

[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).

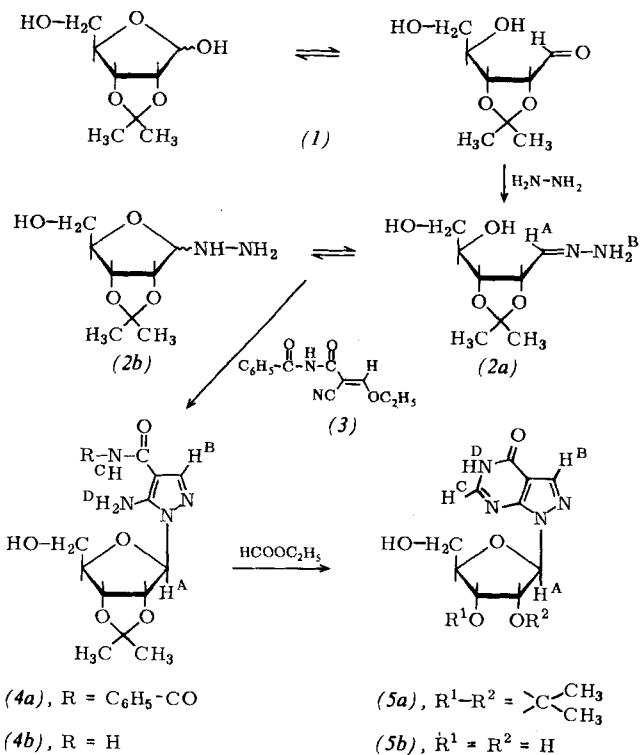
[5] I. Ugi u. K. Offermann, Chem. Ber. 97, 2996 (1964).

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 D_6 -DMSO ein im Gleichgewicht befindliches Gemisch aus Hydrazonform (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 zumindest teilweise β -Konfiguration hat.



geschützte Allopurinolribosid (5a) (Ausb. 85%). Durch Behandeln mit saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR-120 in der H^+ -Form) wurde (5a) in das Allopurinolribosid (5b) ($F_p = 204^\circ C$ ^[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 gelingen in einem Schritt ein zweifacher Ringschluß und eine spezifische β -glykosidische Verknüpfung von Furanose- und Pyrazolring unter Bildung des Pyrazolnucleosid-Derivates (4a) ($F_p = 160$ – $161^\circ C$, 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) ($F_p = 181^\circ C$, 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] $F_p = 201$ – $202^\circ C$ [3c]; (5b) ist chromatographisch, NMR- und IR-spektroskopisch mit einer nach [3a] hergestellten Probe identisch.