

## Synthese von 2-Amino-3,7-dihydro-7-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on – 7-Desazaguanosin – der Stammverbindung des Nucleosids Q

Frank Seela\* und Doris Hasselmann

Universität Paderborn, Fachbereich Naturwissenschaften II, Organische Chemie,  
Warburger Str. 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 19. Februar 1981

2-Amino-3,7-dihydro-7-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**1a**), die Stammverbindung des seltenen Nucleosids Q, wurde aus dem durch Phasentransferglycosylierung erhaltenen Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Derivat **3a**<sup>11)</sup> dargestellt. *N*-3-Alkylierung von **3a** durch Chloromethyl-isopropyl-ether führt zu **3b** und Austausch der 2-Methylthiogruppe in einer NaH/Acetamid-Schmelze zum geschützten 7-Desazaguanosin **3c**. Bortrichlorid im Methylenchlorid entfernt bei  $-78^\circ\text{C}$  sowohl den Isopropoxymethylrest als auch die Benzylschutzgruppen unter Bildung von **4c**. Nach dessen Ammonolyse erhält man 7-Desazaguanosin (**1a**), das im Gegensatz zu Guanosin einen anomal schwachen Cotton-Effekt zeigt, der auf starke konformative Beweglichkeit der Nucleobase an der *N*-glycosylischen Bindung hinweist.

### Synthesis of 2-Amino-3,7-dihydro-7-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one – 7-Deazaguanosine – the Parent Compound of the Nucleoside Q

2-Amino-3,7-dihydro-7-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (**1a**), the parent compound of the rare nucleoside Q, has been synthesized using the pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivative **3a**<sup>11)</sup> which was available by phase transfer glycosylation. *N*-3 alkylation of **3a** with chloromethyl isopropyl ether yields **3b**, which reacted in a molten mixture of sodium hydride/acetamide to give **3c**. Boron trichloride in methylene chloride removes the isopropoxymethyl as well as the benzyl groups at  $-78^\circ\text{C}$  simultaneously with formation of **4c**. After ammonolysis of **4c** 7-deazaguanosine (**1a**) was obtained. In contrast to guanosine, **1a** shows an anomalous weak Cotton effect implying an unusual flexibility of the nucleobase around the *N*-glycosylic bond.

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside unterscheiden sich von Purin-Nucleosiden durch eine veränderte Elektronenverteilung im Heterocyclus. Daraus resultiert eine größere konformative Beweglichkeit um die *N*-glycosylische Bindung und eine bemerkenswerte Stabilität gegenüber hydrolytischer Spaltung. Die niedrige Energiebarriere zwischen *syn*- und *anti*-Konformeren wird durch <sup>1</sup>H-NMR und CD-Messungen an Tubercidin<sup>1)</sup> und Ara-Tubercidin<sup>2)</sup> belegt und führt bei Polynucleotiden zu einer erleichterten Anpassung bei der Codon/Anticodon-Erkennung. Wie wir unlängst zeigten, stellen synthetische Polyadenylsäuren, die Tubercidin enthalten, effektivere Messenger-Ribonucleinsäuren in der ribosomalen Polylysin-Synthese als Polyadenylsäuren dar<sup>3)</sup>. Damit wird eine regulative Funktion der Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside bei der Proteinbiosynthese nahegelegt.

Alle bisher isolierten Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside wie Tubercidin, Sangivamycin oder Toyocamycin<sup>4)</sup> sind strukturelle Abkömmlinge des Adenosins. Strukturanaloga vom Substitutionstyp des Guanosins, wie das Nucleosid Q (**1d**)<sup>5)</sup>, oder biosynthetischer Vorstufen, wie Pre Q<sub>0</sub>

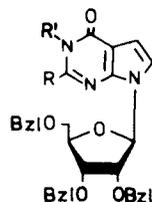
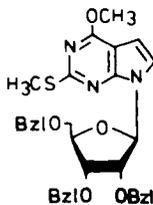
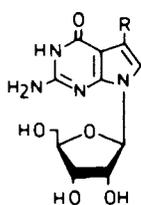
(1b)<sup>6)</sup> und Pre Q<sub>1</sub> (1c)<sup>7)</sup>, sind bisher nur als Nucleotide innerhalb des Polynucleotidverbandes von Transfer-Ribonucleinsäuren oder als Aglycon<sup>8)</sup> isoliert worden.

