Chem. Ber. 113, 2069–2080 (1980)

4-Amino-7-(β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin – die Synthese von Ara-Tubercidin durch Phasentransferkatalyse

Heinz-Dieter Winkeler und *Frank Seela**

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

Eingegangen am 1. Oktober 1979

Aus 4-Chlor-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**6e**) und 1-Brom-2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose (**7**) können durch Phasentransferkatalyse mit Benzyltriethylammoniumchlorid die Nucleosidderivate **8**/**9a** in 85proz. Ausbeute erhalten werden. Diese werden chromatographisch getrennt und deren Anomerenverhältnis (β : α) mit 8 : 2 bestimmt. Durch Ammonolyse von **9a** entsteht **9d**; Entschwefelung von **9d** mit Raney-Nickel führt zu **9e**, dessen Benzylschutzgruppen durch katalytische Hydrierung abgespalten werden. Nach Ionentauscherchromatographie erhält man kristallisiertes 4-Amino-7-(β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**3**), das im Gegensatz zum virostatisch aktiven Ara-A (**1**) durch Adenosin-Desaminase nicht desaminiert wird.

4-Amino-7-(β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine – the Synthesis of Ara Tubercidin by Phase Transfer Catalysis

4-Chloro-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**6e**) and 1-bromo-2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose (**7**) react in the presence of benzyltriethylammonium chloride as phase transfer catalyst to give the nucleoside derivatives **8**/**9a** in 85% yield. The latter were separated chromatographically, and the ratio of the anomers was determined to 8 : 2 (β : α). **9a** was converted into **9d** by ammonolysis and the desulfurisation, yielding **9e**, was accomplished with raney nickel. The benzyl protecting groups in **9e**, are split off by catalytic hydrogenation, and crystalline 4-amino-7-(β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**3**) was obtained after ion exchange chromatography. 7-Deaza-Ara A (**3**) is in contrast to Ara-A (**1**) not deaminated by adenosine deaminase.

Nucleoside, die statt des β-D-Ribofuranosylrestes den β-D-Arabinofuranosylrest enthalten, besitzen antivirale Eigenschaften[1,2]. β-D-Arabinofuranosyl-Nucleoside (Ara-Nucleoside) hemmen das Wachstum sowohl von DNA- als auch von RNA-Viren[3,4]. Ihre antivirale Aktivität ist darauf zurückzuführen, daß sie in der Biosynthese von Ribo- bzw. Desoxyribonucleinsäuren in einer Reihe von Syntheseschritten toleriert werden, jedoch nicht alle Funktionen der Nucleoside bzw. Nucleotide in der Nucleinsäure übernehmen können[5].

Als eines der wirksamsten β-D-Arabinonucleoside hat sich 9-(β-D-Arabinofuranosyl)adenin (**1**), Ara-A[6], erwiesen[2]. Es zeigt starke Hemmwirkung gegen *Herpes simplex*-Viren[7], wird jedoch in der Zelle enzymatisch in das weniger wirksame 9-(β-D-Arabinofuranosyl)hypoxanthin (Ara-H)[8,9] umgewandelt.

Da vom 7-Desazanucleosid Tubercidin (**2**) bekannt ist, daß es enzymatisch nicht desaminiert wird[10] noch im großen Überschuß einen Inhibitor für das Enzym Adenosin-

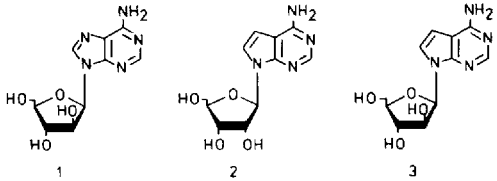
© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1980
0009 – 2940/80/0606 – 2069 $ 02.50/0

Desaminase darstellt[11], erschien die Synthese des Nucleosids **3** von Interesse, das einerseits die für die antivirale Eigenschaften notwendige β-D-Arabino-Konfiguration im Glycon-Teil besitzt, andererseits aber als 7-Desazanucleosid nicht mehr enzymatisch desaminiert und damit inaktiviert werden kann.

