

58. Spontane Öffnung des Pyrimidinringes in Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen nach intramolekularer Acylierung

von Helmut Rosemeyer, Klaus Kaiser und Frank Seela*

Laboratorium für Bioorganische Chemie, Fachbereich 13 – Organische Chemie, Universität Paderborn,
Warburgerstr. 100, D-4790 Paderborn

und Volker Zabel und Wolfram Saenger

Institut für Kristallographie, Fachbereich Chemie, Freie Universität Berlin, Takustr. 6, D-1000 Berlin 33

(17.XII.84)

Spontaneous Opening of the Pyrimidine Ring of Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines after Intramolecular Acylation

Phase-transfer alkylation of 4-methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**2**) with ethyl 3-bromopropionate leads regioselectively to the ester **3a**. After displacement of its methylthio group and saponification of the ester function, the acid **3e** is obtained which can be transferred to the functionalized deazahypoxanthine **3f** by either treatment with dry HBr/glacial AcOH or by nucleophilic displacement of the 4-methoxide. Reaction of **3f** with a H₂O-soluble carbodiimide results in an intramolecular acylation at N(1) by the activated ester; the intermediate **4** undergoes spontaneous hydroxylation and subsequent opening of the pyrimidine ring under formation of the pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine derivative **6**. Its structure was proved by X-ray analysis. Subsequent deformylation of **6** in alkaline medium leads to the compound **7** in almost quantitative yield.

Einleitung. – Zahlreiche ringmodifizierte Purine haben sich als potente Inhibitoren von Enzymen der Nucleosid-Biosynthese erwiesen. Einige von ihnen, wie die Pyrazolo[4,3-*d*]– und die Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine bilden die Aglycone mehrerer natürlich vorkommender Nucleosid-Antibiotika (z. B. Formycin oder Tubercidin), die aus den Kulturfiltraten von Mikroorganismen gewonnen werden können. Diese Ergebnisse sind die Ursache für die Synthese neuer ringmodifizierter Purine und ihrer Nucleoside sowie für die Untersuchung ihrer biologischen und pharmakologischen Eigenschaften [1] [2].

Das von uns unlängst totalsynthetisch hergestellte 7-Desazainosin [3] konnte zwar bislang nicht in der Natur gefunden werden, jedoch zeigt auch dieses Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleosid – ebenso wie die natürlich vorkommenden 7-Desazapurin-Nucleoside – antimetabolische Eigenschaften [4]. Die besonders stabile *N*-glycosylische Bindung des 7-Desazainosins im Vergleich zum Stammnucleosid [5] ist die Ursache für die Inhibitorwirkung auf Purinnucleosid-Phosphorylase ($K_i = 50 \mu\text{M}$) und somit wahrscheinlich eine Ursache für die antibiotische Wirkung [6].

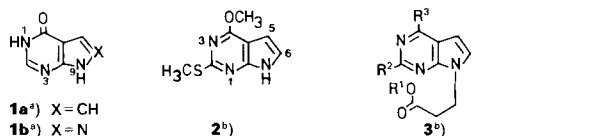
Unlängst konnten wir zeigen, dass auch das Aglycon des 7-Desazainosins, das 7-Desazahypoxanthin (**1a**), biologische Aktivität besitzt: es wird als Substrat von Xanthin-Oxidase erkannt und zum 7-Desazaxanthin oxidiert, das nunmehr als kompetitiver Inhibitor in das aktive Zentrum des Enzyms gebunden wird. Eine *N*- bzw. *O*-Methylierung des 7-Desazahypoxanthins führt zu unterschiedlich potenten Inhibitoren der Xanthin-Oxidase [7].

Im Zuge unserer Arbeiten über die Fixierung biologisch aktiver Nucleobasen und Nucleoside an löslichen polymeren Trägern [8] gilt unser Interesse der regioselektiven

Einführung kurzer Spacerketten mit endständiger Carboxylgruppe in Positionen des Aglycons, die für die Bindung an ihre Targetenzyme nicht essentiell sind. Speziell werden 2-Carboxyäthyl-Derivate hergestellt, die dann mittels eines Aktivesters an aminofunktionalisierte Polymere (z. B. 6-Aminoethyl-Dextran oder Poly-(L-Lysin)) gekuppelt werden können.

Im folgenden berichten wir über die regioselektive Synthese eines 9-(2-Carboxyäthyl)-Derivates des 7-Desazahypoxanthins, das nach intramolekularer Cyclisierung zur spontanen Hydroxylierung neigt, die von der Öffnung des Pyrimidinringes gefolgt wird. Das Produkt dieser Reaktionskette ist das Tetrahydroderivat eines Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidins.

Regioselektive Phasentransfer-Alkylierung des Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidins 2. – Die Glycosylierungsexperimente an 4-Methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**2**) zeigen, dass dieser Chromophor für einen regioselektiven Angriff an N(7) geeignet ist. Die 4-MeO-Gruppe in **2** verhindert die Alkylierung des Lactam-N-Atoms, während die sterische Abschirmung durch die MeS-Gruppe Reaktionen an N(1) unterdrückt [9]. Die Anwendung der Phasentransfer-Technik in Gegenwart starker Basen führt zur regioselektiven Alkylierung an N(7).



1a^a) X = CH
1b^a) X = N

2^b)

3^b)

3	R ²	R ³	R ¹	3	R ²	R ³	R ¹
a	SCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	d	H	OCH ₃	C ₂ H ₅
b	SCH ₃	OCH ₃	H	e	H	OCH ₃	H
c	SCH ₃	OH	H	f	H	OH	H

^a) Purin-Numerierung.

^b) Systematische Numerierung.

Die Umsetzung des Chromophors **2** mit 3-Brompropionsäure-äthylester unter Phasentransfer-Bedingungen mit Bu₄NHSO₄ als Katalysator führt innerhalb 1 h in 67proz. Ausbeute regioselektiv zum Ester **3a**. Ein Vergleich des ¹³C-NMR-Spektrums von **3a** mit dem von **2** weist eine Tieffeldverschiebung des C(6)-Signals um 3,4 ppm und eine Hochfeldverschiebung des C(7a)-Signals um 1 ppm auf, eine Tatsache, die für eine Substitution an N(7) charakteristisch ist [10] (Tab. 1).