Die Stammverbindung des Nucleosids Q ist 7-Desazaguanosin (1a). Aufgrund der geringen N-7-Nucleophilie seines Aglycons 5a verläuft dessen N-7-Glycosylierung<sup>9a,b)</sup> nach herkömmlichen Verfahren unbefriedigend.

Die regioselective Glycosylierung von Pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen mit Halogenosen konnte unlängst durch Phasentransfer-Katalyse erreicht werden<sup>10,11)</sup>. Das auf diesem Wege erhaltene Glycosylierungsprodukt 2<sup>11)</sup>, aus dem bereits 7-Desazainosin dargestellt wurde, dient nun auch als Ausgangssubstanz für die Synthese von 7-Desazaguanosin (1a).

### Darstellung der Acetylaminoverbindung 3c

Zur Darstellung von 3c setzten wir das aus 2<sup>11)</sup> erhaltene Pyrimidinon 3a<sup>11)</sup> ein. Da dieses ein tautomeriefähiges Proton besitzt, mußte an N-3 geschützt werden, da bei der beabsichtigten nucleophilen Substitution der Methylthiogruppe durch Acetamid in Gegenwart einer starken Base Anionenbildung an N-3 bzw. O-4 vermieden werden muß.



2

1a: R = H

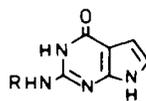
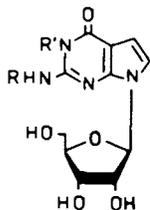
b: R = C≡N

c: R = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

d: R =

	R	R'
3a	SCH <sub>3</sub>	H
b	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
c	NHAc	CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
d	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

	R	R'
4a	Ac	CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
b	H	CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
c	Ac	H



5a: R = H

b: R = Ac

Bzl = Benzyl

Als N-3-Schutzgruppe wählten wir den Isopropoxymethylrest, weil gegenüber dem bei der Synthese des Nucleosids Q benutzten Methoxymethylrest<sup>5)</sup> die saure Spaltung am sekundären C-Atom durch Carbenium-Ion-Bildung nach S<sub>N</sub>1 begünstigt ist. Die Alkylierung von 3a mit Chlormethyl-isopropyl-ether<sup>12)</sup>\*) (<sup>1</sup>H-NMR: 1.23 (d, J = 6 Hz; CH<sub>3</sub>), 4.05 (m, J = 6 Hz, Methin-H) und 5.57 (s, Methylen-H)) zu 3b, erfolgt in

\*) Zu langsame Destillation und Säureüberschuß begünstigen Polymerisation.

1,2-Dimethoxyethan unter streng aprotischen Bedingungen mit Natriumhydrid als Base. Das Reaktionsprodukt besitzt im Gegensatz zu seinem  $\alpha$ -Anomeren gute Kristallisationsneigung in Methanol. Aufgrund der bathochromen Verschiebung des langwelligen Absorptionsmaximums von **3b** (300 nm) gegenüber 288 nm bei **2** kann die Bildung einer *O*-alkylierten Verbindung ausgeschlossen werden, denn diese sollte ein ähnliches UV-Spektrum wie **2** besitzen.

Für die nucleophile Substitution des 2-Methylthioestes am Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-System hat sich eine Natriumhydrid/Acetamid-Schmelze unter Stickstoff bewährt<sup>5)</sup>. Dieses Verfahren führte, auf **3b** angewandt, zum gewünschten **3c**. Bedingung für eine hohe Ausbeute sind jedoch der Einsatz von frisch sublimiertem Acetamid und das Vermeiden stark basischer Bedingungen beim Aufarbeiten. Andernfalls ist das Reaktionsprodukt **3c** durch das Ausgangsmaterial **3b** und entacetyliertes **3c** verunreinigt, die sich bei der chromatographischen Aufarbeitung nicht besonders gut abtrennen lassen.

