

Glycosylhydrazine, 2¹⁾

Aufbauende Synthese von Pyrazolnucleosiden über Ribosylhydrazine

Richard R. Schmidt*, Jochen Karg²⁾ und Wolfgang Guilliard²⁾

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80*

Eingegangen am 4. Oktober 1976

Das ringoffene D-Ribosehydrazon **5**, das mit den ringgeschlossenen Ribosylhydrazinen **3**, **4**, **7** und **8** im Gleichgewicht steht, bildet mit β -Dicarbonylverbindungen keine Pyrazolnucleoside. Die hier verfolgte aufbauende Synthesemethode zur Herstellung von Nucleosiden gelingt jedoch dann, wenn die freien Hydroxygruppen teilweise oder ganz mit Schutzgruppen versehen werden. Die dazu hergestellten D-Ribosehydrazon-Derivate **13a–f** stehen mit den entsprechenden Ribofuranosylhydrazinen **12** und **14** im Gleichgewicht. Sie liefern mit β -Dicarbonylverbindungen je nach Raumerfüllung und Position der Schutzgruppen ein Gemisch aus α - und β -Pyrazolnucleosiden (**24** bzw. **18–21**) oder ausschließlich das β -Anomere, d. h., in einem Reaktionsschritt werden zwei Ringe und ein Chiralitätszentrum selektiv gebildet.

Glycosylhydrazines, 2¹⁾

Synthesis of Pyrazole Nucleosides via Ribosylhydrazines

The open-chain D-ribose hydrazone **5**, which is in equilibrium with the closed-ring ribosylhydrazines **3**, **4**, **7**, and **8**, forms no pyrazole nucleosides with β -dicarbonyl compounds. However this method for the synthesis of nucleosides is successful if protective groups are attached to part or all of the free hydroxylic groups. The synthesized D-ribose hydrazone derivatives **13a–f** are in equilibrium with the corresponding ribofuranosylhydrazines **12** and **14**. According to size and position of the protective groups they react with β -dicarbonyl compounds to yield either a mixture of α - and β -pyrazole nucleosides (**24** or **18–21**) or only the β -anomer. Thus in one reaction step two rings and one chiral center are created selectively.

Allopurinolribosid **1** und Virazol (**2**) sind Nucleoside, die vermutlich pharmazeutische Bedeutung haben. Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase; es wird zur Behandlung von Gicht eingesetzt. In vivo wird Allopurinol in das Ribosid **1** umgewandelt, das löslicher und weniger toxisch ist^{3,4)}. Virazol (**2**), das vor allem von Robins und Mitarbb. untersucht wurde, hat breite antivirale Aktivität⁵⁾.

* Korrespondenzanschrift: Fachbereich Chemie der Universität Konstanz, Postfach 7733, D-7750 Konstanz.

¹⁾ 1. Mitt.: R. R. Schmidt, J. Karg und W. Guilliard, *Angew. Chem.* **87**, 69 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 51 (1975).

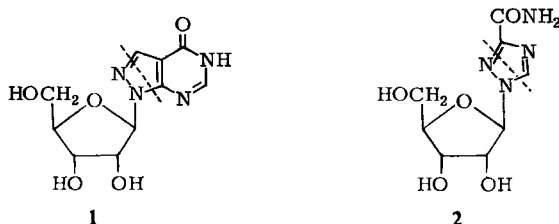
²⁾ Teilweise aus der Dissertation J. Karg, Univ. Stuttgart 1974, und aus der Dissertation W. Guilliard, Univ. Stuttgart 1976.

³⁾ T. A. Krenitzky, G. B. Elion, R. A. Strelitz und G. H. Hitchings, *J. Biol. Chem.* **212**, 2675 (1967).

⁴⁾ Kyowa Fermentation Industry Co., Ltd. (Erf. K. Nakayama und H. Tanaka), D. O. S. 1927 136 (4. Dez. 1969) [*C. A.* **72**, 133149p (1970)].

⁵⁾ J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell und L. N. Simon, *J. Med. Chem.* **11**, 1150 (1972).

Aufgrund dieser Tatsachen ist die Entwicklung guter Synthesen für diese Verbindungen eine interessante Aufgabe.



Die bekannt gewordenen Syntheseveruche folgen klassischen Methoden^{3, 5-8)}. Dabei wird ein geschütztes Ribofuranosid mit der entsprechenden Base umgesetzt und somit die glycosidische Bindung im letzten Reaktionsschritt gebildet, sofern man die Abspaltung der Schutzgruppen nicht berücksichtigt. Diese Methode liefert bei Virazol (2) gute Ergebnisse⁵⁾, nicht jedoch beim Allopurinolribosid 1^{3, 6-8)}. Unseres Wissens waren alle Versuche, auf diesem Weg zu 1 zu gelangen, nicht besonders erfolgreich. Das polyvalente und polyfunktionelle Allopurinol-Anion bzw. eine vergleichbare Zwischenstufe führte in der Reaktion mit dem Zucker zu mehreren Produkten.

Dieses Problem kann dann umgangen werden, wenn es gelingt, durch eine aufbauende Synthese ausgehend von Ribose die glycosidische Bindung im ersten Reaktionsschritt regio- und stereoselektiv zu knüpfen. Gegenstand dieser Mitteilung sind Modelluntersuchungen zum Auffinden geeigneter Ribosederivate und zur Lösung des stereochemischen Problems⁹⁾.

A. Umsetzung von D-Ribose und Derivaten mit Hydrazin

Gemeinsames Strukturelement von 1 und 2 ist β -D-Ribofuranosylhydrazin (3) (s. Schema 1). Es liegt daher nahe, durch Umsetzung von D-Ribose mit Hydrazin über das offenkettige Hydrazon 5 möglicherweise in einem Reaktionsschritt zu 3 zu gelangen. 3 sollte für Umsetzungen mit β -Dicarbonylverbindungen zu β -glycosidisch verknüpften Pyrazolnucleosiden geeignet sein.

Untersuchungen zur Umsetzung von D-Ribose mit Hydrazin wurden erstmals von Tipson¹⁰⁾ beschrieben. Während bei geringem Hydrazinüberschuß überwiegend das Azin 6 gebildet wurde, konnte mit zehnfachem Überschuß an Hydrazin ein 1:1-Umsetzungsprodukt erhalten werden, das überwiegend in der D-Ribose-hydrazon-Form 5 vorliegt¹⁰⁻¹²⁾. Darüber hinaus sind jedoch im Produktgemisch die Furanoside 3 und 4 und aufgrund der größeren thermodynamischen Stabilität insbesondere die Pyranoside 7 und 8 enthalten.