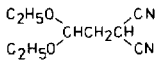
Das Nucleosid **3** war bisher nur halbsynthetisch über eine Vielzahl chemischer Transformationen aus dem Naturstoff Tubercidin (**2**) zugänglich[12]. Wir haben mit der Phasentransferkatalyse eine Methode gefunden, die es gestattet, die Verbindung aus dem Aglycon und der Halogenose **7** in sehr hoher Ausbeute totalsynthetisch darzustellen; darüberhinaus besitzt sie den Vorteil, daß die kritische Reaktion der *N*-Glycosidverknüpfung von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen im wäßrigen Medium vorgenommen werden kann.

Darstellung der Aglyconvorstufen

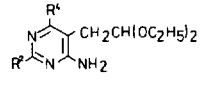
Ausgangssubstanz für die Darstellung des Aglycons von **3**, des 4-Amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidins **6b**, ist (2,2-Diethoxyethyl)malonodinitril (**4**). Das Dinitril war



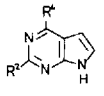
1 2 3



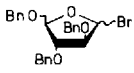
4



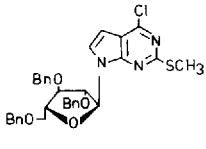
	R^2	R^4
5a	SH	NH_2
b	SCH_3	NH_2
c	SH	OH
d	SCH_3	OH



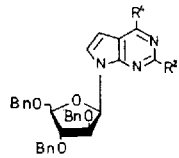
	R^2	R^4
6a	SCH_3	NH_2
b	H	NH_2
c	SCH_3	NHAc
d	SCH_3	OH
e	SCH_3	Cl
f	SCH_3	OCH_3



7



8



	R^2	R^4
9a	SCH_3	Cl
b	SCH_3	NHBn
c	H	NHBn
d	SCH_3	NH_2
e	H	NH_2
f	SCH_3	OCH_3

bis jetzt nur über den Umweg der Alkylierung von Cyanessigsäure-ethylester mit Bromacetaldehyd-diethylacetal, anschließende Ammonolyse des Esters und Dehydratisierung des Amids zugänglich[13]. Wir haben die direkte Alkylierung von Malonodinitril mit dem o. g. Bromacetal näher untersucht und fanden, daß unter wasserfreien Bedingungen und mit Natriumhydrid als Base die Reaktion in Dimethylsulfoxid zufriedenstellend abläuft. Nach Destillation erhält man in über 40proz. Ausbeute ein farbloses Öl von hoher Reinheit. Ausschlaggebend für die erfolgreiche Reaktionsführung ist das Arbeiten im aprotischen, nicht nucleophilen Lösungsmittel. Ethanol, wie bereits erfolglos verwendet[13], vereitelt die Bildung von **4**, vermutlich unter Imidsäureesterbildung.

Durch basenkatalysierte Kondensation des Nitrils **4** mit Thioharnstoff entsteht das Pyrimidinderivat **5a**. Unter ähnlichen Bedingungen läßt sich 2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäure-ethylester zu **5c** kondensieren. Beide Mercaptoverbindungen lassen sich mit Dimethylsulfat in die Methylthioderivate **5b** und **5d** überführen, die in Gegenwart von verd. Salzsäure zu den Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Derivaten **6a** bzw. **6d** cyclisieren. Verbindung **6a** stellt die Aglyconvorstufe von **3** dar, die jedoch an C-2 noch einen Methylthiorest besitzt. Ein derart sperriger Rest hatte sich bereits bei der Darstellung anderer Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside bewährt[14], da er die *N*-Glycosidierung der Pyrimidin-Ringstickstoffe unterdrückt. Die Herabsetzung der Nucleophilie der 4-Aminogruppe sollte durch deren Acetylierung erreicht werden. Bei der Behandlung von **6a** mit Acetanhydrid in Xylol entsteht jedoch nicht das Monoacetat **6c**, sondern nach Elementaranalyse ein Diacetat, mit ähnlichem UV-Spektrum wie die Ausgangsverbindung **6a**. Eine der Acetylgruppen ist labil und wird in methanolischer Lösung unter Bildung der Monoacetylverbindung **6c** abgespalten. Letztere besitzt im UV-Spektrum mit 248 und 312 nm deutlich längerwellige Absorptionsmaxima als das Diacetylderivat.