### Abspaltung der Schutzgruppen aus **3c** und Eigenschaften von 7-Desazaguanosin (**1a**)

Entacetylierung von **3c** in Methanol/konz. Ammoniak führte zu **3d**. Letzteres unterscheidet sich im UV-Spektrum von der Acetylaminoverbindung **3c** praktisch nicht und trennt sich im DC von diesem auch nicht ab. Sein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt jedoch an, daß Entacetylierung stattgefunden hat. Im Gegensatz zum Methylthioderivat **3b** und der Acetylaminoverbindung **3c**, die das erwartete Kopplungsmuster für die Seitenkette ergeben, beobachtet man bei der Aminoverbindung **3d** zusätzliche Aufspaltungen für die Signale der Methylgruppen und die der Methylengruppe. Dieses Phänomen wird darauf zurückgeführt, daß sich zwischen der 2-Aminogruppe und dem Sauerstoff des Isopropoxymethylrestes eine Wasserstoffbrücke ausbildet. Diese fixiert die Schutzgruppe in einem Sechsring, in dem die geminalen Methylwasserstoffe koppeln und in dem sich die beiden Methylgruppen in einer chemisch nicht äquivalenten Umgebung befinden.

Zur Abspaltung der Benzylreste von **3d** wurde katalytisch unter Normaldruck hydriert. In Gegenwart von Pd/Aktivkohle bildete sich jedoch eine Vielzahl von Reaktionsprodukten. Wir griffen deshalb auf die Acetylaminoverbindung **3c** zurück und hydrierten diese 6 h unter gleichen Bedingungen. Hierbei beobachteten wir jedoch zunächst keine oder nur unvollständige Abspaltung der Benzylreste. Erst als mit einer kleinen Katalysatormenge vorhydriert und der Katalysator abgetrennt wurde, erfolgte durch neuen Katalysatorzusatz im doppelten Überschuß vollständige Abspaltung der Benzylschutzgruppen. Wir führten dies auf die Vergiftung des Katalysators durch Spuren schwefelhaltiger Verunreinigungen aus der Vorstufe **3b** zurück.

Der so erhaltene Hydrierungsansatz ist nach dem Chromatogramm ein Gemisch, in dem zwei Substanzen dominieren. Da befürchtet wurde, daß neben der Hydrierung teilweise Entacetylierung von **4a** erfolgt war, wurde mit Ammoniak/Methanol vollständig entacetyliert. Ogleich dadurch die Zahl der Zonen im Chromatogramm zurückging, dominierten nach wie vor zwei Substanzen. Nach chromatographischer Trennung konnte aus der schneller wandernden Zone mit 27% Ausbeute **4b** isoliert werden, das ein ähnliches UV-Spektrum wie **3d** besitzt. Die langsamer wandernde Komponente

zeigt hingegen in Methanol ein UV-Maximum bei 290 nm. Da die Verbindung im  $^1\text{H-NMR}$  keine Pyrrolprotonen mehr aufweist, war gezeigt, daß das aromatische System hydriert worden war. Entsprechend zeigte das Massenspektrum nicht die erwartete Masse 354, sondern 356 und 358.

**4b** wurde nun mit 2 N HCl hydrolysiert, um den Isopropoxymethylrest zu entfernen. Das Reaktionsgemisch besitzt ein UV-Spektrum mit einem Maximum bei 264 und einer Schulter bei 280 nm. Chromatographisch war dieser Ansatz nicht einheitlich, auch erschien das UV-Maximum des Reaktionsansatzes im Vergleich zum Aglycon **5a** (257 nm) zu langwellig. Alle Versuche ein einheitliches Produkt aus der Säurehydrolyse zu isolieren, schlugen fehl. Da wir vermuteten, daß unter diesen Bedingungen der 3-alkylierte Pyrimidinring von **4b** geöffnet wird, wählten wir wasserfreies Methylenchlorid in Gegenwart von Bortrichlorid. Da die Lewisäure Bortrichlorid gleichzeitig zur Spaltung der Benzylreste als geeignet erschien, griffen wir erneut auf die geschützte Verbindung **3c** zurück.

Behandelt man **3c** in Methylenchlorid bei  $-78^\circ\text{C}$  mit einem Überschuß an Bortrichlorid, so entsteht **4c**, das mit 272 nm das gleiche langwellige UV-Absorptionsmaximum wie das acylierte Aglycon **5b**<sup>9b)</sup> besitzt. Damit war gezeigt, daß Bortrichlorid die Benzylgruppen und den Isopropoxymethylrest simultan abspaltet.

Verbindung **4c** [DC (Kieselgel, D):  $R_F = 0.4$ ] wurde nicht isoliert, sondern direkt in Methanol/Ammoniak entacetyliert. Nach Abtrennen von Borsäure an Kieselgel erhält man 7-Desazaguanosin (**1a**), dessen im Vergleich zu anderen Nucleosiden geringe Wasserlöslichkeit der von Guanosin entspricht.

