

Schema 3.

in (11a), (11b) bzw. (11c) mit apicalem X umlagern, ehe X unter Bildung von $(\bar{9})$, dem Antipoden von (9), abgespalten werden kann. Liegen im Ligandensatz $\{L^1, L^2, L^3, X, Y\}$ keine Einschränkungen bezüglich der Platzierung am pentakoordinierten Gerüst vor, so wird eine normale S_N2 -Reaktion gemäß $(7) \rightarrow (8) \rightarrow (9)$ beobachtet – mit (8) als Übergangszustand oder Zwischenstufe – weil die Gruppe X aus (8) [oder (10)] sehr viel rascher austritt als die für eine retentive S_N -Reaktion notwendige Umlagerung $(10) \rightarrow (11)$ stattfindet. Ist hingegen die Anlagerung von Y an (7) zu (8) vom Ligandensortiment her schwieriger als die Bildung von (10a), (10b) oder (10c), so beobachtet man $(7) \rightarrow (10) \rightarrow (11) \rightarrow (\bar{9})$, wobei (10) und (11) keine Übergangszustände sein können, sondern wegen der für die permutative Isomerisierung $(10) \rightarrow (11)$ erforderlichen Lebensdauer Zwischenstufen sein müssen. Bilden L^1 und L^2 beispielsweise einen drei- oder vier-, gegebenenfalls auch fünfgliedrigen Ring, so scheiden die Spezies (8), (10c) und (11a) mit diäquatorialem kleinem Ring als S_N -Zwischenstufen aus Spannungsgründen aus, und $(7) \rightarrow (10a) \rightarrow (11b) \rightarrow (\bar{9})$ und $(7) \rightarrow (10b) \rightarrow (11c) \rightarrow (\bar{9})$ sind die schnellsten S_N -Reaktionen.

Ein Mechanismus analog Schema 2 kann auch für die Retention bei der Reduktion von gem. Dihalogencyclopropanen mit $LiAlH_4$ und $LiAlD_4$ ^[10] und analogen Umsetzungen^[11] herangezogen werden.

Laut quantenmechanischen Berechnungen^[12] sind Cyclopropan-Derivate mit pentakoordiniertem Kohlenstoff, deren Geometrie einer Barriersituation bei der Turnstile-Rotation ähnelt, energetisch günstiger als Anordnungen, die (6) entsprechen.

Nucleophile Substitutionen am Phosphor^[13], welcher Glied eines Vierrings ist, verlaufen analog dem Schema $(1) \rightarrow (2) \rightarrow (3)$. Allerdings ist kürzlich auch eine weitgehende Inversion beobachtet worden^[14], möglicherweise findet hier neben einer Permutations-Isomerisierung der pentakoordinierten Zwischenstufe durch TR auch noch eine Interkonversion durch TR^[8] statt. Die konfigurationserhaltenden nucleophilen Substitutionen am Silicium^[15] könnten ebenfalls über

interkonvertierende, pentakoordinierte Zwischenstufen verlaufen.

Eingegangen am 12. August 1974 [Z 114]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 27829-84-1 / (2): 53778-40-8 / (3): 53778-41-9 / LiBr: 7550-35-8 / NaJ: 7681-82-5.

[1] I. Lillien u. L. Handloser, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1213.

[2] A. Streitwieser: *Solvolytic Displacement Reactions*. McGraw-Hill, New York 1962, S. 1–34, und dort zit. Lit.

[3] Siehe zur Definition von Retention und Inversion: a) J. Gasteiger, P. Gillespie, D. Marquarding u. I. Ugi, *Top. Curr. Chem.* 48, 1 (1974); b) J. Blair, J. Gasteiger, C. Gillespie, P. D. Gillespie u. I. Ugi, *Tetrahedron* 30, 1845 (1974).

[4] L. Fowden, E. D. Hughes u. C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* 1955, 3187, und dort zit. Lit.

[5] Siehe [2], dort S. 11 und 12.