Tab. 1. ¹³C-NMR-Verschiebungen (δ-Werte, bzgl. Tetramethylsilan) von Pyrrolo[2,3-*d*]- und Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinen in [D₆]DMSO

	C(2)	C(4)	C(4a)	C(5)	C(6)	C(7a)	CH ₃ O	CH ₃ S	CH ₂ N	CH ₂ C=O	C=O	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O
1a	143,2	158,5	107,7	101,9	119,9	148,1							
2	161,8	162,1	101,3	98,1	122,7	153,5	53,3	13,6					
3a	162,7	162,2	101,7	97,9	126,1	152,5	53,5	13,9	39,9	34,4	170,9	60,1	13,6
3b	162,6	162,1	101,7	97,8	126,1	152,4	53,5	13,6	40,1	34,3	172,4		
3c	154,5	158,6	104,3	101,3	122,6	147,2		12,8	40,0	34,6	172,1		
3d	150,0	162,0	104,4	97,2	126,8	151,1	52,9		40,1	34,1	170,2	59,8	13,6
3e	150,2	162,3	104,7	97,3	127,3	151,3	53,3		40,7	34,9	172,8		
3f	143,1	157,9	107,7	101,1	123,4	146,7			40,3	34,5	171,7		
	HC=O	C(8)-C=O	C(8)	C(7)	C(6)	C(8a)		C(4)	C(3)	C(2)			
6	163,2	164,1	96,6	105,6	116,1	137,2		40,2	30,0	165,4			
7		165,0	98,1	105,4	114,5	134,2		40,2	30,2	166,7			

Verseifung der Estergruppe in der acyclischen Seitenkette führt in 85proz. Ausbeute zur Säure **3b**. Das DC (Kieselgel, Laufmittel A) zeigt, dass sich diese Säure bereits in geringem Ausmass bei der Phasentransfer-Alkylierung zu **3a** gebildet hat. Mit Hilfe der ^1H , ^{13}C -Fernkopplung im ^{13}C -NMR-Spektrum lässt sich ein eindeutiger Konstitutionsbeweis hinsichtlich der Alkylierungsposition vornehmen.

Neben der Kopplung von C(6) zu H–C(6) (1J) und zu H–C(5) (2J) treten bei Heterocyclen auch Fernkopplungen bis zu einer Entfernung von 3 Atomen auf. Diese Fernkopplungen können dazu benutzt werden, um in Heterocyclen die Position der Alkylierung bzw. Glycosylierung zu bestimmen [11]. So zeigt C(6) der Säure **3b** im ^{13}C -NMR-Spektrum eine charakteristische Feinaufspaltung (*td*): Zu beachten ist neben der C(6), H–C(6)- ($^1J = 188,3$ Hz) und der C(6), H–C(5)-Kopplung ($^2J = 7,9$ Hz) noch eine Kopplung zu den beiden Methylenprotonen ($^3J = 3,7$ Hz). Das ^{13}C -NMR-Signal von C(7a) ist ein *m*, da C(7a) gleichzeitig drei Kopplungen über drei Bindungen (3J) mit H–C(6), H–C(5) und den Methylenprotonen erfährt. Die übrigen C-Atome zeigen die bei einer N(7)-Alkylierung zu erwartenden Kopplungsmuster.

Die MeS-Gruppe des Esters **3a** kann durch Reduktion mit *Raney*-Ni in *N,N*-Dimethylacetamid entfernt werden. Der resultierende Ester **3d** kann wiederum leicht in 71proz. Ausbeute zur Säure **3e** verseift werden.

Zur Herstellung des funktionalisierten Desazahypoxanthins **3f** stehen zwei Wege zur Verfügung: *a*) Einstündiges Rückflusskochen der Säure **3e** in einer 3M HBr/AcOH-Lösung unter N_2 führt nach hydrophober Chromatographie an *Amberlit-XAD* in 57proz. Ausbeute zu **3f**. *b*) Einfacher gestaltet sich eine nucleophile Substitution der MeO-Gruppe von **3e** durch 6stündiges Rückflusskochen in 2N NaOH. Hier lässt sich ebenfalls nach hydrophober Chromatographie die Säure **3f** in 92proz. Ausbeute isolieren.

Die Geschwindigkeit der nucleophilen Substitution der 4-MeO-Gruppe durch eine OH-Funktion hängt stark vom Substituenten an C(2) ab. Ein elektronenanziehender MeS-Substituent führt zu einer deutlichen Beschleunigung des nucleophilen Austausches. So lässt sich – ausgehend von der Säure **3b** – bereits durch 1stündiges Rückflusskochen in 2N NaOH die entsprechende Säure **3c** in 84proz. Ausbeute gewinnen, jedoch verläuft eine anschließende reduktive Entfernung der MeS-Gruppe von **3c** durch *Raney*-Ni wegen dessen starkem Adsorptionsvermögen für **3f** nur mit unbefriedigender Ausbeute. Aus diesem Grund sind wir dazu übergegangen, die MeS-Gruppe bereits vom Ester **3a** zu entfernen.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass eine elektronenliefernde NH_2 -Gruppe an C(2) den nucleophilen Austausch deutlich verlangsamt [12], so dass sich folgende Reaktivitätsabstufung für den nucleophilen Austausch einer 4-MeO-Gruppe bezüglich des C(2)-Substituenten ergibt: $\text{NH}_2 < \text{H} < \text{SCH}_3$. Besonders leicht lässt sich hingegen die MeO-Gruppe eines entsprechenden Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidins nucleophil ersetzen [13].

Intramolekulare Cyclisierung von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-propionsäure (= 9-(2-Carboxyäthyl)-7-desazahypoxanthin; 3f). – Die Umsetzung der Säure **3f** mit *N*-(3-(Dimethylamino)propyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC) in $\text{H}_2\text{O}/1,4$ -Dioxan (pH 5–6) führt innerhalb weniger Min. zur Ausfällung eines kristallinen Produktes. Seine Elementaranalyse ist identisch mit der der Ausgangsverbindung, jedoch unterscheiden sich sowohl die ^1H - und die ^{13}C -NMR- als auch die UV-Spektren. Die Kinetik der carbodiimid-vermittelten Reaktion (*Fig. 1*), die spektrophotometrisch bei 315 nm verfolgt wurde, erlaubt eine Abschätzung der Halbwertszeit von *ca.* 15 min. Die Reaktion gehorcht keinem einfachen Geschwindigkeits-Zeit-Gesetz 1. Ordnung, was eine komplexere Reaktionsfolge impliziert.

