

7-(β -D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on – das 7-Desazaderivat des antiviralen Nucleosids Ara-H

Uwe Lüpke*) und Frank Seela*

Universität Paderborn – Gesamthochschule, Fachbereich 13 (Organische Chemie),
Warburger Str. 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 26. Januar 1979

7-(β -D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**2a**), das isostere 7-Desazaderivat des Virostatikums 9-(β -D-Arabinofuranosyl)hypoxanthin (Ara-H, **1b**), wurde dargestellt. Glycosidierung von 4-Methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranosylbromid führt zum Gemisch der anomeren Nucleosidderivate **4a** und **5a**, die chromatographisch getrennt wurden. Entschwefelung mit Raney-Nickel liefert **4b** und **5b**, durch Säurehydrolyse entstehen **4c** und **5c**; die Benzylschutzgruppen werden hydrogenolytisch entfernt. Glycosidierungsposition und Anomerenkonfiguration wurden spektroskopisch und mittels CD bestimmt.

7-(β -D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one – the 7-Deaza Derivative of the Antiviral Nucleoside Ara-H

7-(β -D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (**2a**), the isosteric 7-deaza derivative of the antiviral 9-(β -D-arabinofuranosyl)hypoxanthine (ara-H, **1b**), has been prepared. Glycosidation of 4-methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine with 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranosyl bromide results in a mixture of the anomeric nucleosides **4a** and **5a**, which are separated by chromatography. Desulfurisation with raney nickel leads to **4b** and **5b** and hydrolysis with hydrochloric acid yields **4c** and **5c**. The benzyl protecting groups are removed hydrogenolytically. The position of glycosidation and the configuration of the anomeric center has been determined spectroscopically and by CD measurements.

9-(β -D-Arabinofuranosyl)nucleoside, unter ihnen speziell die Purinnucleoside, besitzen die Fähigkeit, das Wachstum von DNA-Viren, wie z. B. *Herpes simplex*, zu hemmen¹⁾. Die Konfiguration der Arabinonucleoside, die gegenüber den Ribonucleosiden an C-2 des Kohlenhydrat-Teiles vertauscht ist, legt nahe, daß sie in der Biosynthese als Analoga der C-2'-Desoxyribonucleoside erkannt werden, jedoch nur einen Teil ihrer Funktionen übernehmen können. Ara-ATP hemmt z. B. DNA-Polymerase und Ribonucleotidreduktase²⁾, Enzyme, die essentiell für die Synthese von DNA sind.

Neben 9-(β -D-Arabinofuranosyl)adenin (Ara-A, **1a**)³⁾, das bereits klinische Anwendung erfährt, besitzt auch 9-(β -D-Arabinofuranosyl)hypoxanthin (Ara-H, **1b**) gegen eine Reihe von Viren vergleichbare Aktivität⁴⁾. Eine Steigerung der antiviralen Wirkung von Arabinonucleosiden sollte möglich sein, wenn in das Aglycon zusätzliche Strukturelemente

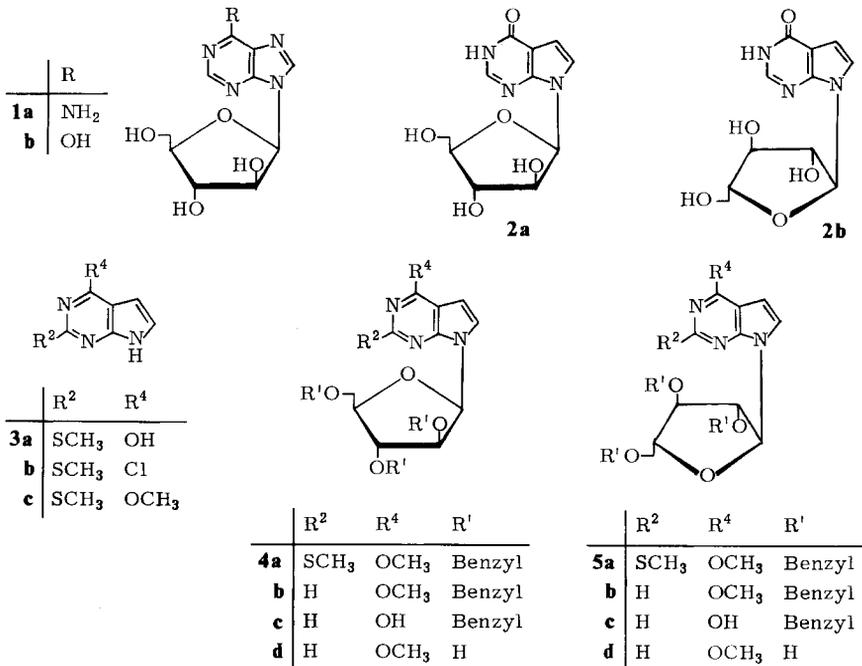
*) Neue Anschrift: Universität Bielefeld, Fakultät für Chemie, Universitätsstr., D-4800 Bielefeld 1.

eingeführt werden, von denen bekannt ist, daß sie aus Nucleosiden Antimetabolite machen. 7-Desazanucleoside greifen ähnlich wie die Arabinonucleoside in die enzymatische DNA-Synthese ein⁵⁾.