[6] G. M. Lumpman, G. D. Hager u. G. L. Couchan, *J. Org. Chem.* 35, 2398 (1970).

[7] P. D. Gillespie u. I. Ugi, *Angew. Chem.* 83, 493 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 503 (1971), und dort zit. Lit.

[8] I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek u. P. Gillespie, *Accounts Chem. Res.* 4, 288 (1971); P. Gillespie, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquarding, S. Pfohl, F. Ramirez, E. A. Tsolis u. I. Ugi, *Angew. Chem.* 83, 691 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 687 (1971).

[9] a) D. Marquarding, F. Ramirez, I. Ugi u. P. D. Gillespie, *Angew. Chem.* 85, 99 (1973); *Angew. Chem. internat. Edit.* 12, 91 (1973); b) L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl u. A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 53, 2059 (1970).

[10] H. Yamanaka, T. Yagi, K. Teramura u. T. Ando, *Chem. Commun.* 1971, 380; C. W. Jefford, U. Burger, M. H. Laffer u. T. Kabengele, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2483.

[11] J. T. Groves u. K. W. Ma, *Tetrahedron Lett.* 1974, 909.

[12] a) Pentakoordinierte C-Anionen: A. M. Wooley u. M. S. Child, *Mol. Phys.* 19, 625 (1970); A. Dedin u. A. Veillard, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 6730 (1972); R. F. Bader, A. J. Duke u. R. R. Messer, *ibid.* 95, 7715 (1973); b) Pentakoordinierte Cyclopropan-Derivate: W. D. Stohrer, *Chem. Ber.* 107, 1795 (1974); CNDO/2- und ab-initio-Rechnungen über das H^{\ominus} -Addukt von 1,1-Difluorocyclopropan wurden von J. Gasteiger, W. Schubert und R. Kopp am hiesigen Institut durchgeführt.

[13] Siehe [9a], dort [34], [49], [51–54], [57]; C. R. Hall u. D. J. H. Smith, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1696.

[14] J. Emsley, T. B. Middleton u. J. K. Williams, *J. C. S. Dalton* 1974, 633.

[15] L. H. Sommer: *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*. McGraw-Hill, New York 1965; B. G. McKinnie, N. S. Bhacca, F. K. Cartledge u. J. Fayssonx, *J. Amer. Chem. Soc.* 96, 2537 (1974).

Asymmetrisch induzierte Vierkomponenten-Kondensationen mit extrem hoher Stereoselektivität und Selektivitäts-Multiplikation^[**]

Von Reinhard Urban und Ivar Ugi^[*]

Bei der Synthese von Peptid-Fragmenten durch Vierkomponenten-Kondensation^[1] ist es wesentlich, die neu entstehende α -Aminosäureeinheit gezielt mit möglichst hoher Stereoselektivität in der erwünschten Konfiguration aufzubauen.

Die Stereoselektivität der asymmetrisch induzierten Modell-Vierkomponenten-Kondensation $(1) + (2) + (3) + (4) \rightarrow (5)$ beträgt unter günstigen Bedingungen $c_{(R,S)-(S)} : c_{(R,R)-(S)} = 99.5 : 0.5$ (siehe Tabelle 1, Reaktion 4).

[*] Dipl.-Chem. R. Urban und Prof. Dr. I. Ugi
Organisch-Chemisches Laboratorium der Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

