

Ribosidierung von 7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on an N-3

Uwe Lüpke*) und Frank Seela*

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

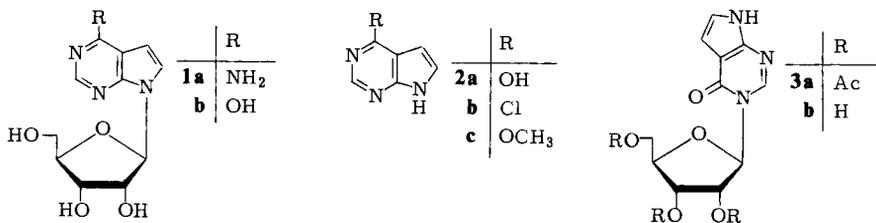
Eingegangen am 19. März 1979

Ribosidation of 7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one at N-3

The ribosidation of 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (**2a**) with 2,3,5-tri-*O*-acetyl-ribofuranosyl bromide (Wittenburg conditions) yields the N-3 nucleoside (**3a**). The glycosidic residue is directed towards N-7 or 4-*O* by spacious substituents at C-2.

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine reagieren bei Alkylierungs- oder Glycosidierungsreaktionen aufgrund der veränderten Elektronendichte im Heterocyclus anders als Purine. Die Purin-Glycosidierung wird bei Ersatz des N-7-Imidazolstickstoffatoms durch eine Methingruppe stärker zum Pyrimidinring gelenkt. Dies hat den Nachteil, daß die für Purine bewährten Ribosidierungsverfahren¹⁾ nicht ohne weiteres auf Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine übertragbar sind.

Für die Ribosidierung von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen wird die Methode nach Wittenburg²⁾ benutzt, die bei C-2-substituierten Derivaten zu 7-Desazanucleosiden führt³⁾. Wir haben die Ribosidierung von **2a**, das keinen C-2-Substituenten besitzt⁴⁾, untersucht und in hoher Ausbeute ein Reaktionsprodukt erhalten. Der Vergleich mit **1b**, das durch Desaminierung von Tubercidin (**1a**) dargestellt wurde⁵⁾, zeigt, daß es sich nicht um 7-β-Ribofuranosylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**1b**) handelt. **1b** und das Ribosidierungsprodukt zeigen keine Identität in der Dünnschichtchromatographie, und auch die Massenspektren weisen, bei gleichem Molekül-Ion, ein unterschiedliches Abbauschema (Tab. 1) auf.



Tab. 1. Molekül-Ion und Massenzahlen der Spaltstücke von **1b** und **3b**; Intensität (Prozent), bezogen auf 135

1b	267(27)	237(3)	207(2)	190(6)	178(10)	164(19)	148(13)	135(100)
3b	267(37)		207(3)	194(8)		175(31)	164(9)	149(13)
								135(100)

Bei dem aus **2a** dargestellten Ribosidierungsprodukt kann es sich um ein N-1-, N-3- bzw. 4-*O*-Glycosid handeln. Durch Vergleich von UV- und ¹H-NMR-Spektren mit der 4-Methoxyverbindung **2c** kann ein 4-*O*-Glycosid ausgeschlossen werden, zumal auch der für *O*-Glycoside

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

positive Fehling-Test ausblieb und das Reaktionsprodukt nach längerer Behandlung mit 1 *N* HCl noch stabil ist. Eine Ribosidierung an N-1 kann ebenfalls aufgrund des UV-Spektrums von **3b** ausgeschlossen werden, denn eine Alkylierung an N-1 bewirkt eine stark bathochrome Verschiebung des langwelligen Absorptionsmaximums des Chromophors³⁾, hervorgerufen durch eine chinoide Struktur im Pyrimidin-Ring.

Damit verbleibt N-3 als Ribosidierungsposition. Für die Konstitution **3b** spricht das UV-Absorptionsmaximum von 261 nm, das mit dem von **2a** und **1b** übereinstimmt. Dagegen erfährt das Minimum der UV-Absorption im stark alkalischen Bereich eine bathochrome Verschiebung von ca. 14 nm gegenüber **2a** und **1b**. Da der Schmelzpunkt des Ribosidierungsproduktes weit höher als der von **3b**³⁾ liegt, das auf anderem Wege hergestellt worden ist, wurde die eindeutige Zuordnung der Ribosidierungsposition an **2a** durch ¹H-NMR-Spektroskopie vorgenommen. Während bei **1b** das 6-H-Signal gegenüber dem Aglycon **2a** um ca. 0.4 ppm zu tieferem Feld verschoben ist, bedingt durch die benachbarte *N*-Alkylierung durch den Ribofuranosylrest, hat das 6-H-Signal von **3b** die gleiche chemische Verschiebung wie bei **2a**. Entsprechende chemische Verschiebungen sind dagegen für das 2-H-Signal von **3b** zu beobachten, während alle anderen Signale an gleicher Stelle wie bei dem Chromophor **2a** erscheinen (Tab. 2). Im ¹³C-NMR-Spektrum sind die C-1'- und C-3'-Signale bei **3b** durch die geänderte Substitution und Umgebung gegenüber **1b** um ca. 3 ppm zu höherem Feld verschoben. Die Signale des Aglycons haben dagegen eine gleiche chemische Verschiebung^{4,6)}.