Wir beabsichtigen deshalb, die antiviralen Eigenschaften der Arabinonucleoside zu erhöhen, indem wir die Antimetabolitwirkung der 7-Desazanucleoside mit der von Arabinonucleosiden vereinigen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese von 7-(β -D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**2a**), dem 7-Desaza-derivat des antiviralen Nucleosids Ara-H.

Verknüpfung von 4-Methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranosylbromid

Die Verknüpfung von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen, den Aglyconen der 7-Desazanucleoside, mit Pentosen wie Ribo- oder Arabinofuranose gestaltet sich schwieriger als bei den entsprechenden Purinverbindungen. Die Nucleophilie des Pyrrolstickstoffs reicht offenbar nicht aus, um mit den üblichen Verknüpfungsmethoden⁶⁾ eine ausreichende Aktivierung zu erreichen. Erst wenn das Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin in sein Anion übergeführt wird, erhöht sich seine Reaktionsbereitschaft derart, daß man in über 50proz. Ausbeute *N*-7-Glycoside isolieren kann⁷⁾.



Ausgangssubstanz für die Darstellung des Aglycons war das schon früher aus 6-Amino-5-(2,2-diethoxyethyl)-2-mercaptopyrimidin-4-ol⁸⁾ erhaltene 2-Methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**3a**)⁹⁾. Um für die Glycosidierung die Verknüpfungspositionen

einzuschränken, wurde **3a** an der enolisierbaren Carbonylgruppe geschützt. Chlorierung mit Phosphoroxidtrichlorid unter Zusatz von *N,N*-Dimethylanilin führt zur 4-Chlorverbindung **3b**. Diese unterscheidet sich von **3a** charakteristisch in ihrem UV-Spektrum, denn die Extinktion des langwelligen Hauptmaximums steigt auf etwa den doppelten Wert an (von 12400 auf 24700) und die Lage verschiebt sich hypsochrom von 270 auf 248 nm. Im ¹³C-NMR-Spektrum erfährt das Signal des Brückenkopfatoms C-9 eine ungewöhnlich starke Tieffeldverschiebung (mehr als 10 ppm), die jedoch bei der Methoxyverbindung **3c** nicht mehr zu beobachten ist. Letztere entsteht durch nucleophilen Austausch des Halogens mit Natriummethylat.

Als Glycosidkomponente für die Verknüpfungsreaktion wird 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranosylbromid eingesetzt, das sich aus 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-(4-nitrobenzoyl)-D-arabinofuranose¹⁰⁾ und Bromwasserstoff leicht herstellen läßt. Bei diesem erst kürzlich wieder von *T. Kondo* et al.⁷⁾ beschriebenen Verfahren entsteht allerdings unter den gegebenen Bedingungen ein α,β -Nucleosid-Anomerengemisch, da im Gegensatz zu Acetyl- bzw. Benzoylgruppen der in die β -Stellung dirigierende Einfluß der Carbonylfunktion bei den Benzyl-Resten entfällt. Zur Glycosidierung wird das Pyrrolopyrimidin **3c** mit Natriumhydrid in das Anion übergeführt und dieses mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranosylbromid umgesetzt. Aus dem erhaltenen Nucleosid-Gemisch lassen sich an einer Kieselgel-Säule zwei Glycosidierungsprodukte (**4a** und **5a**) abtrennen (Verhältnis etwa 4:3).

Durch Abspaltung der 2-Methylthiogruppe mit Raney-Nickel in Ethanol/Benzol erhält man die entschwefelten Verbindungen **4b** und **5b** analysenrein. Die 4-Methoxygruppe wird darauf bei beiden Verbindungen in Dioxan/Salzsäure gespalten, und die Produkte **4c** bzw. **5c** werden in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle in Dioxan/Methanol hydriert, um die Benzylgruppen zu entfernen.

Die beiden kristallinen Reaktionsprodukte wurden zuerst dahingehend überprüft, ob es sich bei ihnen um N-1-, N-3- bzw. N-7-isomere Glycosidierungsprodukte handelt. Aufgrund des langwelligen UV-Absorptionsmaximums bei 259 nm, das sich nur unwesentlich von dem des Chromophors **3a** (270 nm) unterscheidet, kann ausgeschlossen werden, daß die Reaktion an N-1 erfolgt ist, da bekanntlich eine Alkylierung an dieser Position zu einer bathochromen Verschiebung von 15–20 nm führt¹¹⁾.