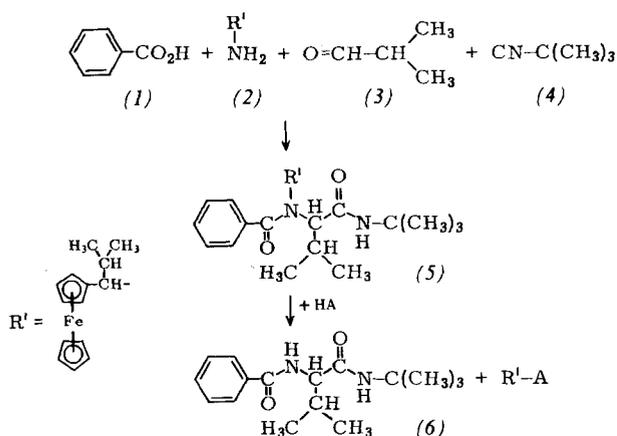


Tabelle 1. Abhängigkeit der Stereoselektivität $Q_{pn} = c_{(R,R)-(S)} : c_{(R,S)-(S)}$ bei der Modellreaktion $(1) + (2) + (3) + (4) \rightarrow (5)$ von den Reaktionsbedingungen. Alle Reaktionen wurden in wasserfreiem Methanol durchgeführt.

| Nr. | Amin (2) | T [°C] | c_0 [mol/l] [b] | Q_{pn} $c_{(R,R)-(S)} : c_{(R,S)-(S)}$ | (5), Ausb. [%] |
|-------|-----------|--------|-------------------|---|----------------|
| 1 | rac. | -30 | 0.02 | 26.4:73.6 | 32 |
| 2 | rac. | 0 | 0.02 | 38.7:61.3 | 40 |
| 3 | rac. | 20 | 0.02 | 51.5:48.5 | 45 |
| 4 | rac. | -78 | 0.02 | 0.5:99.5 | 26 |
| 5 | R (-) [a] | -78 | 0.05 | 0.94:90.06 [c] | 97 |
| 6 | R (-) [a] | 0 | 0.05 | 40.9:59.1 [c] | 77 |
| 7 [d] | S (+) [a] | -78 | 0.05 | 20.0:80.0 | 61 |

[a] $[\alpha]_D^{20} = \pm 79.8^\circ$ ($c = 1$, Benzol). Darstellung und Konfigurations-Ermittlung von (2): H. Klusacek, D. Marquarding, I. Ugi u. R. Urban, noch unveröffentlicht.

[b] Konzentration jedes Ausgangsstoffes, außer bei Reaktion 5, bei der ein 10-proz. Überschuß von (1), (2) und (3) verwendet wurde.

[c] Gravimetrisch bestimmt.

[d] Zusatz von 0.02 mol/l Triäthylammonium-benzoat.

Diese ungewöhnlich hohe Stereoselektivität ist darauf zurückzuführen, daß einerseits die sterisch anspruchsvolle optisch aktive Amin-Komponente (2) sich unter den Bedingungen von Reaktion 4 (Tabelle 1)^[2a] mechanistisch fast einheitlich über ein Paar korrespondierender Reaktionen unter Beteiligung freier Immonium-Ionen und Nitrilium-Ionen umsetzt^[1-3]; die Verringerung der Stereoselektivität durch Zusatz von Triäthylammonium-benzoat ist ein starker Hinweis dafür^[2b]. Andererseits hat das obige Paar korrespondierender Reaktionen eine hohe interne Stereoselektivität^[1c], weil die raumerfüllenden Gruppen im selektivitätsbestimmenden Paar von Übergangszuständen die Anzahl der realisierbaren Konformationen stark einschränken und so die für starre Systeme charakteristische hohe Selektivität bewirken^[3].

Das Verhältnis der entstandenen Isomeren $Q_{pn} = c_{(R,R)-(S)} : c_{(R,S)-(S)}$ wurde durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (Hupe & Busch, Karlsruhe, UFC 1000) auf einer Perisorb-Säule (Merck) mit Cyclohexan/Essigester 100:3.3 als Laufmittel bestimmt. Dabei dienten eingewogene Gemische der (R,R)- und (R,S)-Isomeren als Vergleichssubstanzen.