Unsere Versuche, dieses außer in Wasser in allen Lösungsmitteln praktisch unlösliche Produktgemisch durch eine thermodynamisch gelenkte Reaktion in ein definiertes Folgeprodukt zu überführen, waren nicht erfolgreich. Mit Acetylaceton wurden unter Rückspaltung D-Ribose und das Pyrazol 9 und mit *p*-Nitrobenzaldehyd D-Ribose und das Azin 10 des *p*-Nitrobenzaldehyds erhalten.

⁶⁾ R. A. Earl, R. P. Panizica und L. B. Townsend, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2672.

⁷⁾ Henning Berlin GmbH (Erl. H. Steinmaus), D. O. S. 2226673 (13. Dez. 1973) [C. A. **80**, 60154q (1974)].

⁸⁾ F. W. Lichtenthaler, P. Voss und A. Heerd, Tetrahedron Lett. **1974**, 2141.

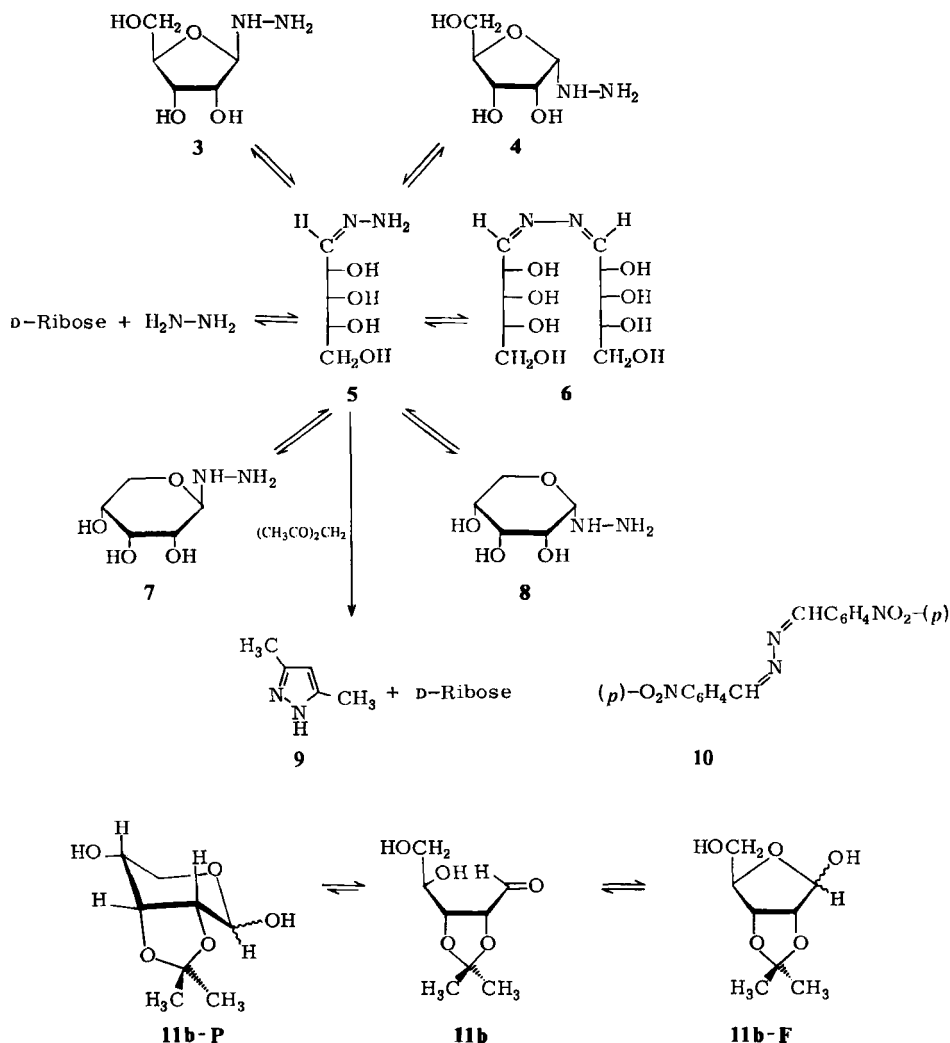
⁹⁾ Untersuchungen zum regio- und stereoselektiven Aufbau von Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-nucleosiden: R. R. Schmidt, W. Guilliard und J. Karg, Chem. Ber. **110**, 2445 (1977), nachstehend. Vorläufige Mitteil.: s. Lit.¹⁾.

¹⁰⁾ R. S. Tipson, J. Org. Chem. **22**, 2272 (1962).

¹¹⁾ H. H. Stroh, A. Arnold und H. G. Scharnow, Chem. Ber. **98**, 1404 (1965).

¹²⁾ J. W. Haas jr. und R. E. Kadunce, J. Am. Chem. Soc. **84**, 4910 (1962).

Schema 1



Nach diesem Befund waren die folgenden Voraussetzungen für eine aufbauende β -D-Ribofuranosylpyrazol-Synthese unabdinglich.

1. Die OH-Gruppe an C-5 mußte geschützt werden, um die Bildung der thermodynamisch stabileren Pyranoseformen entsprechend **7** und **8** zu verhindern.
2. Die OH-Gruppe an C-2 und aus praktischen Überlegungen auch die OH-Gruppe an C-3 mußte mit raumerfüllenden absplittbaren Gruppen versehen werden, um die Bildung des β -Anomeren im produktbestimmenden Schritt zu begünstigen.
3. Infolge der Rückspaltung des Umsetzungsproduktes aus D-Ribose und Hydrazin in wäßrigem Medium mußte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln erreicht werden.

In den nach bekannten bzw. durch Verbesserung bekannter Verfahren hergestellten Ribosederivaten **11a–f** (Schema 2) sollten diese Voraussetzungen erfüllt sein. Von besonderem Interesse ist dabei die in einer Stufe aus D-Ribose zugängliche 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribose (**11b**). Modellbetrachtungen zeigen, daß durch die Anknüpfung eines *cis*-Dioxolanringes die Pyranoseform **11b-P** gegenüber der Furanoseform **11b-F** benachteiligt ist; aus diesem Grunde erübrigte sich in diesem Fall eine Schutzgruppe für die Hydroxygruppe an C-5. Die Untersuchungsergebnisse stützen diese aus Modellen abgeleiteten Folgerungen (s. die selektive Bildung von **19b**, Teil B).

Die Ribosederivate **11a–f** wurden mit einem Überschuß an 100proz. Hydrazinhydrat bzw. mit wasserfreiem Hydrazin quantitativ in die entsprechenden Hydrazone **13a–f** übergeführt. NMR-Untersuchungen in CDCl₃ zeigten, daß neben der ringoffenen Form **13** ringgeschlossene Formen vorliegen; es dürfte sich dabei um ein Gemisch aus den β - und α -Formen **12** und **14** handeln. Aufgrund der Komplexität der NMR-Spektren konnte eine detaillierte Analyse nicht durchgeführt werden.