Tab. 2. Chemische Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale der Chromophore und der 1'-H-Protonen des β-D-Ribofuranosyl-Restes (in [D₆]DMSO, δ relativ zu TMS)

	2-H	5-H	6-H	1'-H
2a	7.82	6.42	7.00	–
1a	8.04	6.57	7.33	5.98
1b	7.92	6.53	7.36	6.05
3b	8.43	6.50	7.08	6.19

Daraus folgt, daß **3b** bei der Ribosidierung von **2a** entsteht. **3b** kann als Etheno-Derivat⁷⁾ des 3-Desaza-5-azacytidins aufgefaßt werden. Die bevorzugte Bildung des *N*-3-Glycosids steht im Gegensatz zu den Ribosidierungsprodukten C-2-substituierter Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine^{3,8)}. Bei diesen wird offenbar die Glycosidierung an N-1 bzw. N-3 durch den raumerfüllenden Substituenten an C-2, z. B. eine Methylthiogruppe, unterdrückt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Fritz-ter-Meer-Stiftung*, Leverkusen, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: SMP-20-Schmelzpunktgerät (Büchi, Schweiz); Werte nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Labor Beller, Göttingen. – ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektren: Bruker HX 60-Spektrometer (Tetramethylsilan als innerer Standard). – UV-Spektren: Zeiss-PMQ-3-Spektrometer. – Massenspektren: Varian MAT 311 A.

Chromatographie: Säulenchromatographie an Merck Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM). Dünnschichtchromatographie an Kieselgelplatten F-254 (Woelml, Eschwege); Substanznachweis durch UV₂₅₄-Absorption. Lösungsmittelsysteme: LS I (0.25 *M* LiCl), LS II (Benzol/Ethylacetat, 7:3).

3-β-D-Ribofuranosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (3b): Die Lösung von 2.7 g (20 mmol) **2a** in 75 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) wird mit 15 mg Ammoniumsulfat versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges HMDS wird i. Vak. abdestilliert und silyliertes **2a** ohne Reinigung verwendet.

40 ml Dichlormethan werden bei -40°C mit Bromwasserstoff gesättigt und zu 40 ml Dichlormethan gleicher Temp. gegeben, in dem 6.75 g (20 mmol) 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl-β-D-ribofuranose gelöst sind. Die Lösung wird langsam auf 0°C erwärmt, dann i. Vak. eingedampft und restlicher Bromwasserstoff durch viermaliges Abdampfen von je 50 ml Toluol entfernt.

In 100 ml wasserfreiem Benzol werden 5.1 g (23.5 mmol) gelbes Quecksilber(II)-oxid und 8.0 g (22 mmol) Quecksilber(II)-bromid gelöst und durch Abdestillieren von einigen Millilitern Benzol getrocknet. Silyliertes **2a** und 2,3,5-Tri-*O*-acetylribofuranosylbromid werden in je 100 ml Benzol gelöst, zu obiger Lösung gegeben. Dann wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Die Quecksilbersalze werden abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. 60 ml Methanol und 20 ml Wasser werden dem Filtrat zugesetzt, und die Lösung wird i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt zweimal mit je 150 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, mit 150 ml gesättigter Kaliumiodidlösung und zweimal mit je 150 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingengt und das Produkt an Kieselgel (45.0×3.0 cm) mit Chloroform/Methanol (24:1) chromatographiert. Es werden mehrere Fraktionen eluiert, da unter diesen Bedingungen schon Acetylgruppen abgespalten werden.

Die einzelnen Fraktionen werden in 60 ml Methanol/konz. Ammoniak (2:1) über Nacht stehengelassen. Durch Dünnschichtchromatographie lassen sich Fraktionen mit gleichen Verbindungen zuordnen; sie werden vereinigt, und die Lösungsmittel werden abgedampft. Aus Methanol/Wasser kristallisieren 1.5 g (28%) **3b**, Schmp. 250°C (Zers.) (Lit.³⁾ 208–210 $^{\circ}\text{C}$. DC (Kieselgel, LS I): $R_F = 0.77$.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 261, 270$ (Schulter) nm ($\epsilon = 8050, 6900$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.2$ (m, 5'-H), 3.5 (t, 4'-H, $J = 3$ Hz), 3.7 (m, 3'-H), 4.1 (m, 2'-H), 6.19 (d, 1'-H, $J = 4$ Hz), 6.50 (d, 5-H, $J = 3.5$ Hz), 7.08 (d, 6-H, $J = 3.5$ Hz), 8.43 (s, 2-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 61.13$ (C-5'), 70.00 (C-2'), 70.78 (C-3'), 83.54 (C-4'), 84.19 (C-1'), 102.12 (C-5), 106.14 (C-9), 120.58 (C-6), 144.15 (C-2), 147.20 (C-8), 157.43 (C-4). – MS (70 eV): $m/e = 267$ (37%, M^+), 207 (3), 194 (8), 175 (31), 164 (9), 149 (13), 135 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ (267.3) Ber. C 49.44 H 4.90 N 15.72 Gef. C 49.44 H 4.89 N 15.70