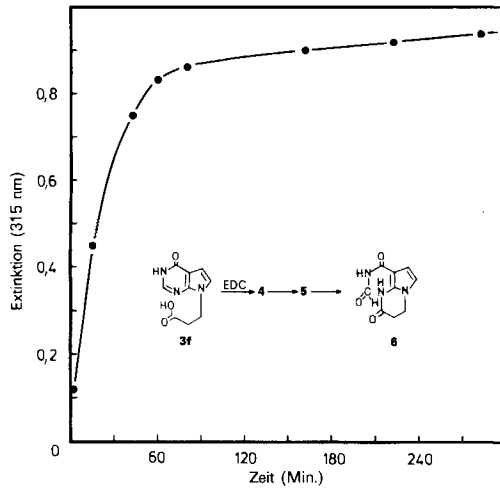
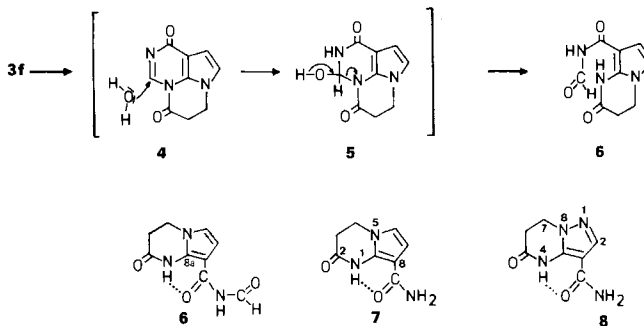


Fig. 1. E³¹⁵/t-Graph der Reaktion der Säure **3f** zum Pyrrolo[1,2-a]-pyrimidin **6** in H₂O/Dioxan 1:1 (v/v) in Gegenwart von EDC bei 25°C. Die Reaktionsmischung (1 ml) enthielt **3f** (216 µM) und EDC (1 mg).

Schema 1



Ein plausibler Reaktionsweg ergibt sich aus der intramolekularen Cyclisierung des aktivierten Esters der Säure **3f** an N(1) unter Bildung der *para*-chinoiden Zwischenstufe **4** gefolgt von einer spontanen Hydroxylierung an C(2) zu **5** (Schema 1). NMR- und Massenspektren der isolierten Verbindung weisen jedoch darauf hin, dass es sich bei dem erhaltenen Endprodukt nicht um die tricyclische Komponente **5** handelt. Erst eine Röntgenstrukturanalyse zeigt, dass Verbindung **5** eine Öffnung des Pyrimidinringes unter Bildung eines Pyrrolo[1,2-a]pyrimidins **6** erfahren hat (Fig. 2).

In **6** sind der Pyrrolring, seine Substituenten N(1) und C(4) und die formylierte Amidgruppe planar und koplantar angeordnet, so dass sich eine intramolekulare N(1)H...O(10) Wasserstoffbrückenbindung ausbilden kann (für die Atomnumerierung siehe Fig. 2). Der ankondensierte Dihydropyrimidinring ist im Bereich der gesättigten C(3),C(4)-Bindung stark gewellt mit einem Torsionswinkel C(2)–C(3)–C(4)–N(5) von –49°, einem Wert, der ähnlich auch schon bei anderen Uracil-Derivaten wie Dihydrouracil [14], Dihydrothymidin [15], Dihydrouridin [16] und 5-Äthyliden-hydroorotat [17] gefunden wurde. Auch die Verdrillung von –18° des sonst im Bereich von 0° liegenden [N(5)–C(9)–N(1)–C(2)]-Torsionswinkels wurde in den anderen Analoga vergleichbar

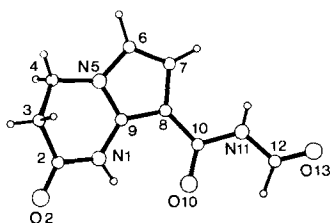


Fig. 2. ORTEP-Darstellung des Pyrrolo[1,2-a]pyrimidins **6**. Atomnumerierung willkürlich.

gefunden. Die Bindungslängen und -winkel in **6** entsprechen den Erwartungen und sind vergleichbar mit Daten aus den Dihydrouracil-Derivaten. Im Pyrrolsystem ist die C(8),C(9)-Bindung aufgrund der Konjugation mit N(1) und O(10) wesentlich länger als C(6),C(7). Die Geometrie der formylierten Amidgruppe ist hingegen nicht ungewöhnlich. Die Kristallstruktur wird durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Wichtig hierfür ist eine gegabelte Brücke mit N(1)–H als Donor und zwei O(10)-Atomen als intra- und intermolekularen Akzeptoren. Desweiteren ist eine N(11)–H...O(13)-Wechselwirkung nachweisbar.

Nachdem die Struktur der Verbindung **6** nunmehr als gesichert angesehen werden kann, gestaltet sich die Interpretation der NMR-Spektren eindeutig.

So zeigt das Formyl-C-Atom von **6** ein ^{13}C -NMR-Signal bei 163,2 ppm, das im ^1H -gekoppelten Spektrum durch eine Kopplung mit dem Formyl-H zum *d* mit $^1J_{\text{C,H}} = 211,4$ Hz aufgespalten ist. Das C(7a)-Signal der Säure **3f** (C(8a) im resultierenden Pyrrolo[1,2-a]pyrimidin **6**) erfährt durch die intramolekulare Cyclisierung eine signifikante Hochfeldverschiebung von 9,5 ppm, da es sich in α -Stellung zur Acylierungsposition befindet. Das C(4a)-Signal (C(8) in **6**) wird ebenso stark hochfeldverschoben (11,1 ppm) und zeigt im ^1H -gekoppelten Spektrum nunmehr ein *dd* mit den Kopplungskonstanten 2J (C(8),H–C(7)) und 3J (C(8),H–C(6)) (Tab. 2). Im ^1H -NMR-Spektrum von **6** kann die Kopplung des Formyl-H mit CO–NH–CO ($^3J = 9,2$ Hz) deutlich bei 9,15 ppm beobachtet werden. Entsprechend weist sich CO–NH–CO als *d* mit dem gleichen 3J bei 11,1 ppm aus. Das H–N(1) erscheint als *s* bei 9,38 ppm. Nach H,D-Austausch erscheint lediglich noch das Signal des Formyl-H als *s*. Das MS von **6** zeigt ein typisches Fragmentierungsmuster der formylierten Seitenkette.