Die Identifizierung der entstandenen Produkte als (R,R)- [oder (S,S)-] und (R,S)- [oder (S,R)-] Isomere gelang durch Vergleich der NMR-Spektren mit denen bekannter Produkte von α -Phenyläthyl- und α -Ferrocenyläthylaminen^[4]. Die absolute Konfiguration des Kondensationsproduktes (5) wurde durch Abspaltung des α -Ferrocenylalkylrestes R' gesichert. Für das Valinderivat (6) wurde nach einer Abspaltung am Hauptprodukt aus Reaktion 5 [erwartet: (R,S)-Isomeres] ein Drehwert gefunden, der dem N-Benzoyl-(S)-valin-tert.-butylamid^[4, 5] entspricht. Daraus folgt für die Konfiguration von (5): N-Benzoyl-N-[(R)- α -ferrocenyl-isobutyl]- (S)-valin-tert.-butylamid.

In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, daß (R,R)-(5) durch 0.1 M methanolische Trichloressigsäure bei 0–20°C etwa 50mal rascher gespalten wird als (R,S)-(5); eine genaue Bestimmung des Reaktionsgeschwindigkeitsverhältnisses steht noch aus. Dies ermöglicht bezüglich (6) eine multiplikative Erhöhung der Stereoselektivität.

Angenommen, (R,R)-(5) wird 50mal rascher gespalten als (R,S)-(5), und ein 1:200-Gemisch von (R,R)-(5) und (R,S)-(5) würde fünf Halbwertszeiten der Spaltung von (R,R)-(5) mit dem Spaltungsreagens umgesetzt – was 1/10 der Halbwertszeit von (R,S)-(5) entspricht – so resultierte ein 0.03:187-Gemisch von (R,R)-(5) und (R,S)-(5). Die anschließende vollständige Spaltung des Gemisches ergäbe (R)-(6) und (S)-(6) im Verhältnis 0.016:99.984. In Primärsplittingsprodukten, die auf diese Weise gewonnen werden, läßt sich (R,R)-(5) mit den

üblichen Methoden (NMR, Dünnschicht) nicht mehr nachweisen.

Das vorliegende Modellexperiment mit hoher Primärselektivität und anschließender Selektivitäts-Multiplikation weist den Weg zu hochselektiven Peptid-Synthesen durch Vierkomponenten-Kondensation^[1e].

N-Benzoyl-N-[(R)- α -ferrocenyl-isobutyl]- (S)- und -(R)-valin-tert.-butylamid (R,S)-(5) bzw. (R,R)-(5)

10 mmol des aus R(-)-(2) und (3) gebildeten Aldimins werden in 2/3 der Gesamtmenge Methanol gelöst und thermostatisiert (siehe Tabelle 1, Reaktion 5 und 6). In diese Lösung werden unter Rühren nacheinander 10 mmol (4) und 10 mmol (1), gelöst im Rest des Methanols, im Verlauf von 30 min getropft. Nach 2–4 Tagen wird die Reaktionslösung in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und die organische Phase mit 3proz. wäßriger Weinsäurelösung, 1 N Natronlauge und Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel 60, 70–230 mesh ASTM (Merck), mit Benzol/Äther 5:1 als Laufmittel weiter gereinigt, (R,S)-(5): Fp 155 bis 156°C, $[\alpha]_{546}^{20} = -242.5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -123.5^\circ$ ($c = 1$, Benzol); (R,R)-(5): Fp = 178–180°C, $[\alpha]_{546}^{20} = -657.0^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -431.7^\circ$ ($c = 1$, Benzol).

Eingegangen am 4. September 1974 [Z 115]

[1] a) I. Ugi, Angew. Chem. 74, 9 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 8 (1962); b) Rec. Chem. Progr. 30, 289 (1969); c) Intra-Sci. Chem. Rep. 5, 229 (1971); d) Isonitrile Chemistry. Academic Press, New York 1971, Kap. 8 und 9; e) Proceedings of the 13th European Peptide Symposium, Jerusalem 1974.

[2] a) I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger u. D. Marquarding, Liebigs Ann. Chem. 709, 1 (1967); b) I. Ugi u. G. Kaufhold, ibid. 709, 11 (1967).

[3] a) D. Marquarding u. I. Ugi in F. Korte: *Methodicum Chemicum*. Bd. II. Thieme, Stuttgart, im Druck; b) J. Gasteiger, D. Marquarding u. I. Ugi in H. Kagan: *Handbook of Stereochemistry*. Thieme, Stuttgart, im Druck.