7-Desazaguanosin (**1a**) wandert sowohl im DC als auch in der Elektrophorese ähnlich wie Guanosin (Tab. 1). Das UV-Spektrum von **1a** entspricht im sauren, alkalischen und neutralem Medium dem seines Aglycons **5a**<sup>9)</sup> weitgehend (Abb. 1). Beide Verbindungen besitzen auch vergleichbare Extinktionskoeffizienten in Methanol (**1a** bei 258 nm  $\epsilon = 12.700$ ; **5a** bei 257 nm  $\epsilon = 11600$ ). Die gute Übereinstimmung der UV-Spektren, die auch bei 7-Desazaadenosin (Tubercidin) und 7-Desazainosin mit den entsprechenden Aglyconen gefunden wird, weist hier auf *N*-7-Glycosylierung hin. Das im Pyrimidinring alkylierte Aglycon **5a** zeigt längerwellige Maxima und andere Extinktionskoeffizienten.

In Tab. 2 werden die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 7-Desazaguanosin (**1a**) mit denen von 7-Desazainosin und aus tRNA isoliertem Nucleosid Q<sup>5)</sup> verglichen. Die weitgehende

Tab. 1. Chromatographische und elektrophoretische Mobilitäten von 7-Desazaguanosin (**1a**), Guanosin und ihren Aglyconen

	$R_F$ Kieselgel (D) <sup>a)</sup>	PEI-Cellulose (F) <sup>a)</sup>	$R_E$ Kieselgel (E) <sup>a)</sup>
7-Desazaguanosin ( <b>1a</b> )	0.3	0.5	0.3 (–)
7-Desazaguanin ( <b>5a</b> )	0.5	0.25	1.0 (–)
Guanosin	0.2	0.55	0.25 (–)
Guanin	b)	0.2	0.0

a) Laufmittel s. exp. Teil. – b) Im Laufmittel D unlöslich.

Übereinstimmung der NMR-Daten für gleiche Molekülteile ist für die Konstitution von **1a** beweisend.

Im Hinblick auf die Funktion von 7-Desazanucleosiden innerhalb der Proteinbiosynthese war das CD-Spektrum von **1a** von besonderem Interesse. Vergleicht man dieses mit dem des Guanosins (Abb. 2), so fallen die geringen Cotton-Effekte bei **1a** auf. Ähnlich geringe Intensitäten findet man auch beim Nucleosid Q (**1d**)<sup>5)</sup>. Da derartig

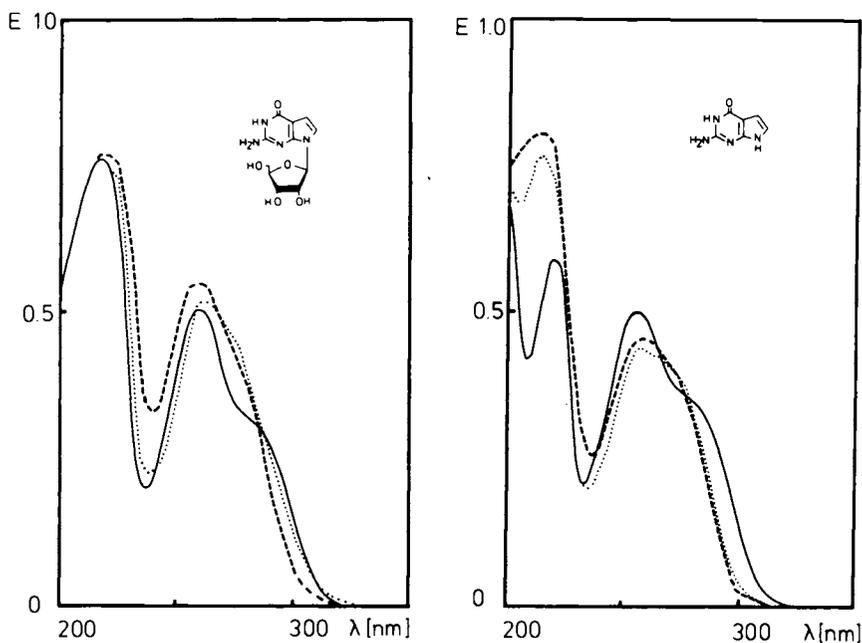


Abb. 1. UV-Spektren von **1a** und **5a** in 0.1 M Natriumphosphat, pH 7.0 (—); 0.1 N HCl (---); 0.1 N NaOH (·····)