Tab. 2. $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten [Hz] des Pyrrolo[2,3-d]pyrimidins **3b** sowie des Pyrrolo[1,2-a]pyrimidins **6** in [D_6]DMSO

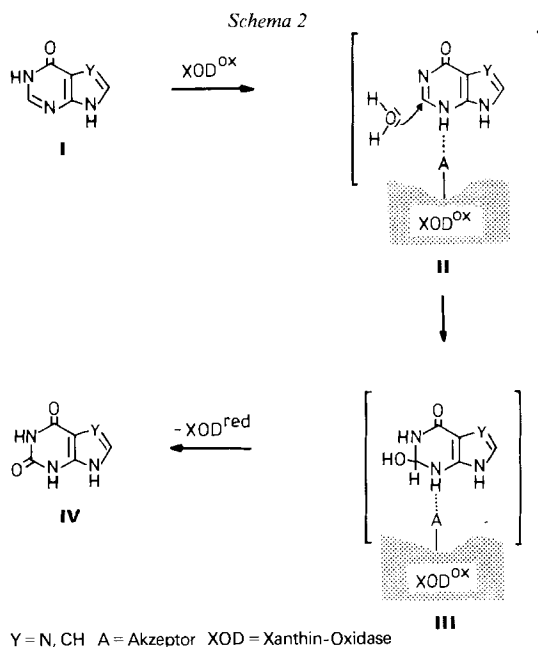
$J_{\text{C,H}}$	3b	6	$J_{\text{C,H}}$	6
C(6),H–C(6)	188,3	192,1	Formyl-C,Formyl-H	211,4
C(6),H–C(5)	7,9		C(8),H–C(7)	6,5
C(6),H–C(1')	3,7		C(8),H–C(6)	4,0
C(6),H–C(7)		6,9	C(2),H–C(3)	5,7
C(5),H–C(5)	178,4			
C(5),H–C(6)	7,3			
C(4a),H–C(5)	8,4			
C(4a),H–C(6)	4,1			
C(2),CH ₃ S	3,7			
C(4),CH ₃ O	3,7			
C(7),H–C(7)		176,0		
C(7),H–C(6)		7,8		

Wird Verbindung **6** bei Raumtemperatur 6 h mit einer konzentrierten wässrigen NH_3 -Lösung behandelt, so tritt eine vollständige Deformylierung zum Carboxamid **7** (83proz. Ausbeute) ohne Öffnung des Lactamringes ein. Die primäre Amidgruppe weist 2 breite $^1\text{H-NMR}$ -Signale bei 7,33 und 6,91 ppm auf, was auf eine gehinderte Rotation hindeutet. Auch hier zeigt das MS ein charakteristisches Fragmentierungsmuster der Carboxamid-Seitenkette.

Eine wichtige Voraussetzung für eine intramolekulare Acylierung, wie sie hier beschrieben wird, ist die Möglichkeit zur Ausbildung einer *para*-chinoiden Struktur. So lässt sich 4-Methoxy-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-propionsäure (**3e**) nicht in der beschriebenen Weise umsetzen. Auch ein sperriger Substituent wie die MeS-Gruppe in Verbindung **3c** verhindert eine Cyclisierung. Befindet sich hingegen in Position 2 des Pyrimidinringes eine Carbonylfunktion, so lässt sich die entsprechende 7-Propionsäure intramolekular cyclisieren; hierüber wird gesondert berichtet werden [18].

Unlängst konnten wir zeigen, dass sich ein 1-(2-Carboxyethyl)-Derivat des Allopurinols (1,5-Dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on **1b**) ebenfalls intramolekular acylieren lässt. Auch hier beobachteten wir eine spontane Hydroxylierung, gefolgt von einer Öffnung des Pyrimidinringes unter Bildung des Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidins **8**. Wird die Ausbildung einer *para*-chinoiden Struktur durch Einführung einer MeO-Gruppe an C(4) verhindert, so ist auch hier eine intramolekulare Acylierung nicht möglich [13].

Die vorstehend beschriebene intramolekulare Acylierung eines Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidins mit anschließender spontaner Öffnung des Pyrimidinringes weist Analogien zur *Dimroth*-Umlagerung von N(1)-alkylierten Adeninen auf. Während dort jedoch nach Hydroxylierung an C(2) ein Bindungsbruch der N(1)/C(2)-Bindung (Purin-Numerierung), gefolgt von einer internen 180° -Drehung um die Bindung C(5)/C(6) und eine



anschliessende Recyclisierung zum Pyrimidinring eintritt [19], erfolgt im vorliegenden Fall ein Bruch zwischen C(2) und N(3) (Purin-Numerierung). Die Ursache liegt sehr wahrscheinlich im Elektronenzug der isolierten Carbonylgruppe des Lactamringes. Bei der alkalischen Öffnung des 3,9-Dimethylguanins erfolgt hingegen nämlich die Öffnung des Pyrimidinringes nach Angriff eines OH⁻-Ions an C(2) durch Bruch der N(1)/C(2)-Bindung (Purin-Numerierung), was auf den elektronenliefernden Effekt sowohl der Methyl- als auch der exocyclischen Aminogruppe zurückgeführt werden kann – ein Reaktionsweg, der wiederum Parallelen zur *Dimroth*-Umlagerung aufweist [20].