N-7-Glycosidierung von 4-Chlor-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin durch Phasentransferkatalyse

Die geschützte Monoacetylverbindung **6c** wurde sowohl unter Bedingungen der Schmelzreaktion[15] als auch unter Wittenburg-Bedingungen[16], also als silyliertes Derivat mit 1-Brom-2,3,5-tri-*O*-acetyl-D-ribofuranose umgesetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen entsteht, wie das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform/Methanol, 95:5) zeigt, jedoch kein Glycosidierungsprodukt. Wir haben deshalb die Reaktionsbedingungen verändert und ein Verfahren gewählt, das die Nucleophilie des Aglycons erhöht.

Durch Behandeln von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen mit Natriumhydrid in Dimethoxyethan erhält man Pyrrolanionen, die sich glycosidieren lassen[17]. Unter den basischen Reaktionsbedingungen ist es notwendig, den alkalilabilen Acetylzucker durch den benzylgeschützten Zucker **7** zu ersetzen und das Aglycon in Form der Halogenverbindung **6e**[18] einzusetzen. Unter den für **9f**[14] beschriebenen Reaktionsbedingungen erfolgt bei wasserfreiem Arbeiten in etwa 50proz. Ausbeute Glycosidierung von **6e**. Das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform/Methanol, 99:1) zeigt einen hohen Anteil dunkelgefärbter Nebenprodukte an, und das Glycosidierungsprodukt trennt sich zu etwa gleichen Teilen in Anomere auf. Wir haben deshalb nach einem besseren Glycosidierungsverfahren gesucht und in der Phasentransferkatalyse eine Methode gefunden, die die Glycosidierung im organisch-wäßrigen System gestattet[19].

Für die Phasentransferkatalyse[20] wählten wir Benzol/Dimethoxyethan als organische Phase, in der sich das Aglycon **6e** befand, als wäßrige Phase 50proz. Natronlauge und als Katalysator Benzyltriethylammoniumchlorid. Die Phasen werden innig mit einem Vibromischer durchmischt und der aus 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-(*p*-nitrobenzoyl)-D-arabinofuranose mit Bromwasserstoff hergestellte Halogenzucker **7** in Lösung zugetropft. Die Reaktion wird chromatographisch verfolgt (Kieselgel, Chloroform/Methanol, 99:1) wobei sich bereits nach 15 min ein weitgehender Umsatz zeigt. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird noch weitere 2 h durchmischt. Das in der organischen Phase befindliche Glycosidierungsprodukt kann durch Schütteln mit Wasser teilweise vom Katalysator befreit werden. Bei der darauffolgenden Chromatographie lassen sich aus der langsam wandernden Hauptzone in 70proz. Ausbeute und aus der wenig schneller wandernden Nebenzone in 15proz. Ausbeute zwei Formen des glycosidierten Aglycons isolieren.

Bei den Glycosidierungsprodukten handelt es sich aufgrund ihrer übereinstimmenden UV-Spektren um Anomere. Zur Bestimmung der Anomerenkonfiguration und der Glycosidierungsposition wird das Hauptprodukt in methanolischem Natriummethoxid 2 h unter Rückfluß gekocht. Der mit Chloroform extrahierte Abdampfrückstand kann nach Chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Methanol, 99:1) analysenrein erhalten werden. Der Vergleich dieser Verbindung mit auf anderem Wege dargestelltem **9f**[14] zeigte sowohl im UV, als auch im ^{1}H-NMR, daß es sich bei der 4-Methoxyverbindung um das β-Anomere **9f** handelte; somit besitzt das Hauptprodukt aus der Glycosidierungsreaktion die Konstitution **9a**.

Der Inhaltsstoff der Nebenzone unterscheidet sich von **9a** im wesentlichen durch die 1′-H- bzw. C-1′-Signale (Tab. 1) im NMR. Beim β-Anomeren **9a** liegt das 1′-H-Signal bei $\delta = 6.73$ und das C-1′ um 82.1 ppm und damit wie bei α-anomeren Ribonucleosiden. Die Substanz der Nebenzone weist demgegenüber Signale bei $\delta = 6.40$ (1′-H) und 88.1 (C-1′) auf. Damit ist die Substanz das α-Anomere mit der Konstitution **8**.