B. Umsetzung der D-Ribose-hydrazone **13a–f** mit β -Dicarbonylverbindungen

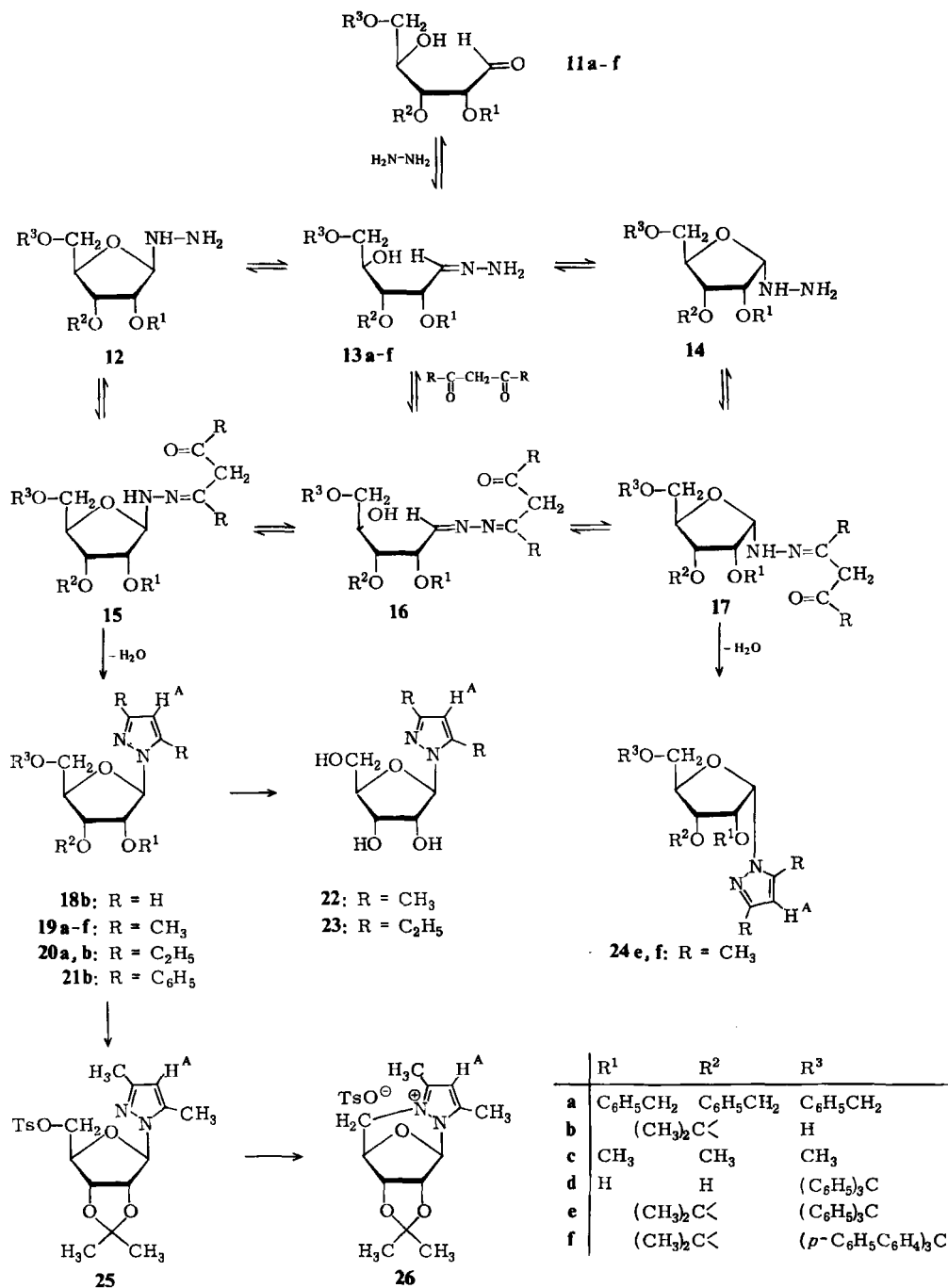
Für die Umsetzungen mit β -Dicarbonylverbindungen wurden die Reaktionsgemische aus **12**, **13** und **14** eingesetzt, die im folgenden als Hydrazone **13** bezeichnet werden. Alle Umsetzungen wurden unter möglichst milden Bedingungen durchgeführt, um eine Äquilibrierung auf der Stufe der Kondensationsprodukte **15–17** zu erreichen. Der sich daran anschließende zweite Ringschluß zu Pyrazolnucleosiden sollte dann das thermodynamisch stabilere Anomere eindeutig bevorzugen. Aufgrund obiger Überlegungen ist dies das β -Anomere.

Diese Erwartung konnte durch die Reaktionen von **13a** mit Acetylaceton und 3,5-Heptandion, von **13b** mit 3-Ethoxyacrolein, Acetylaceton, 3,5-Heptandion und 1,3-Diphenyl-1,3-propandion und von **13c** mit Acetylaceton bestätigt werden. Bei diesen Versuchen wurden lediglich die β -Pyrazolnucleoside **19a**, **20a**, **18b**, **19b**, **20b**, **21b** und **19c** isoliert. Mit Ausnahme der 1,3-Diphenyl-1,3-propandion-Umsetzung wurden in allen Beispielen gute Ausbeuten erzielt. Mit Wasserstoff bzw. unter sauren Bedingungen wurden aus **19a**, **b**, **d** und **20a**, **b** die Schutzgruppen abgespalten und die ungeschützten Nucleoside **22** und **23** hergestellt.

Zum Nachweis der β -Konfiguration wurde das 2',3'-*O*-isopropyliden-geschützte Nucleosid **19b** an der freien 5'-Hydroxygruppe tosyliert. Das intermediär erhaltene Tosylat **25** geht fast spontan in das Cyclonucleosid **26** über, so daß an der β -glycosidischen Verknüpfung des Pyrazolringes kein Zweifel bestehen kann. Die β -Verknüpfung der anderen Pyrazolnucleoside wurde durch NMR-spektroskopischen Vergleich gesichert (s. Tabelle). Um die geringfügigen NMR-spektroskopischen Verschiedenheiten zwischen isopropyliden-geschützten und alkylgruppen-geschützten Verbindungen abzusichern, wurde außerdem das ungeschützte Nucleosid **22** durch Permethylierung in **19c** übergeführt und die Identität mit aus **13c** und Acetylaceton erhaltenem **19c** festgestellt. D.h., bei allen diesen Hydrazonumsetzungen mit β -Dicarbonylverbindungen werden zwei Ringe und ein neues Chiralitätszentrum in einem Reaktionsschritt selektiv gebildet.