Die für die Bildung des Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidins **6** aus **3f** von uns postulierte Reaktionsfolge über **4** und **5** (s. *Schema 1*) legt einen Vergleich zur enzymatischen Oxidation des Hypoxanthins durch Xanthin-Oxidase nahe: Unlängst postulierten in *Bergmann* und *Levene* [21], dass die Oxidation von Hypoxanthin (I, Y=N; *Schema 2*) zum Xanthin (s. IV, Y=N) am aktiven Zentrum des Enzyms durch eine tautomere Verschiebung des H-Atoms von N(1) nach N(3) eingeleitet wird. Auch auf die von uns kürzlich beschriebene enzymatische Oxidation von 7-Desazahypoxanthin (I, Y=CH) kann eine derartige Tautomerie übertragen werden. Die sich ergebende Struktur (s. II, Y=CH) ist aufgrund seiner *para*-chinoiden Elektronenverteilung im Pyrimidinring nunmehr in der Lage hydroxyliert zu werden. Experimente mit ¹⁸O₂ und H₂¹⁸O haben ergeben, dass das neueingeführte O-Atom des Produktes tatsächlich dem Wasser entstammt [22] [23]. Dies impliziert für die enzymatische Oxidation die Existenz eines Zwischenproduktes der Struktur III, das dann in einem gekoppelten Transfer eines Protons und zweier Elektronen auf eine [Mo(VI) = S]-Gruppierung im aktiven Zentrum des Enzyms unter gleichzeitiger Reduktion des Mo-Atoms zum Produkt IV umgewandelt wird [24]. Für die Hydroxylierung in II kann die in der vorliegenden Arbeit beschriebene spontane Hydroxylierung von **4** als eine nicht-enzymatische Modellreaktion dienen. Hier wird durch die intramolekulare Acylierung an N(1) eine *para*-chinoide Struktur ausgebildet, die eine Hydroxylierung an C(2) unter Bildung des Zwischenproduktes **5** erzwingt – eines Zwischenproduktes, das im Pyrimidinring demjenigen der enzymatischen Reaktion analog ist [25].

Wir danken Herrn *Thomas Jürgens* für die Unterstützung bei den Experimenten und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Förderung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: *Bruker-WP-250*-Spektrometer (8000 Messpunkte im 16-KByte-Speicher); Fehlerbreiten: ¹H-NMR (0,6 Hz), ¹³C-NMR (2 Hz), ¹³C-NMR (¹H-gekoppelt, Messfenster 2000 Hz; 0,25 Hz); δ -Werte relativ zu Tetramethylsilan (= 0 ppm), J in Hz. UV-Spektren (λ_{\max} (ϵ) in nm) *Kontron-Uvicon-810*-Spektrometer. Massenspektren: *Varian-MAT-311-A*-Spektrometer. Elementaranalysen: *Mikroanalytisches Labor Beller* (Göttingen). Schmp. (nicht korrigiert): Schmp.-Apparat nach *Linström*. DC: Kieselgelplatten *Sil G-25₂₅₄* (*Macherey-Nagel*, Düren). Präp. Säulenchromatographie: Kieselgel *60* (70–230 mesh ASTM; *Merck*, Darmstadt), *Amberlit-XAD* (Typ 4, *Serva*, Heidelberg). Detektion: *Uvicord III* (*LKB-Instruments*, Bromma, Schweden) mit *MultiRac*-Fraktionensammler. Laufmittel für die DC: A (CHCl₃/MeOH 9:1); B (0,25M LiCl); C (CHCl₃/MeOH 95:5); D (CHCl₃/MeOH 99:1); E (CH₂Cl₂).

4-Methoxy-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-propionsäure-äthylester (3a). Eine Suspension von **2** [9] (500 mg, 2,56 mmol) in Benzol (20 ml) wird mit 85 mg (0,25 mmol) Bu₄NHSO₄ versetzt. Nach Zugabe von 20 ml 50proz. NaOH-Lsg. wird kurz mit dem Vibromischer durchmischt. Dann fügt man 3,2 ml (4,6 g, 25,5 mmol) 3-Brompropionsäureäthylester hinzu und durchmischt für weitere 45 min. Nach Abtrennen der org. Phase und mehrfacher Extraktion der wässr. Phase mit Benzol werden die vereinigten org. Phasen mit H₂O gewaschen und

über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lsgm. wird der Rückstand in MeOH aufgenommen. Nach Zugabe von H_2O kristallisieren 508 mg (67%) farbloses **3a** vom Schmp. 77° DC (Kieselgel, E) R_f 0,4. UV (MeOH): 237,5 (25900), 281(14200). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): 1,10 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,57 (*s*, CH_3S); 2,88 (*t*, $J = 6,7$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,00 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,01 (*s*, CH_3O); 4,41 (*t*, $J = 6,7$, CH_2N); 6,41 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,27 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(6)$). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (295,4): C 52,86, H 5,80, N 14,24; gef.: C 52,95, H 5,97, N 14,13.

4-Methoxy-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-propionsäure (3b). Eine Lsg. von 200 mg (0,68 mmol) **3a** in 50 ml EtOH/1N NaOH 1:1 wird 30 min bei RT. gerührt. Nach Verdünnen mit H_2O (50 ml) wird die Lsg. durch Zugabe von Amberlite IR-120 (H^+ -Form) an der Glaselektrode neutralisiert. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und mit EtOH/ H_2O gewaschen. Nach Einengen auf ca. 10 ml und Zugabe einiger Tropfen AcOH kristallisieren 152 mg (84%) **3b** in farblosen Nadeln vom Schmp. 145° DC (Kieselgel, A) R_f 0,56; DC (Kieselgel, B) R_f 0,43. UV (MeOH): 239 (20100) 283 (13100). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): 2,57 (*s*, CH_3S); 2,81 (*t*, $J = 6,9$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,01 (*s*, CH_3O); 4,37 (*t*, $J = 6,9$, CH_2N); 6,41 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,27 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(6)$). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (267,3): C 49,42, H 4,90, N 15,72; gef.: C 49,50, H 4,89, N 15,62.

4,7-Dihydro-2-methylthio-4-oxo-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-propionsäure (3c). *Methode 1*. Eine Lsg. von 150 mg (0,56 mmol) **3b** in 50 ml *p*-Dioxan/15 ml 0,5N HCl wird 6 h unter Rückfluss gekocht. Dann verdünnt man mit H_2O (50 ml) und neutralisiert die Lsg. durch Zugabe von festem NH_4HCO_3 . Nach Abdampfen des Lsgm. und mehrfachem Nachdampfen mit MeOH/ H_2O wird das Rohprodukt in wenig H_2O aufgenommen. Nach Zugabe einiger Tropfen AcOH kristallisieren 120 mg (84%) **3c** als farblose Nadeln vom Schmp. $220-222^\circ$ DC (Kieselgel, B) R_f 0,53; DC (Kieselgel, A) R_f 0,15. UV (MeOH): 272 (11500), 284 (11500). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO) 2,54 (*s*, CH_3S); 2,78 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,29 (*t*, $J = 7$, CH_2N); 6,35 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,0 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(6)$); 12,11 (*s*, NH). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (253,5): C 47,38, H 4,37, N 16,57; gef.: C 47,55, H 4,46, N 16,58.