Geringe UV-Verschiebungen beobachtet man hingegen bei den langwelligen Maxima von N-3- bzw. N-7-substituierten Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen. Eine Festlegung der Glycosidierungsposition ist dadurch nicht eindeutig möglich. Sie erfolgt daher mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie. Tab. 1 zeigt die 2-H-, 5-H- und 6-H-Signale von **2a** und **2b** (freie Nucleoside) sowie von 7-(A) bzw. 3-(β -D-Ribofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-

Tab. 1. ¹H-NMR-Signale des Aglycons isomerer und anomerer Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside in [D₆]DMSO (δ relativ zu TMS, A, B s. Text)

	2-H	5-H	6-H
2a	7.90	6.50	7.35
2b	7.95	6.55	7.45
A	7.92	6.53	7.36
B	8.43	6.50	7.08
3a	7.82	6.42	7.00

4(3*H*)-on¹²⁾ (B) und dem Chromophor **3a**. Auffällig ist, daß gegenüber dem Chromophor beim *N*-7-substituierten Nucleosid (A) das 2-H-Signal annähernd an gleicher Stelle erscheint, während das 6-H-Signal eine Tieffeld-Verschiebung von ca. 0.35 ppm erfährt. Umgekehrt zeigt das *N*-3-substituierte Nucleosid (B) eine Tieffeldverschiebung des 2-H-Signals von 0.6 ppm, das 6-H-Signal erscheint dagegen an ähnlicher Stelle wie beim Chromophor **3a**.

Da **2a** und **2b** in ihren 2-H-, 5-H- und 6-H-Signalen mit A gut übereinstimmen und sich vom isomeren B deutlich unterscheiden, ist sichergestellt, daß die Glycosidierung an N-7 erfolgt ist und es sich bei **2a/2b** tatsächlich um anomere Glycosidierungsprodukte handelt.

Zuordnung der Anomerenkonfiguration

Die Zuordnung der Anomerenkonfiguration (α oder β) erfolgte mittels ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektroskopie und zusätzlich mit Hilfe des Circular dichroismus. Bei β -Purin-Ribonucleosiden (Tab. 2) liegt das 1'-H-Signal im Bereich $\delta = 5.9-6.1$, während es bei den α -Purinnucleosiden bei tieferem Feld um 6.25 ppm erscheint, da hier die Abschirmung der 2'-OH-Gruppe auf das Anomerenproton entfällt. Umgekehrt ist es in der Reihe der Arabinonucleoside. Hier erfährt 1'-H in der α -Reihe eine Abschirmung durch das 2'-Hydroxyl, sollte also bei hohem Feld (6.0 ppm) liegen, während 1'-H im β -Anomeren keine abschirmende Hydroxylgruppe in vicinaler Position besitzt, also bei tiefem Feld, um 6.3 ppm, erscheint. Die chemischen Verschiebungen der 1'-H-NMR-Signale von **2b** stimmen mit dem α -anomeren Ara-Adenin, die von **2a** mit dem β -Anomeren überein.

Tab. 2. ¹H/¹³C-NMR-Signale α - und β -anomerer Ribo- und Arabinofuranosyl-Nucleoside in [D₆]DMSO (δ relativ zu TMS)

	1'-H	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'
Inosin	5.92	87.42	70.20	74.02	85.55	61.20
Tubercidin ¹³⁾	5.98	87.75	70.7	73.7	85.1	61.85
α -Adenosin	6.25					
α -Ara-A ¹⁴⁾	5.95	89.2	79.75	74.85	85.25	60.95 (0.1 N HCl)
2b	6.02	87.94	80.43	75.70	84.77	61.33
β -Ara-A ¹⁵⁾	6.25	84.1	75.1	76.0	84.1	61.0
2a	6.40	83.80	75.44	76.09	83.67	61.13

Unterstrichen werden diese Befunde auch durch vergleichende ¹³C-NMR-Spektroskopie (Tab. 2 und Abb. 1). Die C-3'-, -4'- und -5'-Atome sowohl der Ribofuranosyl- und Arabinofuranosyl-Nucleoside, als auch ihrer α - und β -Anomeren zeigen Signale von jeweils annähernd gleicher chemischer Verschiebung. Unterschiede treten hingegen bei den C-1'- und C-2'-Signalen auf. Hier erscheint das C-1'-Signal des β -Nucleosids **2a** um 84 ppm, das des α -Nucleosids **2b** bei tieferem Feld um 88 ppm. Vergleichbare chemische Verschiebungen findet man auch bei β -Ara-A (84 ppm) und α -Ara-A (89 ppm). Bei den Ribonucleosiden wie Adenosin und Inosin findet man das C-1'-Signal ebenfalls um 89 ppm, also wie bei dem α -Anomeren in der Arabinofuranosyl-Reihe. Auch die C-2'-Signale der anomeren Arabinofuranosylnucleoside unterscheiden sich deutlich, wie Tab. 2 zeigt.