Es lag nahe, die Anomerenbildung durch Wahl anderer Schutzgruppen an der Hydrazonoribose zu beeinflussen. Mit einem sterisch anspruchsvollen Rest an der C-5-Hydroxy-

Schema 2



gruppe und mit ungeschützten Hydroxygruppen an C-2 und C-3 sollte dieses Ziel erreicht werden. Insbesondere Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der 2-Hydroxygruppe und der Hydrazinogruppe in den Zwischenverbindungen **13**, **14**, **16** und **17** sollten die Bildung von α -Anomeren begünstigen. Überraschenderweise konnte aus der dazu hergestellten Hydrazono-5-*O*-trityl-D-ribose **13d** mit Acetylaceton lediglich das β -Anomere **19d** in mäßiger Ausbeute erhalten werden. Erst Einführung einer 2,3-*O*-Isopropylidengruppe in die Ribose unter gleichzeitiger Anwesenheit eines raumerfüllenden Liganden an der C-5-Hydroxygruppe führte zu einer Veränderung der Situation. So wurde aus **13e** und **13f** mit Acetylaceton neben den β -Anomeren **19e** und **19f** die α -Anomeren **24e** und **24f** in vergleichbaren Ausbeuten erhalten. Ursache dafür dürfte der angegliederte Dioxolanring sein, der die raumerfüllenden Liganden aufgrund einer Veränderung der Furanosekonformation¹³⁾ erst in die räumliche Nähe zu C-1 bringt.

Tab.: ¹H-NMR-Daten der hergestellten Verbindungen **18** – **26** (δ -Werte in ppm)^{a)}

Verbindung	Lösungs- mittel	H ^A	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H ₂
18b	CDCl ₃	6.40 (dd)	5.98 (s)	5.17 (s)	5.17 (s)	4.61 (t)	3.92 (d)
19a	CDCl ₃	5.80 (s)	5.72 (d)	4.9	4.4 (m)	4.35 (dt)	3.60 (d)
19b	CDCl ₃	5.80 (s)	5.81 (s)	5.08 (s)	5.08 (s)	4.48 (t)	3.90 (dd), 3.65 (dd)
19c	CDCl ₃	5.81 (s)	5.70 (d)	4.62 (dd)	4.10 (dd)	4.12 (dt)	3.55 (d)
19d	CDCl ₃	5.82 (s)	5.63 (d)	4.96 (dd)	4.57 (dd)	4.12 (dt)	3.20 (d)
19e	CDCl ₃	5.82 (s)	5.65 (s)	5.41 (d)	4.86 (dd)	4.37 (dt)	3.05 (d)
19f	CDCl ₃	5.82 (s)	6.03 (s)	5.60 (d)	5.10 (dd)	4.60 (dt)	3.30 (d)
20a	CDCl ₃	5.82 (s)	5.74 (d)	4.9	4.2 (m)	4.2 (m)	3.60 (d)
20b	CDCl ₃	5.82 (s)	5.80 (s)	5.12 (s)	5.12 (s)	4.52 (t)	3.75 (d)
21b	CDCl ₃	6.75 (s)	6.14 (d)	5.48 (dd)	5.28 (dd)	4.7	3.8 (m)
22	[D ₆]DMSO	5.82 (s)	5.48 (d)	5.2	5.2	4.2 (m)	3.3 (m)
23	[D ₆]DMSO	5.82 (s)	5.54 (d)	5.2	5.2	4.2 (m)	3.4 (m)
24e	CDCl ₃	5.92 (s)	6.45 (d)	5.3	4.5 (m)	4.5 (m)	3.57 (dd), 3.20 (dd)
24f	CDCl ₃	5.95 (s)	6.57 (d)	5.3	4.6 (m)	4.6 (m)	3.70 (dd), 3.38 (dd)
25	[D ₆]DMSO	5.82 (s)	5.76 (s)	5.37 (d)	4.88 (dd)	4.45 (dt)	4.35 (dd), 3.96 (dd)
26	[D ₆]DMSO	6.32 (s)	6.08 (s)	5.5	4.2 (m)	4.2 (m)	4.2 (m)

^{a)} Innerer Standard Tetramethylsilan; Multiplizität in Klammern.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

¹³⁾ H. J. Fritz, R. Machat und R. R. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 642 (1972).

Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-Schmelzpunktsapparat oder Metallblock. — ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 und Varian T 60. — Säulenchromatographie: SiO₂ 60 (Fa. Merck, Korngröße 0.063 bis 0.200 mm).

Umsetzung von 5 mit Acetylaceton: 49 mg (0.3 mmol) **5**¹⁰⁾ in 7 ml Wasser wurden mit 30 mg (0.3 mmol) Acetylaceton in 2 ml Methanol versetzt. Dabei trat innerhalb von 2 h Lösung von **5** ein. Gleichzeitig bildete sich 3,5-Dimethylpyrazol (**9**) und kein Nucleosid **22**, wie durch unabhängigen chromatographischen Vergleich nachgewiesen wurde.

Umsetzung von 5 mit p-Nitrobenzaldehyd: 164 mg (1 mmol) **5**¹⁰⁾ in 10 ml Wasser wurden mit 151 mg (1 mmol) *p*-Nitrobenzaldehyd in 8 ml Methanol versetzt. Es setzte Gelbfärbung und Bildung eines gelben Niederschlages ein. Nach 12 h war der Aldehyd vollständig umgesetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert. Ausb. 130 mg (85%) 4,4'-Dinitrobenzaldehyd-azin (**10**), Schmp. 305°C (Zers.) (Lit.¹⁴⁾ 307°C, Zers.).

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-*D*-ribose (**11a**)

a) Das bekannte Verfahren¹⁵⁾ wurde abgeändert: Zu 10 g (23 mmol) Methyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-ribofuranosid (s. unten) in 200 ml Dioxan wurden 50 ml 1 N HCl gegeben. Nun wurde 3 h unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen mit 1 N NaHCO₃-Lösung neutralisiert, das Solvens entfernt, der Rückstand mit 200 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, vom gebildeten NaCl abgefiltert und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch gereinigt wurde; Kieselgel, Chloroform/Ether (70:30). Ausb. 9.0 g (93%) gelbes Öl, das mit authent. Material identisch ist.

b) Das Verfahren zur Herstellung von Methyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-ribofuranosid¹⁵⁾ wurde ebenfalls abgeändert: 150 g (5 mol) 80proz. NaH-Suspension in Paraffinöl (Fa. Merck-Schuchardt) wurden dreimal mit je 200 ml absol. THF gewaschen und anschließend in einen 2-Liter-Dreihalskolben übergeführt. Dazu wurden 50 g (0.305 mol) Methyl-*D*-ribofuranosid in 500 ml absol. THF gegeben, wobei das Gemisch sofort zusammenbackt (mit Spatel zerkleinern). Unter Rühren wurden 460 g (3.63 mol) dest. Benzylchlorid zugetropft. Anschließend wurde 24 h bei 80°C weitergerührt, das gebildete NaCl abzentrifugiert, die gelbe Lösung filtriert, im Rotationsverdampfer vom restlichen THF und Benzylchlorid befreit und das verbliebene gelbe Öl im Metallbad i. Ölpumpenvak. destilliert. Sdp. ca. 235°C/10⁻² Torr, Ausb. 89 g (67%).