Durch die o. g. Reaktionsführung ist es uns nun erstmalig gelungen, die Darstellung von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleosiden in wasserhaltigem Medium vorzunehmen, was methodisch vorteilhaft ist. Unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse läuft die Reaktion praktisch quantitativ ab und liefert in über 70% das gewünschte β-Anomere. Der hohe β-Anomerenanteil wird nur mit Benzyltriethylammoniumchlorid als Katalysator erreicht, mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat fällt er bei gleicher Gesamtausbeute auf ca. 40% ab. Wie wir unlängst feststellten, läßt sich das Verfahren der Phasentransferkatalyse auch auf die Darstellung anderer Nucleoside übertragen[21].

4-Amino-7-(β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (3)

Zur Darstellung von **3** versuchten wir den Chlorsubstituenten in **9a** durch den Benzylaminorest zu ersetzen, um dann den *N*-Benzylrest gemeinsam mit den *O*-Benzylresten des Glycons abspalten zu können. Beim Rückflußkochen mit Benzylamin erhält man in über 80proz. Ausbeute **9b**, das aus Isopropylalkohol in farblosen Nadeln kristallisiert. Durch Entschwefeln mit Raney-Nickel entsteht wiederum kristallisiertes **9c**.

War die Kristallisierbarkeit beider Stufen ein Vorteil für die Reinigung, so gestaltete sich die Abspaltung des *N*-Benzylrestes schwierig. Beim Hydrieren in Methanol mit

Tab. 1. ^{13}C-NMR-Verschiebungen substituierter Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Derivate in [D_6]DMSO, δ (ppm); TMS als interner Standard

	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8	C-9	C-1′	C-2′	C-3′	C-4′	C-5′	SCH_3	CH_2	aromat. C
3	151.3	157.3	98.5	123.8	150.0	102.3	83.5	75.6	76.0	83.2	61.3			
6a	162.5	157.0	99.1	119.6	151.5	99.6						13.2		
6b	151.6	157.4	98.9	120.9	150.8	102.3								
6e	162.8	152.8	99.0	126.7	150.5	113.3						13.7		
8	163.6	151.3	99.9	127.5	150.8	114.1	88.1	85.5	82.6	82.6	69.9	13.8	72.5 71.6 71.4	138.2 137.7 137.4 128.2 127.5
9a	163.3	151.6	99.3	128.0	150.5	113.5	82.1	79.5	80.6	82.1	69.2	13.8	72.3 72.0 71.4	128.2 127.3 127.6 137.9 137.0
9b	162.9	155.5	99.3	121.9	150.4	99.7	82.0	79.1	80.9	81.7	69.4	13.5	71.3 71.7 72.3 43.3	126.7 127.5 128.2 137.9 137.3 138.1 140.1
9c	151.6	156.1	99.2	123.1	149.6	100.6	82.1	81.0	79.1	81.8	69.4		72.3 71.6 71.2 43.1	126.6 127.2 127.5 128.0 128.2 137.3 137.3 138.1 140.2
9d	163.0	157.0	99.4	121.9	150.8	99.6	81.9	79.0	81.0	81.6	69.4	13.3	71.2 71.7 72.3	127.5 128.2 137.3 138.0 138.1
9e	151.8	157.5	99.4	123.0	150.1	102.9	82.5	81.8	79.1	82.5	69.5		72.3 71.6 71.2	140.2 137.9 137.3 128.2 127.5 126.6

10proz. Pd/Aktivkohle lassen sich zwar die *O*-Benzylreste innerhalb 24 h entfernen, ohne daß jedoch im wesentlichen der *N*-Benzylrest angegriffen wird. Erst als wir die Hydrierbedingungen verschärften, bildeten sich bis zu 20% des Nucleosids **3**. Wir verwarfen daher die Methode des Chlor/Amin-Austauschs über die *N*-Benzylverbindungen und behandelten die Chlorverbindung **9a** direkt mit ethanolischem Ammoniak im Autoklaven bei 135 °C. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt nach 12 h quantitative Umsetzung an und nach Mitteldruckchromatographie an einer Lobarsäule wird in über 80proz. Ausbeute analysenreines **9d** erhalten. Der Methylthiorest in **9d** wird mit Raney-Nickel abgespalten und das Reaktionsprodukt unter Druck an Kieselgel chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man analysenreines **9e**, das der katalytischen Hydrierung unterworfen wird. Nach 24 h sind die *O*-Benzylreste abgespalten, worauf das Hydrierungsprodukt an einer Dowex 1 × 2-Ionenaustauschersäule, OH^--Form (Decker-Säule[22]) adsorbiert wird. Durch Waschen mit Wasser werden Nebenprodukte entfernt, Methanol/Wasser (6:4) eluiert das Hauptprodukt. Aus dem Abdampfrückstand erhält man aus Chloroform durch Diffusion mit Ether oder beim Einengen der methanolischen Lösung in 91proz. Ausbeute kristallisiertes β-D-Arabinonucleosid **3**.