Methode 2. Eine Lsg. von 20 mg (0,075 mmol) **3b** in 8 ml 2N NaOH wird 1 h unter Rückfluss gekocht und dann durch Zugabe von 2N HCl neutralisiert, wobei 16 mg (84%) **3c** auskristallisieren. Das Material ist mit dem unter *Methode 1* beschriebenen identisch.

4-Methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-propionsäure-äthylester (3d). Eine Lsg. von 450 mg (1,52 mmol) **3a** wird in 20 ml *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) mit 1,5 g Raney-Ni versetzt. Nach 2 h Rückflusskochen wird das Reduktionsmittel abfiltriert und mit heissem DMA gewaschen. Nach Abdampfen des Lsgm. erhält man 420 mg öliges Rohprodukt. Dieses wird in wenig MeOH aufgenommen, an ca. 10 g Kieselgel 60 adsorbiert und auf eine Kieselgel-Säule ($2,5 \times 60\text{cm}$) aufgebracht. CHCl_3 eluiert eine Hauptzone, aus der nach Abdampfen des Lsgm. und Lyophilisation aus *p*-Dioxan 300 mg (79%) **3d** isoliert werden. DC (Kieselgel, C) R_f 0,7; DC (Kieselgel, D) R_f 0,1. UV (MeOH): 260 (6900), 274 (sh, 6200). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): 1,09 (*t*, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,88 (*t*, $J = 6,9$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,01 (*q*, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,03 (*s*, CH_3O); 4,46 (*t*, $J = 6,9$, CH_2N); 6,48 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,42 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(6)$); 8,41 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (249,3): C 57,82, H 6,06, N 16,86; gef.: C 58,08, H 6,17, N 16,64.

4-Methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-propionsäure (3e). Wie für **3b** beschrieben werden 400 mg (1,6 mmol) **3d** verseift. Zur Entfernung von Salz wird das Rohprodukt in 200 ml 1N HCl gelöst und an Amberlit-XAD ($1,5 \times 30\text{cm}$) chromatographiert. Nach Waschen mit 1N HCl (1 l) eluiert $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:4 eine Hauptzone, aus der durch Einengen des Lsgm. auf ca. 10 ml und Zugabe von einigen Tropfen AcOH 250 mg (71%) **3e** als farblose Nadeln vom Schmp. $170-171^\circ$ auskristallisieren. DC (Kieselgel, A) R_f 0,32; DC (Kieselgel, B) R_f 0,5. UV (MeOH): (260 (6800), 273 (sh, 6200). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): 2,75 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,02 (*s*, CH_3O); 4,41 (*t*, $J = 7$, CH_2N); 6,46 (*d*, $J = 3,5$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,42 (*d*, $J = 3,5$, $\text{H}-\text{C}(6)$); 8,40 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (221,2): C 54,29, H 5,01, N 18,99; gef.: C 54,39, H 5,06, N 19,01.

4,7-Dihydro-4-oxo-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-propionsäure (3f). *Methode 1*. Eine Lsg. von 150 mg (0,68 mmol) **3e** in 15 ml 3,2M HBr/AcOH wird 1 h unter N_2 zum Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit H_2O (50 ml) wird der pH durch Zugabe von festem NH_4HCO_3 auf ca. 4-5 eingestellt. Nach Abdampfen des Lsgm. wird der Rückstand in 1N HCl (250 ml) aufgenommen und zur Entsalzung an Amberlit-XAD ($1,5 \times 30\text{cm}$) chromatographiert. MeOH/ H_2O 1:4 eluiert eine Hauptzone, aus der durch Einengen des Lsgm. auf ca. 10 ml 80 mg (57%) **3f** als farblose Nadeln vom Schmp. $250-252^\circ$ [26] auskristallisieren. DC (Kieselgel, B) R_f 0,7. UV (MeOH): 218 (21500), 260 (9400). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): 2,76 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,32 (*t*, $J = 7$, CH_2N); 6,43 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,12 (*d*, $J = 3,4$, $\text{H}-\text{C}(6)$); 7,88 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$); 11,9 (*s*, NH). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (207,2): C 52,17, H 4,38, N 20,28; gef.: C 52,36, H 4,56, N 20,40.

Methode 2. Eine Lsg. von 203 mg (0,92 mmol) **3e** in 15 ml 2N NaOH wird 6 h unter Rückfluss gekocht, dann mit 200 ml 1N HCl verdünnt und an Amberlit-XAD ($1,5 \times 30\text{cm}$) chromatographiert. Elution mit $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 4:1 ergibt eine Hauptzone, aus der sich 175 mg (92%) kristallines **3f** isolieren lassen. Das Material ist mit dem durch *Methode 1* gewonnenen identisch.