4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2b): Die Lösung von 4.0 g (30 mmol) **2a** in 55 ml Phosphoroxidtrichlorid und 5.5 ml *N,N*-Dimethylanilin wird 45 min unter Rückfluß erhitzt. Man gießt in 500 ml Eiswasser, läßt 1 h bei Raumtemp. rühren und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen des Lösungsmittels kristallisieren 3.25 g (71%) farblose Nadeln, die bei 178°C (Zers.) schmelzen. DC (Kieselgel, LS II): $R_F = 0.22$.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 222, 275, 280$ (Schulter) nm ($\epsilon = 24600, 4300, 4200$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 6.60$ (m, 5-H, $J = 4$ und 2 Hz), 7.75 (m, 6-H, $J = 4$ und 2.5 Hz), 8.60 (s, 2-H), 12.6 (breit, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 98.76$ (C-5), 116.57 (C-9), 128.29 (C-6), 150.31 (C-2 und C-8), 151.86 (C-4).

$\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3$ (153.6) Ber. C 46.93 H 2.63 Cl 23.09 N 27.36
Gef. C 46.84 H 2.73 Cl 22.92 N 27.45

4-Methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2c): Die Lösung von 1.2 g (8 mmol) **2b** in 105 ml 0.5 *N* Natriummethylat-Lösung wird 40 h unter Rückfluß erhitzt, dann auf ca. 30 ml eingengt. Nach Zusatz von Wasser kristallisieren 900 mg (74%) farblose Nadeln vom Schmp. 214°C . DC (Kieselgel, LS II): $R_F = 0.14$.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 216, 262$ nm ($\epsilon = 19000, 7700$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.08$ (s, CH_3), 6.53 (d, 5-H, $J = 3.6$ Hz), 7.40 (d, 6-H, $J = 3.6$ Hz), 8.44 (s, 2-H), 12.1 (breit, NH). –

¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 53.17 (OCH₃), 97.79 (C-5), 104.39 (C-9), 124.01 (C-6), 150.37 (C-2), 152.57 (C-8), 162.22 (C-4).

C₇H₇N₃O (149.2) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.17 Gef. C 56.33 H 4.82 N 28.29

7-β-*D*-Ribofuranosylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**1b**): 1.0 g Tubercidin (**1a**) werden nach Mizuno⁵⁾ desaminiert. Die Abtrennung von Nebenprodukten erfolgt an einer 30.0 × 1.5 cm Ionenaustauschersäule (Dowex 1 × 2 OH[⊖]-Form)⁹⁾. Nach Adsorption der in 10 ml Wasser gelösten Substanz wird unumgesetztes Tubercidin mit Methanol/Wasser (6:4) eluiert. **1b** wird dann mit 0.1 M wässrigem Ammoniumhydrogencarbonat eluiert und kristallisiert aus Wasser in farblosen Nadeln. 440 mg (44%) vom Schmp. 244–246°C (Lit.⁵⁾ 242–243°C). DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol, 7:3): *R*_{Tubercidin} = 1.2.

¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 61.59 (C-5'), 70.52 (C-2'), 74.28 (C-3'), 85.03 (C-4'), 87.10 (C-1'), 102.38 (C-5), 108.40 (C-9), 121.10 (C-6), 143.70 (C-2), 147.71 (C-8), 158.21 (C-4).

Literatur

- ¹⁾ K. A. Watanabe, D. H. Hollenberg und J. J. Fox, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **1**, 1 (1974).
- ²⁾ E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095 (1968).
- ³⁾ R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins und L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. **7**, 799 (1970).
- ⁴⁾ F. Seela und R. Richter, Chem. Ber. **111**, 2925 (1978).
- ⁵⁾ Y. Mizuno, M. Ikehara, K. A. Watanabe und S. Suzuki, J. Org. Chem. **28**, 3331 (1963).
- ⁶⁾ U. Lüpke und F. Seela, Z. Naturforsch., Teil B **32**, 958 (1977).
- ⁷⁾ J. R. Barrio, J. A. Secrist III und N. J. Leonard, Biochem. Biophys. Res. Commun. **46**, 597 (1972).
- ⁸⁾ U. Lüpke und F. Seela, Chem. Ber. **112**, 3432 (1979).
- ⁹⁾ C. A. Dekker, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4027 (1965).

[101/79]