[4] D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer u. I. Ugi, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 1969 (1970).

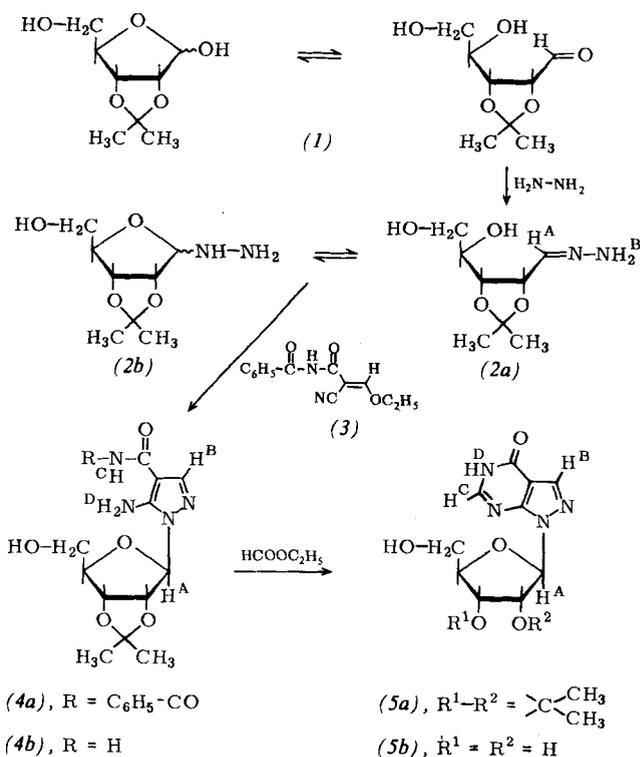
[5] I. Ugi u. K. Offermann, *Chem. Ber.* 97, 2996 (1964).

Hydrazinoribose – Zwischenstufe zum spezifischen Aufbau von natürlichen Nucleosiden und Derivaten^[**]

Von Richard R. Schmidt, Jochen Karg und Wolfgang Guilliard^[*]

Bei Nucleosidsynthesen wird üblicherweise im letzten Reaktionsschritt durch kinetisch gesteuerte Reaktion einer geschützten β -D-Ribofuranose mit einem Heterocyclus, dessen Schwermetallsalz oder dessen Trimethylsilylderivat die glykosidische C—N-Bindung hergestellt^[1]. Wir beschreiben hier eine Methode zur Bildung von Pyrazolnucleosiden und Derivaten, die – wie der Biosyntheseweg – durch schrittweisen Aufbau ausgehend von der D-Ribose die Schwierigkeiten der obengenannten Synthesemethoden umgeht^[2]. Auf diese Weise kann z. B. das biologisch bedeutende Allopurinolribosid (5b)^[3] bequem erhalten werden.

Geschützte D-Ribose-Derivate wie die 2,3-O-Isopropyliden-D-ribose (1) lassen sich mit Hydrazin quantitativ in das Hydrazinderivat (2) überführen^[4]. (2) ist nach NMR-Befunden in D₆-DMSO ein im Gleichgewicht befindliches Gemisch aus Hydranonform (2a) und Hydrazinofuranoseform (2b), in dem (2a) überwiegt ($\approx 90\%$). Die Konfiguration von (2b) am Anomeriezentrum konnte aus dem NMR-Spektrum nicht abgeleitet werden; aufgrund der Folgereaktionen und anderer Befunde^[4] kann angenommen werden, daß die Hydrazinogruppe die β -Konfiguration einnimmt.



geschützte Allopurinolribosid (5a) (Ausb. 85%). Durch Behandeln mit saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR-120 in der H⁺-Form) wurde (5a) in das Allopurinolribosid (5b) (Fp = 204°C^[6], Ausb. 80%) übergeführt.