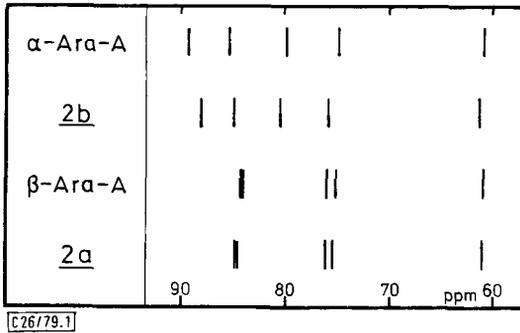


Abb. 1. ^{13}C -NMR-Verschiebungen der α - und β -anomeren Furanosylreste von 9-(D-Arabinofuranosyl)adenin und 9-(D-Arabinofuranosyl)-7-desazahypoxanthin in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

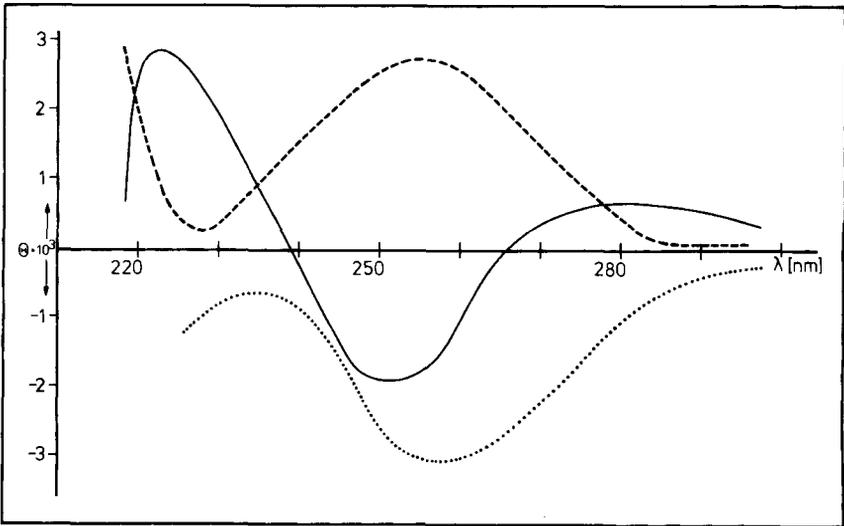


Abb. 2. CD-Spektren von **2a** (—), **2b** (---) und **1a** (.....) in 0.025 M Phosphat-Puffer, pH 6.88

Die CD-Spektren von **2a** und **2b** (Abb. 2) besitzen in weiten Bereichen nahezu spiegelbildliche Elliptizität, die für anomere Nucleoside charakteristisch ist. Die Kurve von **2a** stimmt mit der von **1a** überein, so daß das Anomere mit positiver Elliptizität die α -Konfiguration (**2b**), das mit negativer die β -Konfiguration (**2a**) besitzt.

Herrn *B. Seeger*, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, Göttingen, danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren. Die Arbeit wurde durch Mittel der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sowie durch Mittel aus der *Forschungsreserve der Universität Paderborn – Gesamthochschule* gefördert.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: SMP 20 Schmelzpunktgerät (Büchi, Schweiz); unkorrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. – ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektren: Varian EM 390 sowie Bruker HX 60- und Bruker WH 270-Spektrometer (Tetramethylsilan als innerer Standard). – UV-Spektren: Zeiss PMQ 3- bzw. Shimadzu UV-200-Spektrophotometer. – CD-Spektren: Cary-61-Spektrometer.

Chromatographie: Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60 (70–230 bzw. 230–400 mesh ASTM). – Analytische Dünnschicht-Chromatographie: Kieselgel-Dünnschichtplatten Sil-G 25/HR (Macherey & Nagel, Düren) oder Cellulose-F-Fertigplatten (Merck, Darmstadt), Substanznachweis mit UV₂₅₄-Absorption. – Dünnschicht-Elektrophorese: DE-Doppelkammer (Desaga, Heidelberg).