2,3-O-Isopropyliden-D-ribose (11b): Die Aufarbeitung des beschriebenen Verfahrens¹⁶⁾ wurde abgeändert: 14.6 g (97.5 mmol) *D*-Ribose und 10.5 g (105 mmol) Isopropenylacetat wurden in 100 ml trockenes Aceton gegeben. Unter Rühren erfolgte die Zugabe von 0.3 g rotem HgO und 0.3 ml Bortrifluorid-Etherat. Es wurde nun 5 h bei Raumtemp. gerührt. Dabei ging die *D*-Ribose ebenso wie das HgO langsam in Lösung, außerdem erfolgte Erwärmung. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig in 100 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen, vom restlichen Aceton und vom Wasser befreit, die zurückbleibende Masse 4 mal mit je 50 ml warmem Aceton extrahiert und die Acetonlösung eingeeengt. Da das verbleibende, farblose Öl meist noch Spuren von Quecksilbersalzen enthält, empfiehlt sich Filtrieren über Kieselgel (Elutionsmittel Ether). Das so erhaltene Produkt ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein (zur Feinreinigung empfiehlt sich entweder Destillation oder Säulenchromatographie mit Ether). Ausb. 12 g (68%).

C₈H₁₄O₅ (190.2) Ber. C 50.52 H 7.42 Gef. C 50.81 H 7.63

¹⁴⁾ E. R. Blont und R. M. Grafstein, J. Am. Chem. Soc. **67**, 13 (1945).

¹⁵⁾ R. Barker und H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **26**, 4605 (1961).

¹⁶⁾ U. Oka und H. Wada, Yakugaku Zasshi **83**, 890 (1963) [C. A. **60**, 1825c (1964)].

2,3,5-Tri-O-methyl-D-ribose (**11c**) und 5-O-Trityl-D-ribose (**11d**) wurden nach bekanntem Verfahren erhalten¹⁷⁾.

2,3-O-Isopropyliden-5-O-trityl-D-ribose (**11e**): Zu einer Lösung von 3.0 g (15.8 mmol) **11b** in 50 ml absol. Pyridin gab man 4.4 g (15.8 mmol) Tritylchlorid und rührte im verschlossenen Kolben 3 d bei Raumtemp. Die entstandene gelbbraune Lösung wurde in ca. 1 Liter Eiswasser gegossen, von dem sich abscheidenden braunen Sirup wurde dekantiert und dieser mehrmals mit Wasser gründlich durchgerührt. Anschließend wurde dieser Sirup in 50 ml CHCl_3 gelöst, die Lösung 2 mal mit KHSO_4 -Lösung und 3 mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Zurück blieb ein hellbrauner, mit Kristallen durchsetzter Sirup, aus dem mit Methanol 1 g Triphenylmethanol erhalten wurde. Der verbliebene Sirup wurde auf eine Kieselgelsäule (30 cm $\times$ 3 cm) aufgegeben. Mit Benzol wurden die weniger polaren Nebenprodukte und mit Benzol/Aceton (50:50) **11e** eluiert. Der erhaltene gelbe Schaum konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausb. 2.0 g (30%).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (432.5) Ber. C 74.98 H 6.53 Gef. C 74.93 H 6.67

2,3-O-Isopropyliden-5-O-[tris(4-biphenyl)methyl]-D-ribose (**11f**): 4.33 g (22.8 mmol) **11b** und 5.8 g (11.4 mmol) Tris(4-biphenyl)chlormethan wurden in 50 ml wasserfreiem Pyridin 3 d bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde in 1 Liter Eiswasser gegossen, der milchige Niederschlag abgesaugt und mit viel Wasser ausgewaschen. Nach Trocknen an der Luft erhielt man ein farbloses Pulver, das zum größeren Teil aus Tris(4-biphenyl)methanol bestand. Das Substanzgemisch wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt, wobei zunächst mit Benzol/ CHCl_3 (80:20) Tris(4-biphenyl)methanol und anschließend mit reinem Chloroform der Rest eluiert wurde. Als 2. Fraktion erhielt man ein leicht gelbes Öl, das NMR-spektroskopisch als die gewünschte Substanz identifiziert wurde. Ausb. 2.0 g (26%).

2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribose-hydrason (**13a**): Zu 18.1 g (43 mmol) **11a** in 18 ml absol. Methanol wurden unter Kühlen und Rühren 21.5 g (430 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat in 20 ml absol. Methanol gegeben. Nach wenigen min wurde das Eisbad entfernt und dann 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das überschüssige Hydrazinhydrat wurde zusammen mit dem Methanol im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. abgezogen (10^{-2} Torr). Es blieb ein zähes, gelbliches Öl zurück, das noch weiter bei 10^{-2} Torr getrocknet wurde. Die Substanz war im Kühlschrank einige Zeit haltbar. Ausb. 17.9 g (96%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (434.5) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.98 H 6.97 N 6.23

2,3-O-Isopropyliden-D-ribose-hydrason (**13b**): Zu 3.6 g (19 mmol) **11b** in 20 ml absol. Methanol wurden unter Rühren 9.5 g (190 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat in 15 ml absol. Methanol gegeben. Es wurde nun 2 d bei Raumtemp. gerührt, anschließend im Rotationsverdampfer bei Raumtemp./ 10^{-2} Torr von Methanol und überschüssigem Hydrazinhydrat befreit, das erhaltene Öl 2 mal mit je 20 ml absol. Methanol aufgenommen und anschließend wieder unter obigen Bedingungen eingengt. Der erhaltene farblose Sirup wurde noch 1 d bei 10^{-2} Torr getrocknet, Ausb. 3.8 g (94%).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (213.2) Ber. C 45.01 H 8.03 N 13.14 Gef. C 44.73 H 8.06 N 13.55

2,3,5-Tri-O-methyl-D-ribose-hydrason (**13c**): Zu 1.7 g (8.5 mmol) **11c** in 5 ml absol. Methanol wurden unter Rühren 4.25 g (85 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat in 5 ml absol. Methanol gegeben. Dabei trat leichte Erwärmung auf. Es wurde 2 d bei Raumtemp. gerührt, danach im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. vom Methanol und überschüssigem Hydrazinhydrat bei 10^{-2} Torr befreit. Ausb. 1.6 g (92%), farbloses Öl.