Tab. 2. <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen von 7-Desazaguanosin (**1a**), Nucleosid Q (**1d**) und 7-Desazainosin in D<sub>2</sub>O, δ-Werte<sup>a)</sup>, Kopplungskonstanten in Hz

	7-Desazaguanosin ( <b>1a</b> )	Nucleosid Q ( <b>1d</b> ) <sup>5)</sup>	7-Desazainosin <sup>11)</sup>
2-H	—	—	7.99 (s)
5-H	6.56 (d, 3.7)	—	6.67 (d, 3.3)
6-H	7.04 (d, 3.7)	7.17 (s)	7.33 (d, 3.3)
1'-H	6.00 (d, 6.7)	5.98 (d, 6.4)	6.12 (d, 6.2)
2'-H	4.61 (t, 5.5)	4.61 (t, 5.4)	4.61 (t, 5.5)
3'-H	4.36 (t, 3.6)	4.35 (t, 3.5)	4.36 (t, 3.7)
4'-H	4.18 (q, 4.3)	4.19 (q, 4)	4.21 (q, 4)
5'-H	3.82 (m)	3.81/3.85 (m)	3.83/3.81 (m)

<sup>a)</sup> HOD bei 4.80.

schwache CD-Signale unter anderem ein Indikator für ungehinderte Rotation des Aglycons zum  $\beta$ -D-Ribofuranosylrest sind, vermuten wir, daß der Einbau von 7-Desazanucleosiden in Ribonucleinsäuren, z. B. der des Nucleosid Q, in die erste Position des Anticodons von tRNA die Erkennung bei der Codon/Anticodon-Wechselwirkung begünstigen könnte.

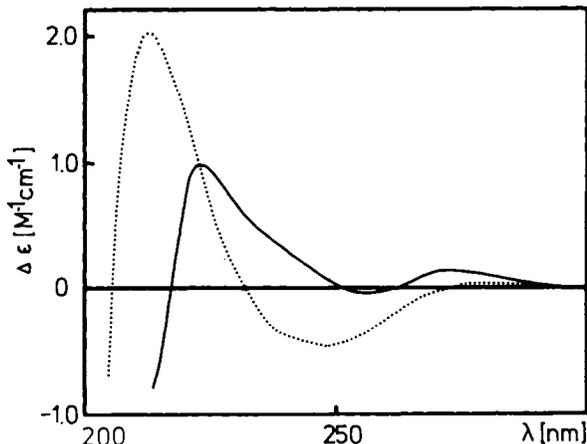


Abb. 2. CD-Spektren von 7-Desazaguanosin (**1a**) (—) und Guanosin (·····) in 0.1 M Natriumphosphatpuffer pH 7.0

Herrn Dipl.-Chem. W. Bußmann wird für die Aufnahme der NMR- und CD-Spektren gedankt. Die Arbeit wurde durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* und den *Fonds der Chemischen Industrie* gefördert.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Berl-Block (Wagner und Munz, München), nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. –  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Bruker 250 und Varian EM 390-Spektrometer;  $\delta$ -Werte relativ zu Tetramethylsilan (TMS). – Massenspektren: Varian MAT 311 A-Spektrometer. – UV-Spektren: Kontron Uvicon 810-Spektrometer. – CD-Spektren: Instruments S. A. Mark V UV-VIS Auto-Dichrograph.

Dünnschichtchromatographie (DC) und Dünnschichtelektrophorese (DE): Kieselgel F 254-Platten (Woelm, Eschwege) oder PEI-Celluloseplatten (Merck, Darmstadt). – Präparative Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (230–400 mesh, ASTM, Merck, Darmstadt) oder Lobar-Fertigsäulen Typ C (Lichroprep Si 60, Merck, Darmstadt, angeschlossen an eine Duramat-Druckpumpe, CfG, Heidelberg). Dünnschichtelektrophorese: Bei +1 °C, TLE-Doppelkammer (Desaga, Heidelberg). – Laufmittel für die DC bzw. DE: A ( $\text{CHCl}_3$ ); B ( $\text{CHCl}_3$ /Methanol, 99:1); C ( $\text{CHCl}_3$ /Methanol, 95:5); D ( $\text{CHCl}_3$ /Methanol, 8:2); E (0.1 M Natriumtetraborat, pH 9.0); F (0.25 M LiCl).