Lösungsmittelsysteme für die Dünnschicht-Chromatographie LS I (Chloroform/Methanol, 95:5), LS II (Chloroform/Methanol, 99.5:0.5), LS III (Benzol/Ethylacetat, 90:10) und LS IV (0.25 m wäfr. Lithiumchlorid-Lösung), für die Dünnschicht-Elektrophorese LS V (0.1 M Natriumboratpuffer, pH 9.0).

4-Chlor-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3b): Die Mischung von 4.0 g (22 mmol) **3a**⁹⁾, 40 ml Phosphoroxidtrichlorid und 4 ml *N,N*-Dimethylanilin wird 45 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird langsam in ca. 500 ml Eiswasser gegeben, 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Chloroform. 3.4 g (77%) farblose Nadeln vom Schmp. 205°C (Lit.¹⁶⁾ 210°C). DC (Kieselgel): LS I: $R_F = 0.73$; LS II: $R_F = 0.27$; LS III: $R_F = 0.37$.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 222, 248, 271, 310 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12000, 24700, 6200, 6500$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.60$ (s, SCH₃), 6.50 (m, 5-H), 7.50 (m, 6-H), um 11.4 (breit, NH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 13.73$ (SCH₃), 99.02 (C-5), 113.32 (C-9), 126.73 (C-6), 150.50 (C-8), 152.77 (C-4), 162.80 (C-2).

C₇H₆ClN₃S (199.7) Ber. C 42.10 H 3.03 Cl 17.77 N 21.04 S 16.06
Gef. C 42.08 H 3.13 Cl 17.82 N 20.96 S 16.18

4-Methoxy-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3c): Die Lösung von 2.0 g (10 mmol) **3b** in 130 ml 0.5 N Natriummethylat-Lösung wird 36 h unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fällt **3c** aus und wird aus Methanol umkristallisiert. 1.5 g (77%) farblose Prismen vom Schmp. 196°C. DC (Kieselgel): LS I: $R_F = 0.76$; LS II: $R_F = 0.22$; LS III: $R_F = 0.40$.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 233, 282 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18000, 12300$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.56$ (s, SCH₃), 4.03 (s, OCH₃), 6.39 (d, 5-H, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 7.18 (d, 6-H, $J = 3.5 \text{ Hz}$), um 11.8 (breit, NH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 13.60$ (SCH₃), 53.30 (OCH₃), 98.11 (C-5), 101.28 (C-9), 122.65 (C-6), 153.48 (C-8), 161.83 (C-2), 162.16 (C-4).

C₈H₉N₃OS (195.3) Ber. C 49.21 H 4.65 N 21.52 S 16.42
Gef. C 49.27 H 4.75 N 21.68 S 16.31

Kondensation von 3c mit 2,3,5-Tri-O-benzyl-D-arabinofuranosylbromid: Die Lösung von 7.97 g (14 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzyl-1-O-(4-nitrobenzoyl)-D-arabinofuranose¹⁰⁾ in 20 ml trockenem Dichlormethan wird mit 16.5 ml einer 0.86 M Lösung von Bromwasserstoff in Dichlormethan (1.1 Äquivalente) versetzt. Nach 3–5 min wird ausgefallene 4-Nitrobenzoesäure abfiltriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei 0°C i. Vak. eingengt. Der Rückstand (2,3,5-Tri-O-benzyl-D-arabinofuranosylbromid) wird ohne weitere Reinigung in die Reaktion eingesetzt.

2.7 g (14 mmol) **3c** werden bei –15°C in 20 ml Dimethoxyethan gelöst. Innerhalb von 10 min wird mit 0.74 g (15 mmol) Natriumhydrid, anschließend mit 7 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die eiskalte Lösung des 2,3,5-Tri-O-

benzyl-D-arabinofuranosylbromids in 20 ml Dimethoxyethan wird innerhalb von 20 min zuge-
tropft. Die Lösungsmittel werden abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlor-
methan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. einge-
engt. An einer Kieselgel-Säule (60.0 × 5.0 cm) wird mit Chloroform/Methanol (1000:2) gegebenen-
falls mehrmals chromatographiert. Nach Einengen ergeben sich insgesamt 5.8 g (70%) Reaktions-
produkte.