Das Massenspektrum der analysenreinen Substanz zeigt mit $m/e = 266$ die Molmasse an, und im ^{1}H-NMR-Spektrum stimmt es mit halbsynthetisch gewonnenem **3**[12] überein. Das Arabinonucleosid hat das gleiche UV-Spektrum wie Tubercidin (**2**). Im Chromatogramm und in der Elektrophorese zeigt es deutliche Unterschiede zu diesem, die speziell im 0.1 M Na-Tetraboratpuffer auftreten, wo nur Ribonucleoside Komplexbildung mit dem Boratanion eingehen (Tab. 2).

Tab. 2. Chromatographische und elektrophoretische Mobilitäten der β-D-Ribofuranosyl- und β-D-Arabinofuranosyl-Nucleoside **1**–**3**, sowie von Adenosin

	R_F Kieselgel, Chloroform/ Methanol (7:3)	R_E (zur Kathode) Kieselgel, 0.1 M Na-Citrat, pH 6.5	R_E (zur Kathode) Cellulose, 0.1 M Na-Tetraborat, pH 9.0
Ara-Nucleosid **1**	0.55	0.71	0.82
Ribo-Nucleosid **2**	0.67	0.88	0.38
Ara-Nucleosid **3**	0.55	1.0	1.0
Adenosin	0.61	0.76	0.44

Von besonderem Interesse ist das Verhalten von **3** gegenüber Adenosin-Desaminase, einem Enzym, das in der Zelle die Umwandlung von Adenosin zu Inosin bewirkt. Diese Reaktion erfolgt auch beim Ara-A (**1**) und bewirkt einen Aktivitätsverlust in seiner antiviralen Wirkung[8,9]. Abb. 1 zeigt den zeitlichen Ablauf der Desaminierungsreaktion, der sich spektroskopisch dadurch leicht verfolgen läßt, daß der Inosinchromophor eine deutlich kürzerwellige UV-Absorption als der Adenosinchromophor besitzt. Vergleichbare Unterschiede treten auch bei den UV-Spektren von **3** und 7-(β-D-Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on auf. Die Einwirkung von Adenosin-Desaminase ändert jedoch das UV-Spektrum von **3** nicht (Abb. 1). Die Verbindung wird also nicht desaminiert und zeigt darüberhinaus auch keine Inhibitorwirkung für

Adenosin-Desaminase. Die totale Resistenz von **3** gegenüber einem Enzym, das beim isosteren Ara-A zur starken Inaktivierung seiner antiviralen Wirkung führt, macht es als Virostatikum besonders interessant.

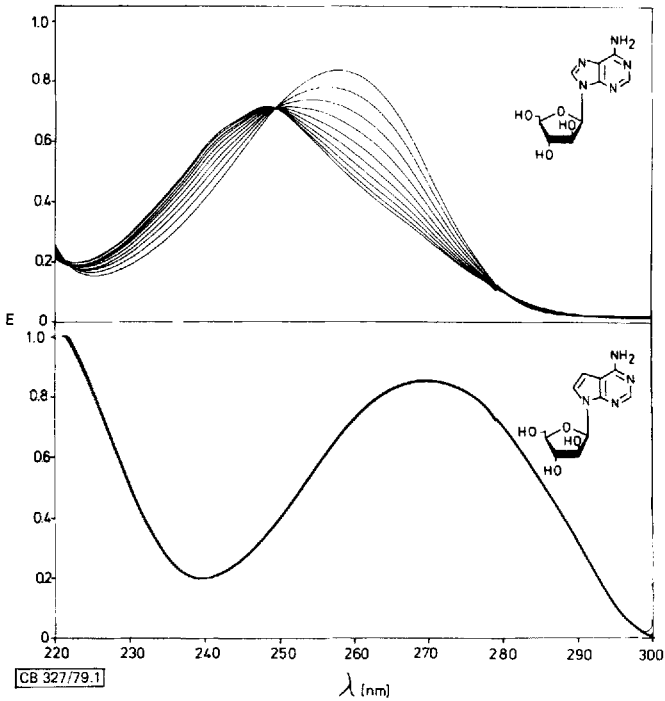


Abb. 1. Zeitabhängige Aufnahme der UV-Spektren von 9-(β-D-Arabinofuranosyl)adenin (**1**) (obere Kurve) und 4-Amino-7-(β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**3**) (untere Kurve) in Gegenwart von Adenosin-Desaminase (0.05 units/ml, Sörensen-Puffer pH 7.0); Zeitintervalle 60 s