NMR-Daten der Verbindungen (2a), (4a), (4b), (5a) und (5b) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. NMR-Daten der hergestellten Ribosederivate (in δ bezogen auf Tetramethylsilan als inneren Standard).

| Verb. | Lösungsmittel | H ^A | H ^B | H ^C | H ^D |
|-------|----------------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|
| (2a) | D ₆ -DMSO | 7.03 (d, 1H) | 6.25 (s, 2H) | | |
| (4a) | D ₆ -DMSO | 6.10 (s, 1H) | 7.97 (s; 1H) | 10.23 (s, 1H) | 6.93 (s, 2H) |
| (4b) | D ₆ -DMSO | 6.00 (s, 1H) | 7.73 (s, 1H) | | 6.6–7.2 (4H) |
| (5a) | CD ₃ CN | 6.40 (d, 1H) | 8.01 und 8.10 (2s, 2H) | | 7.39 (s, 1H) |
| (5b) | D ₂ O | 6.32 (s, 1H) | 8.23 (s, 1H) | 8.23 (s, 1H) | |

Setzt man (2) unter thermodynamischer Reaktionssteuerung mit polyfunktionellen Cyclisierungsreagentien wie z. B. dem Äthoxy-cyan-acrylamid-Derivat (3)^[5] um, die das Pyrazol-system aufbauen, so gelangen in einem Schritt ein zweifacher Ringschluß und eine spezifische β -glykosidische Verknüpfung von Furanose- und Pyrazolring unter Bildung des Pyrazolnucleosid-Derivates (4a) (Fp = 160–161°C, Ausb. 58%). Bei der Reaktion von (3) mit (2) verschiebt sich offensichtlich das Gleichgewicht (2a) \rightleftharpoons (2b) zur Furanoseform (2b), in der unter dem Einfluß von drei Chiralitätszentren die Hydrazinogruppe die β -Konfiguration einnimmt.

Durch Einwirkung von Natriummethanolat auf (4a) wurde das Säureamid (4b) (Fp = 181°C, Ausb. 72%) erhalten. Daraus entstand mit Ameisensäure-äthylester das isopropyliden-

[*] Doz. Dr. R. R. Schmidt, Dr. J. Karg und Dipl.-Chem. W. Guilliard Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität
7 Stuttgart 80, Pfaffenwaldring 55

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der chemischen Industrie unterstützt.

Eingegangen am 30. September 1974 [Z 119]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 13199-25-2 / (2a): 53762-10-0 / (2b): 53762-11-1 / (3): 53762-12-2 / (4a): 53762-13-3 / (4b): 53762-14-4 / (5a): 53762-15-5 / (5b): 16220-07-8 / Hydrazin: 302-01-2 / o-Ameisensäureäthylester: 122-51-0.

[1] W. Zorbach u. R. S. Tipson: *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*. Vol. 1. Wiley, New York 1968, dort z. B. S. 137 und 313.

[2] Nucleosidsynthesen ausgehend von Aminoribose: N. J. Cusack, B. J. Hildick, D. H. Robinson, P. W. Rugg u. G. Shaw, *J. C. S. Perkin I* 1973, 1720.

[3] a) T. A. Krenitsky, G. B. Elion, R. A. Strelitz u. G. H. Hitchings, *J. Biol. Chem.* 212, 2675 (1967); b) R. A. Earl, R. P. Panizica u. L. B. Townsend, *J. C. S. Perkin I* 1972, 2672; c) H. Steinmaus, DOS 2226673 (1973), Henning Berlin GmbH; *Chem. Abstr.* 80, 60154q (1974).

[4] Andere Hydrazinoribosederivate wurden analog erhalten und ebenso wie (2) in zahlreiche Nucleosidtypen übergeführt; s. R. R. Schmidt et al., noch unveröffentlicht.

[5] G. Shaw, *J. Chem. Soc.* 1955, 1834.

[6] Fp = 201–202°C [3c]; (5b) ist chromatographisch, NMR- und IR-spektroskopisch mit einer nach [3a] hergestellten Probe identisch.