4-Methoxy-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4a):
3.15 g (38%) einer hellgelben, zähflüssigen Substanz. DC (Kieselgel): LS II: $R_F = 0.66$; LS III:
 $R_F = 0.79$. – UV (Methanol): $\lambda_{max} = 238, 282 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15400, 12900$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):
 $\delta = 2.56$ (s, SCH_3), 3.68 (d, 5'-H, $J = 5 \text{ Hz}$), 4.05 (s, OCH_3), 4.0–4.2 (m, 2', 3', 4'-H), 4.2–4.85
(3 Benzyl- CH_2), 6.40 (d, 5-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 6.72 (d, 1'-H, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 7.20 (d, 6-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 7.15–7.35
(m, 15 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.60$ (SCH_3), 53.50 (OCH_3), 69.36 (C-5'),
71.30, 71.75, 72.34 (3 × CH_2), 79.26 (C-2'), 80.86 (C-3'), 81.98 (C-4', -1'), 98.58 (C-5), 101.35 (C-9),
127.73 (C-6), 127.51, 128.03, 128.16 (15 arom. C), 137.16, 137.94, 138.07 (3 arom. C-1'), 152.51
(C-8), 161.77 (C-2), 162.74 (C-4).

$\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (597.7) Ber. C 68.32 H 5.90 N 7.03 S 5.36

4a Gef. C 68.18 H 5.96 N 7.01 S 5.24

5a Gef. C 68.27 H 5.96 N 6.98 S 5.44

4-Methoxy-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-α-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (5a):
2.65 g (32%) einer hellgelben, zähflüssigen Substanz. DC (Kieselgel): LS II: $R_F = 0.74$; LS III:
 $R_F = 0.82$. – UV (Methanol): $\lambda_{max} = 237, 282 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15200, 12250$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):
 $\delta = 2.55$ (s, SCH_3), 3.65 (d, 5'-H, $J = 6 \text{ Hz}$), 4.08 (s, OCH_3), 4.15–4.55 (m, 2', 3', 4'-H), 4.58 (s,
3 Benzyl- CH_2), 6.45 (d, 5-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 6.47 (d, 1'-H, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.13 (d, 6-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 7.20–7.35
(m, 15 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.66$ (SCH_3), 53.56 (OCH_3), 69.85 (C-5'),
71.36, 72.40 (3 × CH_2), 82.18 (C-3'), 82.57 (C-2'), 85.76 (C-4'), 87.75 (C-1'), 99.03 (C-5), 102.06 (C-9),
123.75 (C-6), 127.57, 128.22 (15 arom. C), 137.35, 137.81, 138.20 (3 arom. C-1'), 152.12 (C-8),
161.90 (C-2), 163.06 (C-4).

4-Methoxy-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4b): Die Lö-
sung von 450 mg (0.75 mmol) **4a** in 20 ml Ethanol und 10 ml Benzol wird mit 2.8 g Raney-Nickel
versetzt und unter gutem Rühren 4 h unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird abfiltriert
und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, wobei 300 mg (73%) analysenreines **4b** als zäher
Sirup zurückbleiben, der aus 2-Propanol in feinen, farblosen Nadeln kristallisiert. Schmp. 97 °C.
DC (Kieselgel): LS I: $R_F = 0.87$; LS II: $R_F = 0.17$; LS III: $R_F = 0.22$.

UV (Methanol): $\lambda_{max} = 262 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7100$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.71$ (d, 5'-H, $J = 4.5 \text{ Hz}$),
4.11 (s, OCH_3), 4.10–4.65 (m, 2', 3', 4'-H), 4.56 (s, 3 Benzyl- CH_2), 6.52 (d, 5-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 6.80
(d, 1'-H, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 6.90–7.30 (m, 15 arom. H), 7.47 (d, 6-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 8.46 (s, 2-H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ (551.7) Ber. C 71.85 H 6.03 N 7.62 **4b** Gef. C 71.96 H 6.07 N 7.38

5b Gef. C 71.96 H 6.04 N 7.56

4-Methoxy-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-α-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (5b): 450 mg (0.75
mmol) **5a** werden wie zuvor umgesetzt und ergeben 300 mg (73%) eines zähflüssigen, hellgelben
Sirups, der nicht kristallisiert. DC (Kieselgel): LS I: $R_F = 0.89$; LS II: $R_F = 0.22$; LS III: $R_F = 0.39$.

UV (Methanol): $\lambda_{max} = 262 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7100$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.65$ (d, 5'-H, $J = 6 \text{ Hz}$),
4.10 (s, OCH_3), 4.15–4.50 (m, 2', 3', 4'-H), 4.53, 4.56 (s, 3 Benzyl- CH_2), 6.53 (d, 5-H, $J = 4 \text{ Hz}$),
6.56 (d, 1'-H, $J = 3 \text{ Hz}$), 7.20 (d, 6-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 7.35 (m, 15 arom. H), 8.46 (s, 2-H).