Herrn *B. Seeger*, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, Göttingen, danken wir für die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren, Frl. *D. Hasselmann* für Unterstützung bei den Experimenten, Herrn Dipl.-Chem. *J. Ott* für den enzymatischen Test, sowie Herrn Prof. Dr. *M. J. Robins* und Dr. *W. Muhs*, The University of Alberta, Edmonton, Canada, für die freundliche Überlassung einer Vergleichsprobe. Die Arbeit wurde durch ein Doktorandenstipendium des *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt und durch eine Beihilfe der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* gefördert.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: SMP 20 Schmelzpunktgerät (Büchi, Schweiz), nicht korrigiert; Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. – ^{1}H-NMR-Spektren: Bruker HX-60 Spektrometer, sowie Varian EM-390 Spektrometer; ^{13}C-NMR-Spektren: Bruker HX-60 Spektrometer (Tetramethylsilan als innerer Standard). UV-Spektren: Zeiss PMQ 3 Spektrometer, bzw. Shimadzu UV-200 und Varian SuperScan 3 Spektrometer, Massenspektren: Varian MAT 311 A.

Zur Dünnschichtchromatographie (DC) und Dünnschichtelektrophorese (DE) wurden Kieselgel F 254-Platten (Woelm, Eschwege) bzw. Celluloseplatten F (Merck, Darmstadt) und zur Säulenchromatographie Kieselgel 60 (230–400 mesh ASTM, Merck, Darmstadt) oder Ionenaustauscher Dowex 1 × 2, OH^--Form (Serva, Heidelberg) benutzt. Als Substanznachweis diente die UV_{254}-Absorption. Bei präparativer Flüssigkeitschromatographie wurden Lobar-Fertigsäulen, B, C, LiChroprep Si 60 (Merck, Darmstadt) und eine Duramat-Druckpumpe (CfG, Heidelberg) verwendet. – Zur Dünnschichtelektrophorese wurde eine TLE-Doppelkammer (Desaga, Heidelberg) benutzt, die auf 1 °C temperiert wurde.

Laufmittel für die DC bzw. DE: A (Chloroform/Methanol, 95:5), B (Chloroform/Methanol, 200:1), C (Chloroform/Methanol, 200:3), D (Chloroform/Methanol, 97.5:2.5), E (Chloroform/Methanol, 8:2), F (0.25 M Lithiumchlorid), G (0.1 M Na-Boratpuffer, pH 9.0), H (0.1 M Na-Citratpuffer, pH 6.5).

(2,2-Diethoxyethyl)malonodinitril (**4**): Zu einer Suspension von 12.0 g Natriumhydrid (granuliert) in 150 ml absolut wasserfreiem DMSO*) werden innerhalb von 20 min 66.07 g (1 mol) Malonodinitril**) in 90 ml DMSO zugetropft. Die Suspension wird ca. 30 min bei 40 °C gerührt, mit 98.5 g (0.5 mol) Bromacetaldehyd-diethylacetal versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 4–5 h bei 80–90 °C gehalten. In die noch warme Lösung werden 150 ml Eiswasser gegeben. Man extrahiert den Rückstand dreimal mit je 200 ml Ether, dampft ab und destilliert i. Vak. 36.76 g (40.3%) farbloses Öl vom Sdp. 85–87 °C/0.2 Torr; $n_D^{23} = 1.4298$ (Lit.[13] 1.4303).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.22 (t, 2 Acetal-CH_3, J = 7.5 Hz), um 2.25 (dd, CH_2, J = 6.0 Hz), 3.65 (t, CHCN, J = 6.0 Hz), um 3.85 (m, 2 Acetal-CH_2, J = 7.5 Hz), 4.70 (t, CHO, J = 6.0 Hz). – ^{13}C-NMR ([D_6]DMSO): δ = 14.9 (2 CH_3), 18.5 (CHCN), 32.7 (CH_2), 62.0 (2 Acetal-CH_2), 99.6 (CHO), 114.2 (2 CN).