3,7-Dihydro-3-(isopropoxymethyl)-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-4H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**3b**): 275 mg (0.47 mmol) **3a**<sup>11)</sup> in 20 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan werden mit 190 mg NaH mit 20% Paraffin (6 mmol) versetzt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Man gibt 684 mg (6.3 mmol) Chlormethyl-isopropyl-ether<sup>12)</sup> zu und rührt weitere 60 min bei Raumtemp. Nach Filtrieren wird abgedampft und an einer Lobar-Fertigsäule (A) chro-

matographiert. Aus der Hauptzone erhält man nach Kristallisation aus Methanol 205 mg (66%) farblose Kristalle vom Schmp. 121–123 °C. – DC (Kieselgel, B):  $R_F = 0.2$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 269, 300 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 11300, 12200$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20$  (d, 2  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 2.53 (s,  $\text{SCH}_3$ ), 3.67 (m, 5'- $\text{CH}_2$ ), 3.87 (m, CH), um 4.2 (m, 2', 3', 4'-H), 4.60 (m, 3 Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 5.67 (s,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ), 6.43 (d, 1'-H,  $J = 5 \text{ Hz}$ ), 6.55 (d, 5-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 6.97 (d, 6-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 7.2–7.3 (m, 15 arom. H).

$\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  (655.8) Ber. C 67.76 H 6.30 N 6.41 S 4.89

Gef. C 67.92 H 6.47 N 6.45 S 4.83

2-(Acetylamino)-3,7-dihydro-3-(isopropoxymethyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -*D*-ribofuranosyl)-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (3c): 3.54 g (6 mmol) frisch sublimiertes Acetamid und 240 mg NaH mit 20 % Paraffin (8.0 mmol) werden unter Stickstoff bei 120 °C zu einer klaren Schmelze gebracht. Man läßt abkühlen und versetzt mit 524 mg (0.80 mmol) 3b. Nachdem man weitere 30 min auf 120 °C erhitzt hat, läßt man abkühlen, neutralisiert unter Eiskühlung mit 80proz. Essigsäure, versetzt mit Wasser und extrahiert zweimal mit Benzol. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und abgedampft. Der viskose Rückstand wird in Chloroform gelöst und an einer 40 × 4 cm Säule (Kieselgel 60; B) chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man 430 mg (81%) gelbliches viskoses 3c. – DC (Kieselgel, C):  $R_F = 0.8$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 264, 292 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 9000, 8500$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (d, 2  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 2.43 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.70 (m, 5-H), 3.87 (m, CH), 4.2–4.5 (m, 2', 3', 4'-H), 4.5–4.7 (m, 3 Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 5.65 (s,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ), 6.33 (d, 1'-H,  $J = 5 \text{ Hz}$ ), 6.57 (d, 5-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 7.03 (d, 6-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 7.2–7.4 (m, 15 arom. H), 8.72 (s, NH, breit).

$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$  (666.8) Ber. C 68.45 H 6.35 N 8.40 Gef. C 68.50 H 6.30 N 8.44

2-Amino-3,7-dihydro-3-(isopropoxymethyl)-7-( $\beta$ -*D*-ribofuranosyl)-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (4b): 300 mg (0.45 mmol) 3c in 50 ml Methanol werden in Gegenwart von 0.1 g Pd/Aktivkohle (10% Pd) 30 min bei Raumtemp. unter Normaldruck vorhydriert, der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat erneut mit 0.5 g Katalysator versetzt und weitere 1.5 h unter gleichen Bedingungen hydriert. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in 20 ml Methanol/konz. Ammoniak (10:1) aufgenommen und 20 h bei Raumtemp. stehengelassen. Erneutes Abdampfen führt zu einem amorphen Rückstand, der an einer 30 × 3-cm-Säule (Kieselgel 60; D) chromatographiert wird. Aus der schnell wandernden Zone erhält man 43 mg (27%) farbloses, amorphes 4b. – DC (Kieselgel, C):  $R_F = 0.6$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 262, 288 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 10200, 7200$ ). – MS:  $m/e = 354$  ( $\text{M}^+$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.10$  (d, 2  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 3.70 (m, 5'-H), 4.07 (m, 4'-H), 4.24 (m, 3'-H), 4.49 (m, 2'-H), 5.44 (s,  $\text{CH}_2$ ), 5.89 (1'-H,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 6.25 (d, 5-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 6.90 (d, 6-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ).