7-(2,3,5-Tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (4c): 183 mg (0.33
mmol) **4b** werden in 8 ml Dioxan und 2 ml 0.5 N HCl 15 h unter Stickstoffatmosphäre und Rück-
fluß gekocht. Die Lösungsmittel werden i. Vak. bei ca. 40 °C abgedampft, der Rückstand wird mit

Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Zur Reinigung wird an Kieselgel 60 (20 \times 2.3 cm) mit Chloroform/Methanol (99:1) chromatographiert. Nach Abdampfen i. Vak. bleiben 140 mg (79%) eines hellgelben, zähflüssigen Sirups zurück. DC (Kieselgel LS I): $R_F = 0.52$.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 258, 275$ (Schulter) nm ($\epsilon = 9700, 7000$). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.71$ (d, 5'-H, $J = 4.5$ Hz), 4.10–4.40 (m, 2', 3', 4'-H), 4.58, 4.60 (s, 3 Benzyl- CH_2), 6.69 (d, 1'-H, $J = 5$ Hz), 6.70 (d, 5-H, $J = 4$ Hz), 7.20 (d, 6-H, $J = 4$ Hz), 6.85–7.35 (m, 15 arom. H), 7.90 (s, 2-H).

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ (537.6) Ber. C 71.49 H 5.81 N 7.82 **4c** Gef. C 71.36 H 5.76 N 7.86
5c Gef. C 71.40 H 5.84 N 7.83

7-(2,3,5-Tri-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**5c**): 183 mg (0.33 mmol) **5b** werden wie das β -Anomere behandelt. Es ergeben sich 130 mg (74%) eines gelben, zähen Sirups, der nicht kristallisiert. DC (Kieselgel, LS I): $R_F = 0.54$.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 258, 275$ (Schulter) nm ($\epsilon = 9600, 6600$). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.65$ (d, 5'-H, $J = 5$ Hz), 4.10–4.55 (m, 2', 3', 4'-H), 4.57 (s, 3 Benzyl- CH_2), 6.48 (d, 1'-H, $J = 3$ Hz), 6.75 (d, 5-H, $J = 4$ Hz), 7.20 (d, 6-H, $J = 4$ Hz), 7.20–7.35 (m, 15 arom. H), 7.95 (s, 2-H).

4-Methoxy-7-(β -D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**4d**): 120 mg (0.22 mmol) **4b** werden in 2 ml Dioxan und 4 ml Methanol in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle (10% Pd) bei Raumtemp. und Normaldruck 24 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der ölig-feste Rückstand wird in 10 ml Methanol/Wasser gelöst und an Dowex 1 \times 2 (OH^\ominus -Form) (Säule 1.0 \times 12.0 cm) adsorbiert. **4d** wird mit Methanol/Wasser (7:3) eluiert, nachdem schneller laufende Zonen zunächst mit Methanol/Wasser (1:1) herausgewaschen worden sind. Beim Einengen der Lösung kristallisieren 50 mg (81%) **4d** mit Schmp. 155°C. DC (Kieselgel, LS IV): $R_F = 0.70$; (Cellulose, LS IV): $R_F = 0.68$. — DE (Kieselgel, LS V): $R_E = (-) 1.15$ relativ zu **1a**.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 217, 262, 270$ (Schulter) nm ($\epsilon = 20100, 7400, 7200$). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3.85$ (s, 5'-H), 3.93 (s, OCH_3), 4.1–4.6 (m, 2', 3', 4'-H), 6.40 (d, 1'-H, $J = 6$ Hz), 6.47 (d, 5-H, $J = 4$ Hz), 7.39 (d, 6-H, $J = 4$ Hz), 8.06 (s, 2-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (281.3) Ber. C 51.24 H 5.38 N 14.94 **4d** Gef. C 51.11 H 5.35 N 14.76
5d Gef. C 51.05 H 5.50 N 14.89

4-Methoxy-7-(α -D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**5d**): 120 mg (0.22 mmol) **5b** werden in 2 ml Dioxan/4 ml Methanol in Gegenwart von Palladium/Kohle (10% Pd) bei Raumtemp. und Normaldruck 24 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand wie bei **4d** an Dowex 1 \times 2 (OH^\ominus -Form) mit Methanol/Wasser (7:3, 150 ml) chromatographiert. Nach Einengen kristallisieren aus Wasser 50 mg (81%) **5d** vom Schmp. 132°C analysenrein aus. DC (Kieselgel, LS IV): $R_F = 0.66$; (Cellulose, LS IV): $R_F = 0.70$. — DE (Kieselgel, LS V): $R_E = (-) 1.08$ relativ zu **1a**.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 217, 262, 270$ (Schulter) nm ($\epsilon = 20200, 7600, 7300$). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3.78$ (s, 5'-H), 3.95 (s, OCH_3), 4.1–4.6 (m, 2', 3', 4'-H), 6.10 (d, 1'-H, $J = 6$ Hz), 6.50 (d, 5-H, $J = 3.5$ Hz), 7.42 (d, 6-H, $J = 3.5$ Hz), 8.13 (s, 2-H).