N-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxopyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-8-carboxamid (6). Eine Lsg. von 100 mg (0,48 mmol) **3f** in 20 ml H₂O/*p*-Dioxan 1:1 wird mit 300 mg (1,56 mmol) *N*-(3-(Dimethylamino)propyl)-*N'*-äthylcarbo-diimid-hydrochlorid versetzt. Nach 12 h Rühren bei RT. wird das kristalline Produkt abgesaugt und getrocknet: 39 mg (39%) farblose Nadeln von Schmp. 248–250°. DC (Kieselgel, A) R_f 0,55. UV (MeOH): 315 (10900), 249 (13700). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 2,78 (*t*, $J = 7$, CH₂C=O); 4,13 (*t*, $J = 7$, CH₂N); 6,54 (*d*, $J = 3,4$, H–C(7)); 6,72 (*d*, $J = 3,4$, H–C(6)); 9,15 (*d*, $J = 9,3$, HC=O); 9,38 (*s*, H–N(1)); 11,1 (*d*, $J = 9,3$, CO–NH–CO). MS (70 eV): 207 (100, M^+), 179 (33, $M^+ - C=O$), 162 (40, $M^+ - HCONH-H$), 134 (71, $M^+ - HCONHCO-H$). Anal. ber. für C₉H₉N₃O₃ (207,2): C 52,17, H 4,38, N 20,28; gef.: C 52,08, H 4,17, N 20,21.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxopyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-8-carboxamid (7). Eine Lsg. von 250 mg (1,21 mmol) **6** in 50 ml konz. wässr. NH₃ wird 6 h bei RT. gerührt. Man dampft bis zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus MeOH: 180 mg (83%) orange Kristalle vom Schmp. 220–230° (Zers.). DC (Kieselgel, A) R_f 0,48. UV (MeOH): 286 (11400). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 2,74 (*t*, $J = 6,9$, CH₂C=O); 4,08 (*t*, $J = 6,9$, CH₂N); 6,43, 6,41 (H–C(6), H–C(7)); 7,33, 6,91 (NH₂); 9,23 (*s*, NH). MS (70 eV): 179 (100%, M^+), 162 (60%, $M^+ - NH_3$), 134 (82,5%, $M^+ - H_2NCO-H$). Anal. ber. für C₈H₉N₃O₂ (179,2): C 53,63, H 5,06, N 23,45; gef.: C 53,77, H 5,20, N 23,44.

Röntgenographische Untersuchungen. Sie wurden an einem Einkristall (0,12 × 0,06 × 0,8 mm) durchgeführt. Raumgruppe ist *Pbca* mit $a = 13,715(7)$, $b = 18,717(10)$ und $c = 6,956(3)$ Å, $Z = 8$. Die Intensitäten von 1405 Reflexen wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer im Bereich $2^\circ < 2\theta < 25^\circ$ (MoK α , Graphit) vermessen (440 unbeobachtete Reflexe, $I < 2\sigma$) und für Lorentz- und Polarisationsseffekte, jedoch nicht für Absorption, korrigiert. Die Strukturbestimmung erfolgte mit MULTAN 80 [27]. Die C, N, O-Atomparameter wurden durch kleinste-Quadrat-Verfeinerungen [28] anisotrop verfeinert. Differenz-Fouriersynthesen ergaben die Lagen der H-Atome, deren Parameter isotrop verfeinert wurden. Angesichts der schlechten Übereinstimmung der beobachteten und berechneten Strukturamplituden im Bereich $|F|_{\text{abs}} < 8$ wurde die Grenze der unbeobachteten Reflexe auf $I > 5\sigma$ erhöht, wodurch sich die Zahl der Daten auf 738 reduzierte, das Daten/Parameter-Verhältnis aber immer noch 4,3 betrug. Die Verfeinerungen konvergierten mit einem Gewicht $w = 1/\sigma^2$ bei $R = 4,5\%$ ($R_w = 3,4\%$). Atomparameter sind in Tab. 3 angegeben; in den Tab. 4–7 sind Bindungslängen, Bindungswinkel, Torsionswinkel und Daten für Wasserstoffbrückenbindungen angeführt.

Tab. 3. Atomparameter. U_{eq} und U in Å² · 100.

Atom	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	U_{eq} , U
N(1)	0,3940(3)	– 0,0772(2)	0,8011(5)	3,8(2)
C(2)	0,3531(4)	– 0,1437(2)	0,8144(7)	4,6(2)
O(2)	0,3613(3)	– 0,1779(2)	0,9614(5)	7,0(2)
C(3)	0,2976(5)	– 0,1685(3)	0,6398(8)	4,9(2)
C(4)	0,3389(4)	– 0,1407(3)	0,4524(7)	3,9(2)
N(5)	0,3535(3)	– 0,0633(2)	0,4705(5)	3,4(1)
C(6)	0,3496(3)	– 0,0103(2)	0,3331(7)	4,0(2)
C(7)	0,3744(4)	0,0523(3)	0,4164(6)	3,5(2)
C(8)	0,3943(3)	0,0387(2)	0,6147(6)	2,9(1)
C(9)	0,3824(3)	– 0,0344(2)	0,6406(6)	3,2(2)
C(10)	0,4163(4)	0,0856(2)	0,7719(7)	3,4(2)
O(10)	0,4312(3)	0,0650(2)	0,9375(4)	4,6(1)
N(11)	0,4176(4)	0,1591(2)	0,7341(6)	3,5(2)
C(12)	0,4290(4)	0,2092(3)	0,8733(7)	3,9(2)
O(13)	0,4262(3)	0,2733(1)	0,8444(4)	5,0(1)
H(1)	0,429(3)	– 0,057(3)	0,905(6)	8(2)
H(3A)	0,294(3)	– 0,218(3)	0,639(6)	6(1)
H(3A)	0,224(3)	– 0,147(3)	0,650(7)	7(2)
H(4A)	0,292(3)	– 0,148(2)	0,353(5)	3(1)
H(4B)	0,400(3)	– 0,162(2)	0,424(6)	5(2)
H(6)	0,321(3)	– 0,019(2)	0,205(6)	4(1)
H(7)	0,377(2)	0,099(2)	0,358(5)	2(1)
H(11)	0,411(3)	0,170(3)	0,638(6)	3(2)
H(12)	0,438(3)	0,189(2)	1,004(6)	4(1)

Tab. 4. Bindungslängen in Å (Standardabweichungen in Klammern)

N(1)–C(2)	1,369(6)	N(1)–C(9)	1,384(6)
C(2)–O(2)	1,211(6)	C(2)–C(3)	1,507(8)
C(3)–C(4)	1,513(8)	C(4)–N(5)	1,468(6)
N(5)–C(6)	1,379(6)	N(5)–C(9)	1,360(5)
C(6)–C(7)	1,350(7)	C(7)–C(8)	1,429(6)
C(8)–C(9)	1,390(6)	C(8)–C(10)	1,434(6)
C(10)–O(10)	1,231(5)	C(10)–N(11)	1,402(6)
N(11)–C(12)	1,357(6)	C(12)–O(13)	1,216(6)

Tab. 5. Bindungswinkel in Grad (Standardabweichungen in Klammern)