$C_9H_{18}N_2O_2$ (182.2) Ber. C 59.32 H 7.74 N 15.40 Gef. C 59.48 H 7.85 N 15.35

4,6-Diamino-5-(2,2-diethoxyethyl)-2-mercaptopyrimidin (**5a**): 30 ml einer auf Raumtemp. gehaltenen Natriumethylatlösung (760 mg, 30 mmol Na in 30 ml absol. Ethanol) werden in eine Lösung aus 5.0 g (28 mmol) **4** und 2.52 g (33 mmol) Thioharnstoff in 15 ml Ethanol eingetragen. Die Mischung wird 4 h unter Rückfluß gekocht, eingedampft mit 30 ml Wasser versetzt und 33 ml (33 mmol) 1 N HCl zugegeben, wobei farblose Kristalle ausfallen. Man filtriert und kristallisiert aus Methanol/Wasser (9:1). 5.95 g (82.6%) farblose Nadeln vom Schmp. 250 °C (Lit.[13] 220–221 °C***). – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.1.

UV (Methanol): λ_{max} = 247, 269, 304 nm (ε = 18900, 14400, 14000). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ = 1.13 (t, 2 Acetal-CH_3, J = 7 Hz), 2.53 (d, CH_2, J = 5 Hz), um 3.50 (m, 2 Acetal-CH_2, J = 7 Hz), 4.45 (t, CH, J = 5 Hz), 6.45 (breit, 2 NH_2), 11.00 (breit, Ring-NH). – ^{13}C-NMR ([D_6]DMSO): δ = 15.2 (2 Acetal-CH_3), 28.4 (CH_2), 62.4 (2 Acetal-CH_2), 81.3 (C-5), 101.8 (CH), 175.0 (C-2, C-4 und C-6).

$C_{10}H_{18}N_4O_2S$ (258.4) Ber. C 46.49 H 7.02 N 21.69 S 12.41
Gef. C 46.60 H 7.04 N 21.68 S 12.47

4,6-Diamino-5-(2,2-diethoxyethyl)-2-(methylthio)pyrimidin (**5b**): 5.0 g (19.4 mmol) **5a** in 19.4 ml (19.4 mmol) 1 N wäßr. NaOH werden bei Raumtemp. mit 2.0 ml (19.4 mmol) Dimethylsulfat geschüttelt, wobei **5b** kristallin ausfällt. Man filtriert und trocknet. 4.98 g (94.2%) farblose Kristalle vom Schmp. 150–151 °C. – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.35.

UV (Methanol): λ_{max} = 219, 258, 271 nm (ε = 34400, 9200, 9800). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ = 1.13 (t, 2 Acetal-CH_3, J = 7 Hz), 2.33 (s, SCH_3), 2.57 (d, CH_2, J = 5 Hz), um 3.50 (dq, 2 Acetal-CH_2, J = 7 Hz), 4.33 (t, CH, J = 5 Hz), 5.67 (breit, 2 NH_2). – ^{13}C-NMR ([D_6]DMSO):

*) Über CaH_2 dest. – **) Über P_4O_{10} dest. – ***) Mit 1/3 H_2O.

δ = 13.0 (SCH_3), 15.3 (2 Acetal-CH_3), 29.9 (CH_2), 62.4 (2 Acetal-CH_2), 86.8 (C-5), 102.5 (CH), 162.4 (C-4, C-6), 164.0 (C-2).

$C_{11}H_{20}N_4O_2S$ (272.4) Ber. C 48.51 H 7.40 N 20.57 S 11.77
Gef. C 48.82 H 7.70 N 20.70 S 11.84

4-Amino-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**6a**): 5.0 g (18.4 mmol) **5b** werden in 40 ml (80 mmol) 2 N HCl gelöst. Nach ca. 30 min beginnt sich **6a** abzuscheiden. Durch Zugabe von 40 ml 2 N wäßr. Ammoniak wird die Abscheidung vervollständigt. Man filtriert und kristallisiert aus Propanol/Wasser. 2.42 g (73.2%) farblose Kristalle vom Schmp. 255–256°C (Lit.[13] 257–259°C). – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.25.