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (206.2) Ber. C 46.59 H 8.80 N 13.58 Gef. C 46.82 H 8.95 N 13.69

¹⁷⁾ H. Bredereck, M. Köthnig und E. Berger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 956 (1940).

5-O-Trityl-D-ribose-hydrazon (13d): Die Lösung von 4.16 g (10 mmol) **11d** in 12 ml absol. THF tropfte man unter Rühren und Kühlen im Eisbad zu einer Lösung von 0.64 g (20 mmol) wasserfreiem Hydrazin in 2 ml absol. Methanol. Nach einigen min wurde das Eisbad entfernt, 3 h bei Raumtemp. gerührt, dann das Solvens zusammen mit dem überschüssigen Hydrazin bei Raumtemp. im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand **2d** bei 10^{-2} Torr von Lösungsmittel- und Hydrazinresten befreit. Man erhielt einen weißen Schaum, der zu einem klebrigen Pulver zerstoßen werden konnte. Ausb. 4.0 g (99%).

$C_{24}H_{26}N_2O_4$ (406.5) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 71.20 H 6.60 N 6.66

2,3-O-Isopropyliden-5-O-trityl-D-ribose-hydrazon (13e): Die Lösung von 1.7 g (4.0 mmol) **11e** in 5 ml absol. Methanol wurde unter Rühren und Kühlen im Eisbad langsam zu einer Lösung von 1.28 g (40 mmol) wasserfreiem Hydrazin in 5 ml absol. Methanol getropft. Nach einigen min wurde das Eisbad entfernt, 2.5 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend das Lösungsmittel mit dem überschüssigen Hydrazin abgezogen und der entstandene gelbe Schaum bei 10^{-2} Torr von letzten Hydrazinspuren befreit. Ausb. 1.78 g (quantitativ).

$C_{27}H_{30}N_2O_4$ (446.5) Ber. C 72.62 H 6.77 N 6.27 Gef. C 72.09 H 6.91 N 6.47

2,3-O-Isopropyliden-5-O-[tris(4-biphenyl)methyl]-D-ribose-hydrazon (13f): 2.0 g (31 mmol) wasserfreies Hydrazin wurden unter Eiskühlung mit 2 ml absol. Ethanol versetzt. Dazu wurden 2.0 g (3 mmol) **11f** in 20 ml absol. Ethanol getropft. Nach einigen min wurde das Eisbad entfernt, 6 h bei Raumtemp. gerührt, dann i. Ölpumpenvak. bei Raumtemp. das Lösungsmittel und das überschüssige Hydrazin abgezogen. Man erhielt einen farblosen Schaum, der bei 10^{-2} Torr von letzten Hydrazinspuren befreit wurde; Rohausb. 2.0 g (quantitativ). Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung zur Synthese von **19f** und **24f** eingesetzt.

3,5-Dimethyl-1-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)pyrazol (19a): Zur Lösung von 6.7 g (15.4 mmol) **13a** in 10 ml absol. Ethanol wurden unter Rühren 1.54 g (15.4 mmol) Acetylaceton, gelöst in 10 ml absol. Ethanol, gegeben. Es trat Gelbfärbung und leichte Temperaturerhöhung ein. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene gelbe Öl an Kieselgel mit Ether gereinigt. Ausb. 5.55 g (72%), gelbes Öl.

$C_{31}H_{34}N_2O_4$ (498.6) Ber. C 74.67 H 6.87 N 5.62 Gef. C 74.49 H 7.11 N 5.77

3,5-Diethyl-1-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)pyrazol (20a): 3.9 g (9 mmol) **13a** wurden mit 1.41 g (9 mmol) 3,5-Heptandion analog dem Verfahren für **19a** umgesetzt. Das entstandene Öl wurde an Kieselgel mit Chloroform/Ether (70:30) gereinigt. Ausb. 2.0 g (42.5%), gelbes Öl.

$C_{33}H_{38}N_2O_4$ (526.6) Ber. C 75.25 H 7.27 N 5.32 Gef. C 74.97 H 7.11 N 5.42

1-(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)pyrazol (18b): Zur Lösung von 1.4 g (6.9 mmol) **13b** in 25 ml absol. Methanol wurden unter Rühren 0.92 g (6.9 mmol) 3-Ethoxyacrolein gegeben. Es trat sofort tiefe Gelbfärbung ein. Nach 26 h Rühren bei Raumtemp. wurde **1d** unter Rückfluß gekocht, danach das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene gelbe Öl an Kieselgel aufgetrennt. Elution mit Ether/Aceton (95:5) und anschließend mit Ether/Chloroform (90:10), wobei hier die 2. Fraktion aufzuarbeiten ist, lieferte 500 mg (30%).

$C_{11}H_{16}N_2O_4$ (240.2) Ber. C 54.99 H 6.71 N 11.66 Gef. C 54.74 H 6.93 N 11.80

1-(2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-3,5-dimethylpyrazol (19b)

a) Zu 700 mg (3.45 mmol) **13b** in 4 ml absol. Methanol wurden unter Rühren 345 mg (3.45 mmol) Acetylaceton in 3 ml absol. Methanol gegeben. Es trat sofort Gelbfärbung und leichte Erwärmung ein. Es wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene gelbe Öl an Kieselgel mit Ether gereinigt. Ausb. 700 g (75%) farbloses Öl.

b) Zur Suspension von 456 mg (2 mmol) **22** und 1.728 g (16 mmol) 2,2-Dimethoxypropan in 25 ml trockenem Aceton gab man unter starkem Rühren 1.360 g (4 mmol) Phosphorsäure-bis(4-nitro-

phenylester) und rührte bei Raumtemp. weiter. Nach kurzer Zeit war das Nucleosid in Lösung gegangen. Nach 22 h erhielt man eine klare Lösung, die mit 28 ml Wasser verdünnt und über eine Ionenaustauschersäule 8 cm × 1.5 cm gegeben wurde (Amberlite IRA-402 in der OH⁻-Form). Der Austauscher wurde mit Aceton/Wasser (1:1) gespült und das erhaltene gelbe Öl mit Ether an Kieselgel gereinigt. Ausb. 400 mg (75%) farbloses Öl. Das chromatographische Verhalten und die NMR-Spektren der Substanzen nach a) und b) stimmten überein.