2-Amino-3,7-dihydro-7-( $\beta$ -*D*-ribofuranosyl)-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (7-Desazaguanosin, 1a): 778 mg (1.16 mmol) 3c in 40 ml Dichlormethan werden bei –78 °C (Aceton/ $\text{CO}_2$ ) mit 7.5 ml (9.0 mmol) der Lösung von 1.2 M Bortrichlorid in Dichlormethan, die ebenfalls auf –78 °C abgekühlt worden war, versetzt und 3 h bei gleicher Temp. gehalten. Nach Zugabe von 50 ml Methanol/Dichlormethan (1:1) bewahrt man noch 30 min auf, dampft ab, löst den farblosen Rückstand in 200 ml Methanol/konz. Ammoniak (10:1) und läßt 15 h bei Raumtemp. stehen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. vertrieben, der Rückstand in siedendem Methanol gelöst, die Lösung mit Kieselgel versetzt und erneut eingedampft. Das mit dem Reaktionsprodukt beladene Kieselgel wird im Laufmittel D aufgeschlämmt und auf den Kopf einer 30 × 5.5 cm Säule (Kieselgel, D) aufgetragen. Elution mit D führt zu einer Hauptzone, deren Inhaltsstoff nach Abdampfen aus Methanol kristallisiert. 243 mg (74%) farblose Nadeln vom Schmp. 310–312 °C (Zers.). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} 218, 258, 280 \text{ nm}$  (Schulter) ( $\epsilon = 20200, 12700, 7800$ ). – DC: s. Tab. 1. –  $^1\text{H-NMR}$  s. Tab. 2. – MS:  $m/e = 282$  ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$  (282.3) Ber. C 46.81 H 5.00 N 19.85 Gef. C 46.97 H 5.03 N 19.60

- 1) F. E. Evans und R. H. Sarma, *Cancer Res.* **35**, 1458 (1975).
- 2) F. Seela, Q.-H. Tran-Thi und H.-D. Winkeler, *Chem. Ber.* **114**, 1217 (1981).
- 3) F. Seela, Q.-H. Tran-Thi, H. Mentzel und V. A. Erdmann, *Biochemistry* **20**, 2559 (1981).
- 4) R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, Wiley-Interscience, New York 1970; *Nucleosides as Biological Probes*, Wiley-Interscience, New York 1979.
- 5) T. Ohgi, T. Kondo und T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3629 (1979); H. Kasai, Z. Ohashi, F. Harada, S. Nishimura, N. J. Oppenheimer, P. F. Crain, J. G. Liehr, D. L. von Minden und J. A. McCloskey, *Biochemistry* **14**, 4198 (1975).
- 6) S. Noguchi, Z. Yamaizumi, T. Ohgi, T. Goto, Y. Nishimura, Y. Hirota und S. Nishimura, *Nucl. Acids Res.* **5**, 4215 (1978); T. Kondo, S. I. Nakatsuka und T. Goto, *Chem. Lett.* **1980**, 559.
- 7) <sup>7a)</sup> N. Okada, S. Noguchi, S. Nishimura, T. Ohgi, T. Goto, P. F. Crain und J. A. McCloskey, *Nucl. Acids Res.* **5**, 2289 (1978). – <sup>7b)</sup> T. Ohgi, T. Kondo und T. Goto, *Chem. Lett.* **1979**, 1283.
- 8) P. F. Crain, S. K. Sethi, J. R. Katze und J. A. McCloskey, *J. Biol. Chem.* **255**, 8405 (1980).
- 9) <sup>9a)</sup> L. B. Townsend, R. L. Tolman, R. K. Robins und G. H. Milne, *J. Heterocycl. Chem.* **13**, 1363 (1976). – <sup>9b)</sup> R. L. Tolman, Dissertation, University of Utah (1969).
- 10) H.-D. Winkeler und F. Seela, *Chem. Ber.* **113**, 2069 (1980).
- 11) F. Seela und D. Hasselmann, *Chem. Ber.* **113**, 3389 (1980).
- 12) J. W. Farren, H. R. Fife, F. E. Clark und C. E. Garland, *J. Am. Chem. Soc.* **47**, 2419 (1925).

[65/81]