2$  Wasserstoff oder eine Acylgruppe bedeutet, eingesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel II, in der  $R_1$  eine Methylgruppe und  $R_2$  eine Acetyl-, Pivaloyl- oder Benzoylgruppe bedeutet, eingesetzt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß für die Sulfonylierung einer Verbindung der Formel II Methansulfonsäurechlorid oder p-Toluolsulfonsäurechlorid eingesetzt wird.

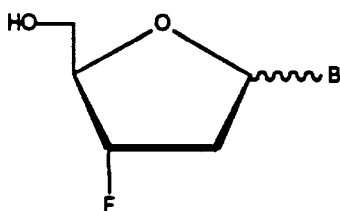
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß für die Substitution der Sulfonsäuregruppe aus einer Verbindung der Formel III ionogenes Nitrit eingesetzt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß für die Sulfonylierung einer Verbindung der Formel V Methansulfonsäurechlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid oder Trifluormethansulfonsäureanhydrid eingesetzt wird.

7. 2-Desoxy-D-threo-pentose

8. 2,3-Didesoxy-3-fluor-D-erythro-pentose

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I, hergestellt nach Anspruch 1, zur Herstellung von 2',3'-Didesoxy-3'-fluor-nucleosiden, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I mit einer Purin- oder Pyrimidinbase nach einer zur Kondensation von Glykosiden mit Purin- oder Pyrimidinbasen geeigneten Methode kondensiert wird, worauf gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abgespalten werden, wobei eine Verbindung der Formel



VIII

entsteht, in der B den Rest einer Purin- oder Pyrimidinbase bedeutet, worauf, falls gewünscht, die gebildeten Anomeren der Formel VIII auf übliche Weise durch Kristallisieren oder chromatographisch getrennt werden.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I, in der  $R_{10}$  eine Methyl- und  $R_{11}$  eine Acylgruppe bedeutet, mit einer mindestens äquimolaren Menge einer silylierten Purin- oder Pyrimidinbase unter Katalyse kondensiert wird, die vorhandenen Schutzgruppen abgespalten und die gebildeten Anomeren der Formel VIII auf übliche Weise durch Kristallisieren oder chromatographisch getrennt werden.