C₁₁H₂₀N₂O₄ (268.3) Ber. C 58.19 H 7.51 N 10.44 Gef. C 58.18 H 7.25 N 10.33

3,5-Diethyl-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)pyrazol (20b): Zu 1.6 g (7.8 mmol) **13b** in 25 ml absol. Methanol gab man unter Rühren 1.23 g (7.9 mmol) 3,5-Heptandion. Es trat allmählich Gelbfärbung ein. Nachdem 2 d bei Raumtemp. gerührt wurde, zog man das Lösungsmittel ab und erhielt ein gelbliches Öl, das an Kieselgel mit Ether gereinigt wurde. Um das Produkt analysenrein zu erhalten, empfahl sich eine weitere Chromatographie mit Chloroform als Eluierungsmittel. Ausb. 1.44 g (48%) farbloses Öl.

C₁₅H₂₄N₂O₄ (296.4) Ber. C 60.79 H 8.16 N 9.45 Gef. C 60.76 H 8.27 N 9.59

1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-3,5-diphenylpyrazol (21b): Man gab zu 1.2 g (5.9 mmol) **13b** in 25 ml absol. Methanol unter Rühren 1.32 g (5.9 mmol) 1,3-Diphenyl-1,3-propandion und ließ 2 d bei Raumtemp. rühren. Danach war keine Bildung des Nucleosids eingetreten, wohl aber von 3,5-Diphenylpyrazol. Das Reaktionsgemisch wurde nun 2 d unter Rückfluß gekocht, danach trat ein neues Produkt auf. Das Reaktionsgemisch wurde vom Methanol befreit und an Kieselgel mit Ether/Chloroform (70:30) gereinigt. Man erhielt eine verunreinigte Fraktion, in der laut NMR-Spektrum **21b** enthalten war, Ausb. 150 mg (ca. 4%).

3,5-Dimethyl-1-(2,3,5-tri-O-methyl-β-D-ribofuranosyl)pyrazol (19c)

a) Zu 1.5 g (7.3 mmol) **13c** in 4 ml absol. Methanol wurden unter Rühren 0.73 g (7.3 mmol) Acetylaceton in 5 ml absol. Methanol gegeben. Es trat sofortige Gelbfärbung und leichte Erwärmung auf. Es wurde nun 1 d bei Raumtemp. gerührt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt ein gelbes Öl, in dem sich einige Kristalle befanden (3,5-Dimethylpyrazol). Dieses Gemisch wurde an Kieselgel mit Ether gereinigt. Ausb. 810 mg (41%) farbloses Öl.

b) Man versetzte 632 mg (2.77 mmol) **22** in 1 ml 40proz. Natronlauge mit 315 mg (2.5 mmol) dest. Dimethylsulfat, rührte bei 60°C, gab nach 2.5 h weitere 315 mg (2.5 mmol) dest. Dimethylsulfat zu, rührte noch einmal 2.5 h bei 60°C, dann 10 min bei 100°C, kühlte auf 0°C und extrahierte mit Ether. Nach Reinigung wie bei a) Ausb. 400 mg (54%), nach chromatographischem Verhalten und NMR-Spektrum identisch mit dem Produkt nach a).

C₁₃H₂₂N₂O₄ (270.3) Ber. C 57.76 H 8.20 N 10.36 Gef. C 57.50 H 8.10 N 10.40

3,5-Dimethyl-1-(5-O-trityl-β-D-ribofuranosyl)pyrazol (19d): Zur Lösung von 4.0 g (10 mmol) **13d** in 20 ml absol. THF gab man 1.0 g (10 mmol) Acetylaceton in 5 ml absol. THF. Die Lösung färbte sich sofort tiefgelb. Man ließ 4 h bei Raumtemp. rühren, zog das Lösungsmittel ab und erhielt ein gelbes, klebriges, amorphes Pulver, das durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Ether) aufgetrennt wurde. **19d** fiel nach gründlichem Trocknen bei 10⁻² Torr als weißer Schaum an, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausb. 1.5 g (32%).

C₂₉H₃₀N₂O₄ (470.55) Ber. C 74.02 H 6.43 N 5.95 Gef. C 73.93 H 6.48 N 5.74

1-(2,3-O-Isopropyliden-5-O-trityl-β-D-ribofuranosyl)-3,5-dimethylpyrazol (19e): Zur Lösung von 1.5 g (3.36 mmol) **13e** in 5 ml absol. Ethanol gab man 336 mg (3.36 mmol) Acetylaceton in 5 ml absol. Ethanol, rührte 2 h bei Raumtemp. und zog dann das Lösungsmittel ab. Da der zurückgebliebene gelbe Sirup dünnschichtchromatographisch je nach Lösungsmittel eine verschiedene Anzahl von Komponenten aufwies, die in keinem Lösungsmittel eine für eine erfolgreiche Trennung genügend große Differenz der R_F-Werte zeigten, wurde zunächst eine grobe Auftrennung mit

Kieselgel/Methylenchlorid durchgeführt. Man erhielt 2 Fraktionen. Die erste bestand zum überwiegenden Teil aus **19e**. Durch erneute Chromatographie dieser Fraktion mit CCl_4 /Aceton (90:10) über eine 70 cm $\times$ 4 cm-Kieselgelsäule erhielt man **19e** als weißen Schaum, der nicht kristallisierte. Da das anhaftende CCl_4 durch Evakuieren mit der Ölpumpe nicht vollständig entfernt werden konnte, wurde das CCl_4 durch mehrmaliges Abdampfen mit Ethanol im Rotationsverdampfer azeotrop entfernt. Ausb. 450 mg (27%).

$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (510.6) Ber. C 75.27 H 6.71 N 5.49 Gef. C 75.14 H 6.68 N 5.38

1-(2,3-O-Isopropyliden-5-O-trityl- α -D-ribofuranosyl)-3,5-dimethylpyrazol (24e): Die bei der vorstehenden Chromatographie erhaltene 2. Fraktion wurde mit Essigester eluiert. Das dabei erhaltene Substanzgemisch wurde erneut mit Cyclohexan/Ether (40:60) über eine 60 cm $\times$ 3 cm-Kieselgelsäule chromatographiert. Dabei erhielt man **24e** in Form eines weißen Schaums; aus dem NMR-Spektrum ließ sich die Substanz einwandfrei charakterisieren. Ausb. 400 mg (24%).

$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (510.6) Ber. C 75.27 H 6.71 N 5.49 Gef. C 75.57 H 6.74 N 4.69

1-(2,3-O-Isopropyliden-5-O-[tris(4-biphenyl)methyl]- β -D-ribofuranosyl)-3,5-dimethylpyrazol (19f): Zu 1.6 g (2.4 mmol) **13f** in 20 ml wasserfreiem THF gab man 240 mg (2.4 mmol) Acetylaceton in 20 ml wasserfreiem THF, rührte 4 h bei Raumtemp., zog das Lösungsmittel ab, trennte den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol/Aceton 95:5) und erhielt **19f** als 1. Fraktion als leicht gelbes, glasiges Produkt, das sich aus tiefsiedendem Petrolether umkristallisieren ließ. Ausb. 350 mg (20%), Schmp. 105–106°C.