C(2)–N(1)–C(9)	122,3(4)	C(7)–C(8)–C(9)	106,1(4)
N(1)–C(2)–O(2)	119,9(5)	C(7)–C(8)–C(10)	131,9(4)
N(1)–C(2)–C(3)	115,6(4)	C(9)–C(8)–C(10)	121,9(4)
O(2)–C(2)–C(3)	124,4(4)	N(1)–C(9)–N(5)	120,3(4)
C(2)–C(3)–C(4)	113,5(5)	N(1)–C(9)–C(8)	131,4(4)
C(3)–C(4)–N(5)	108,4(4)	N(5)–C(9)–C(8)	108,2(4)
C(4)–N(5)–C(6)	130,3(4)	C(8)–C(10)–O(10)	123,9(4)
C(4)–N(5)–C(9)	120,5(4)	C(8)–C(10)–N(11)	117,4(4)
C(6)–N(5)–C(9)	109,1(4)	O(10)–C(10)–N(11)	118,7(4)
N(5)–C(6)–C(7)	108,5(4)	C(10)–N(11)–C(12)	123,1(4)
C(6)–C(7)–C(8)	107,9(4)	N(11)–C(12)–O(13)	124,0(4)

Tab. 6. Torsionswinkel in Grad (Standardabweichungen in Klammern)

N(1)–C(2)–C(3)–C(4)	32,6(7)	C(9)–N(1)–C(2)–O(2)	–176,4(5)
C(2)–C(3)–C(4)–N(5)	–49,3(6)	C(2)–N(1)–C(9)–C(8)	160,9(5)
C(3)–C(4)–N(5)–C(9)	35,7(6)	N(1)–C(9)–C(8)–C(7)	178,6(5)
C(4)–N(5)–C(9)–N(1)	–3,0(7)	N(1)–C(9)–C(8)–C(10)	–4,8(8)
N(5)–C(9)–N(1)–C(2)	–18,3(7)	C(6)–C(7)–C(8)–C(10)	–174,5(5)
C(9)–N(1)–C(2)–C(3)	2,0(7)	C(7)–C(8)–C(10)–O(10)	179,5(5)
N(5)–C(6)–C(7)–C(8)	–0,4(6)	C(9)–C(8)–C(10)–O(10)	3,9(8)
C(6)–C(7)–C(8)–C(9)	1,6(5)	C(9)–C(8)–C(10)–N(11)	–174,0(4)
C(7)–C(8)–C(9)–N(5)	–2,1(5)	C(8)–C(10)–N(11)–C(12)	174,2(5)
C(8)–C(9)–N(5)–C(6)	1,9(5)	O(10)–C(10)–N(11)–C(12)	–3,8(8)
C(9)–N(5)–C(6)–C(7)	–0,9(5)	C(10)–N(11)–C(12)–O(13)	–176,8(5)
C(4)–C(3)–C(2)–O(2)	–149,0(5)		

Tab. 7. Wasserstoffbrückenparameter (Standardabweichungen in Klammern)

	Winkel [°]	Sym.	Op.	X–H [Å]	X...O [Å]	H...O [Å]	
N(1)–H(1)...O(10)	118(4)	X	Y	Z	0,95(5)	2,872(5)	2,30(5)
N(1)–H(1)...O(10)	143(4)	1–X	–Y	2–Z	0,95(5)	3,018(5)	2,21(5)
N(11)–H(11)...O(13)	163(5)	X	1/2–Y	Z–1/2	0,70(4)	2,994(5)	2,31(4)
C(12)–H(12)...O(13)	140(3)	X	1/2–Y	Z + 1/2	0,99(4)	3,294(6)	2,47(4)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. J. Suhadolnik, 'Nucleosides as Biological Probes', Wiley-Interscience, New York, 1979.
- [2] M. Ohno, in 'Anticancer Agents Based on Natural Product Models', Ed. J. M. Cassady und J. D. Douros, Academic Press, New York, 1980, S. 73ff.
- [3] F. Seela, D. Hasselmann, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3389.
- [4] A. Bloch, E. Mihich, R. J. Leonard, C. A. Nichol, *Cancer Res.* **1969**, *29*, 110.
- [5] F. Seela, U. Liman, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 273.
- [6] H. Rosemeyer, F. Seela, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [7] H. Rosemeyer, F. Seela, *Eur. J. Biochem.* **1983**, *134*, 513.
- [8] H. Rosemeyer, F. Seela, in 'Affinity Chromatography and Biological Recognition', Ed. I. M. Chaiken, M. Wilchek und I. Parikh, Academic Press, Orlando, 1983, S. 505f.
- [9] F. Seela, H.-D. Winkeler, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 226.
- [10] F. Seela, W. Bussmann, A. Götze, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 805.
- [11] B. L. Cline, P. E. Fagerness, R. P. Panzica, L. B. Townsend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1586.
- [12] F. Seela, H. Driller, *Nucleic Acids Res.* **1985**, *13*, 911.
- [13] H. Rosemeyer, K. Kaiser, F. Seela, *J. Org. Chem.* **1985**, in press.
- [14] D. C. Rohrer, M. Sundaralingam, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1970**, *26*, 546.
- [15] J. Konnert, I. L. Karle, J. Karle, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1970**, *26*, 770.
- [16] D. Suck, W. Saenger, K. Zechmeister, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1972**, *28*, 596.
- [17] B. Hingerty, E. Kulikowsky, W. Saenger, D. Shugar, *Z. Naturforsch., C* **1976**, *31*, 518.
- [18] H. Rosemeyer, F. Seela, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [19] J. D. Engel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1975**, *64*, 581.
- [20] T. Itaya, K. Ogawa, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1767.
- [21] F. Bergmann, L. Levene, *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *429*, 672.
- [22] C. Walsh, 'Enzymatic Reaction Mechanisms', Freeman & Co., San Francisco, 1979, S. 432ff.
- [23] E. I. Stiefel, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1973**, *70*, 988.
- [24] R. C. Bray, S. Gutteridge, D. A. Stotter, S. J. Tanner, *Biochem. J.* **1979**, *177*, 357.
- [25] R. B. Meyer, Jr., E. B. Skibo, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 944.
- [26] R. A. West, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1991.
- [27] G. Germain, P. Main, M. M. Woolfson, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1970**, *26*, 274.
- [28] J. M. Stewart, Ed., The XRAY System of Crystallographic Programs, Technical Report TR 446, Computer Science Center, University of Maryland, 1976.