7-(β -D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**2a**): 210 mg (0.4 mmol) **4c** werden in 2 ml Dioxan/4 ml Methanol bei Raumtemp. 24 h unter Normaldruck in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösungsmittel werden i. Vak. abgedampft. Der ölig-feste Rückstand wird in 2-Propanol aufgenommen, woraus 90 mg (86%) **2a** vom Schmp. 109°C kristallisieren. DC (Kieselgel, LS IV): $R_F = 0.84$; (Cellulose, LS IV): $R_F = 0.68$. — DE (Kieselgel, LS V): $R_E = (-) 1.39$ relativ zu **1a**.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 216, 259, 270$ (Schulter) nm ($\epsilon = 17100, 8150, 6900$). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.5$ –4.3 (m, 2', 3', 4', 5'-H), 6.40 (m, 1'-H), 6.50 (d, 5-H, $J = 4$ Hz), 7.35

(d, 6-H, $J = 4$ Hz), 7.90 (s, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 61.13$ (C-5'), 75.44, 76.09 (C-2',-3'), 83.67, 83.80 (C-4', -1'), 101.15 (C-5), 107.76 (C-9), 123.17 (C-6), 143.31 (C-2), 147.33 (C-8), 158.27 (C-4).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ (267.3) Ber. C 49.44 H 4.90 N 15.72 **2a** Gef. C 49.10 H 5.13 N 15.57

2b Gef. C 49.57 H 4.98 N 15.60

7-(α -D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (**2b**): 210 mg (0.4 mmol) **5c** werden in 2 ml Dioxan/4 ml Methanol 24 h unter Normaldruck bei Raumtemp. in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingeengt. Aus 2-Propanol kristallisieren 80 mg (75%) **2b** vom Schmp. 93 °C. DC (Kieselgel, LS IV): $R_F = 0.88$; (Cellulose, LS IV): $R_F = 0.71$. — DE (Kieselgel, LS V): $R_E = (-)$ 1.45 relativ zu **1a**.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 217, 259, 270$ (Schulter) nm ($\epsilon = 12300, 6400, 5100$). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 3.57$ (d, 5'-H, $J = 2.5$ Hz), 3.95–4.60 (m, 2',-3',-4'-H), 6.02 (d, 1'-H, $J = 5$ Hz), 6.55 (d, 5-H, $J = 4$ Hz), 7.45 (d, 6-H, $J = 4$ Hz), 7.95 (s, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 61.33$ (C-5'), 75.70 (C-3'), 80.43 (C-2'), 84.77 (C-4'), 87.94 (C-1'), 102.38 (C-5), 108.31 (C-9), 121.62 (C-6), 143.63 (C-2), 147.71 (C-8), 158.14 (C-4).

Literatur

- ¹⁾ F. M. Schabel jr., *Chemotherapy* **13**, 321 (1968); E. De Clercq und P. F. Torrence, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* **5**, 187 (1978).
- ²⁾ J. J. Furth und S. S. Cohen, *Cancer Res.* **28**, 2061 (1968); E. C. Moore und S. S. Cohen, *J. Biol. Chem.* **242**, 2116 (1967).
- ³⁾ W. W. Lee, A. Benitez, L. Goodman und B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2648 (1960).
- ⁴⁾ L. L. Bennett jr., W. M. Shannon, P. W. Allan und G. Arnett, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **255**, 342 (1975).
- ⁵⁾ R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, Wiley-Interscience, New York 1970.
- ⁶⁾ K. A. Watanabe, D. H. Hollenberg und J. J. Fox, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* **1**, 1 (1974).
- ⁷⁾ T. Kondo, T. Ohgi und T. Goto, *Agric. Biol. Chem.* **41**, 1501 (1977).
- ⁸⁾ J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1960**, 131.
- ⁹⁾ F. Seela und R. Richter, *Chem. Ber.* **111**, 2925 (1978).
- ¹⁰⁾ R. Barker und H. G. Fletcher jr., *J. Org. Chem.* **26**, 4605 (1961).
- ¹¹⁾ R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins und L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 799 (1970).
- ¹²⁾ U. Lüpke, Dissertation, Univ. Paderborn 1979.
- ¹³⁾ U. Lüpke und F. Seela, *Z. Naturforsch., Teil B* **32**, 958 (1977).
- ¹⁴⁾ E. Breitmaier und W. Voelter, *Tetrahedron* **29**, 227 (1973).
- ¹⁵⁾ E. Wenkert, E. W. Hagaman und G. E. Gutowski, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **51**, 318 (1973).
- ¹⁶⁾ C. W. Noell und R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.* **1**, 34 (1964).

[26/79]