$\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$ (738.9) Ber. C 81.27 H 6.28 N 3.79 Gef. C 81.50 H 6.15 N 4.05

1-(2,3-O-Isopropyliden-5-O-[tris(4-biphenyl)methyl]- α -D-ribofuranosyl)-3,5-dimethylpyrazol (24f): Gleicher Ansatz wie zur Darstellung des β -Anomeren **19f**. Nach Abtrennung des β -Anomeren als 1. Fraktion bei der Chromatographie an Kieselgel wurden die restlichen Substanzen gesammelt und erneut der Säulenchromatographie unterworfen (Kieselgel, Chloroform). Dabei erhielt man **24f** als letzte Fraktion in Form einer gelblichen, glasigen Masse. Diese wurde aus tiefsiedendem Petrolether/Cyclohexan (80:20) umkristallisiert. Ausb. 100 mg (5.8%) farbloses Pulver, Schmp. 124–126°C.

$\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$ (738.9) Ber. C 81.27 H 6.28 N 3.79 Gef. C 81.15 H 6.20 N 3.52

3,5-Dimethyl-1-(β -D-ribofuranosyl)pyrazol (**22**)

a) Man gab die Lösung von 5.55 g (11.1 mmol) **19a** in 25 ml Methanol zur Aufschlammung von 1 g Pd-Schwarz in 25 ml Methanol (der Katalysator wurde dabei ca. 4 h vorhydriert), fügte 0.8 ml 12.5 N HCl zu, so daß die Lösung 0.2 M an HCl war, und hydrierte bei Raumtemp. Nach ca. 5 h war die Hydrierung beendet, H_2 -Verbrauch 900 ml (ber. 740 ml). Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und über einen Anionenaustauscher Amberlite IRA-402 (OH^- -Form) gegeben (8 cm $\times$ 1.5 cm). Das Eluat wurde im Rotationsverdampfer eingedampft; die gelblichen Kristalle gaben aus Acetonitril 1.7 g (67%) farblose Kristalle, Schmp. 160–162°C.

b) 1.2 g (4.5 mmol) **19b** und 2 g Amberlite IR 120 (H^+ -Form) wurden in 20 ml Aceton/Wasser (3:1) 4 h bei 40°C gerührt. Danach wurde der Ionenaustauscher abfiltriert und mit Wasser und 2 M wäßrigem Ammoniak gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden im Rotationsverdampfer eingengt, wobei man ein Öl erhielt, das beim Ankratzen mit Ether fest wurde. Schmp. 160–162°C aus Acetonitril, Ausb. 450 mg (45%).

c) 1.5 g (3.2 mmol) **19d** wurden in 15 ml 80proz. Essigsäure unter Rühren 10 min gekocht. Beim Abkühlen der roten Lösung fiel ein farbloser Niederschlag von Triphenylmethanol aus. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wurde abfiltriert, das Filtrat zur Neutralisation auf eine Säule mit Anionenaustauscher Amberlite IRA-402 (OH^- -Form) gegeben und die Substanz mit Methanol eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels von der erhaltenen gelben Lösung wurde

der verbliebene gelbe Sirup zur Kristallisation mit wenigen Tropfen 99proz. Ethanol versetzt und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man erhielt leicht gelbe kompakte Kristalle, die aus absol. Acetonitril umkristallisiert wurden. Ausb. 480 mg (66%), Schmp. 162–163°C. $[\alpha]_{D}^{25} = -97.2^\circ$ (in Methanol, $c = 17.1$ mg/ml).

$C_{10}H_{16}N_2O_4$ (228.2) Ber. C 52.62 H 7.07 N 12.27 Gef. C 52.61 H 7.07 N 12.33

Die NMR-Spektren sowie Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte der unter a–c) dargestellten Substanzen stimmten überein.

3,5-Diethyl-1-(β -D-ribofuranosyl)pyrazol (23)

a) 1.5 g (2.85 mmol) **20a** wurden wie bei **22** hydriert. Das erhaltene gelbliche Öl wurde an Kieselgel mit Aceton/Ether (70:30) und Chloroform/Methanol (90:10) gereinigt: zähes, farbloses Öl, Ausb. 250 mg (38%).

b) 650 mg (2.2 mmol) **20b** wurden in einer Mischung aus 10 ml Methanol und 10 ml 2 N HCl 20 min bei 60°C gerührt. Danach war keine Ausgangsverbindung mehr vorhanden. Es wurde mit $NaHCO_3$ neutralisiert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Aceton extrahiert, das Aceton abgezogen und das zurückgebliebene gelbe Öl 2 mal an Kieselgel mit Aceton/Ether (70:30) und Chloroform/Methanol (90:10) gereinigt, Ausb. 310 mg (53%). Nach Chromatographie und NMR-Spektrum mit der unter a) erhaltenen Verbindung identisch.

$C_{12}H_{20}N_2O_4$ (256.3) Ber. C 56.23 H 7.87 N 10.93 Gef. C 55.29 H 8.13 N 10.75

5',2-Anhydro-1-(2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-3,5-dimethylpyrazolium-p-toluolsulfonat (26): Zu 900 mg (3.35 mmol) **19b** in 20 ml trockenem Pyridin gab man bei 0°C unter Rühren 890 mg (4.7 mmol) Tosylchlorid (1.4facher Überschuß), rührte noch 18 h bei 0°C, zog anschließend das Pyridin im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. ab (Ölpumpenvak.) und erhielt eine weißliche, schmierige Masse, die mit absol. Ether geschüttelt wurde, um vom Pyridin-hydrochlorid abzutrennen. Die Etherlösung, die das restliche Tosylchlorid, nicht umgesetztes **19b** und das in 5-Stellung tosylierte Nucleosid **25** enthielt, wurde im Rotationsverdampfer eingengt: farbloses, zähes und trübes Öl, Rohausb. ca. 1 g.

Dieses Produkt wurde nun säulenchromatographisch gereinigt (CCl_4 /Ether 50:50). Dabei ging bereits der größte Teil des 5'-Tosylnucleosids **25** in das Cyclonucleosid **26** über, das von der Kieselgelsäule unter diesen Bedingungen nicht mehr eluiert wurde. Man erhielt eine kleine Fraktion einer farblosen, sehr zähen Masse, die durch 20 min Erhitzen in Chloroform in **26** übergeführt wurde. Ausb. 150 mg (10%, bezogen auf eingesetztes **19b**).

$C_{20}H_{26}N_2O_6S$ (422.4) Ber. C 56.86 H 6.20 N 6.63 Gef. C 56.29 H 6.75 N 6.52

[432/76]