UV (Methanol): λ_{max} = 232, 281 nm (ε = 26800, 13800). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ = 2.43 (s, SCH_3), 6.40 (m, 5-H), 6.67 (breit, NH_2), 6.83 (m, 6-H), 11.80 (NH). – ^{13}C-NMR ([D_6]DMSO): δ = 13.2 (SCH_3), 99.1 (C-5), 99.6 (C-9), 119.6 (C-6), 151.5 (C-8), 157.0 (C-4), 162.54 (C-2).

4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**6b**): 1.0 g **6a** werden in 50 ml einer Mischung aus Methanol/Wasser/konz. Ammoniak (1:1:1) suspendiert und mit 5 ml 15proz. Raney-Nickel in Wasser versetzt. Man kocht 2 h unter Rückfluß, filtriert und wäscht mit heißem Methanol. 0.61 g (82.5%) farblose Kristalle (Methanol) vom Schmp. 249–250°C. (Lit.[13] 252–254°C). – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.05.

UV (Methanol): λ_{max} = 271 nm (ε = 11300). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ = 6.58 (d, 5-H, *J* = 3.5 Hz), 6.95 (breit, NH_2), 7.12 (d, 6-H, *J* = 3.5 Hz), 8.15 (s, 2-H), 11.60 (breit, Ring-NH).

$C_6H_6N_4$ (134.1) Ber. C 53.72 H 4.51 N 41.76 Gef. C 53.37 H 4.52 N 41.63

4-Acetamido-N-acetyl-2-(methylthio)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin: 1.0 g (5.55 mmol) **6a** werden in 5 ml Acetanhydrid und 30 ml wasserfreiem Xylol 4 h unter Rückfluß gekocht. Man kühlt ab, wobei das Acetylierungsprodukt kristallin ausfällt. Man filtriert und kristallisiert aus Chloroform/Methanol (9:1). 1.35 g (92.0%) farblose Kristalle vom Schmp. 204°C. – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.60.

UV (Methanol): λ_{max} = 232, 289 nm. – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ = 1.80 (s, Acetyl), 2.12 (s, Acetamido), 2.50 (s, CH_3S), 6.50 (d, 5-H, *J* = 4.5 Hz), 7.25 (d, 6-H, *J* = 4.5 Hz), 11.40 (breit, NH). – ^{13}C-NMR ([D_6]DMSO): δ = 13.7 (SCH_3), 24.1 (Acetyl-CH_3), 25.8 (Acetyl-CH_3), 106.7 (C-5), 107.2 (C-9), 121.1 (C-6), 151.2 (C-8), 153.4 (C-4), 164.8 (C-2), 168.2 (Acetyl-CO), 169.3 (Acetyl-CO).

$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ (264.3) Ber. C 49.99 H 4.58 N 21.20 S 12.12
Gef. C 50.16 H 4.66 N 21.32 S 12.02

4-Acetamido-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**6c**): 1.0 g (3.80 mmol) der Diacetylverbindung werden, in 20 ml Methanol/Wasser (1:1) suspendiert, mit 10 ml konz. Ammoniaklösung versetzt. Man rührt ca. 30 min, filtriert, wäscht mit kaltem Wasser und kristallisiert aus Methanol. 0.76 g (90.4%) farblose Kristalle vom Schmp. 240°C. – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.36.

UV (Methanol): λ_{max} = 248, 312 (ε = 13400, 6400). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ = 2.20 (s, Acetyl-CH_3), 2.50 (s, SCH_3), 6.68 (d, 5-H, *J* = 4.5 Hz), 7.13 (d, 6-H, *J* = 4.5 Hz), 10.50 (breit, Acetamido-NH), 11.70 (breit, Ring-NH).

$C_9H_{10}N_4OS$ (222.3) Ber. C 48.63 H 4.53 N 25.21 S 14.12
Gef. C 48.44 H 4.51 N 25.38 S 14.73

Kondensation von **6e** *mit* **7**: In 2.85 g (5 mmol) 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-(4-nitrobenzoyl)-D-arabinofuranose[23] in 15 ml Dichlormethan wird so lange trockener Bromwasserstoff eingeleitet, bis keine 4-Nitrobenzoesäure mehr ausfällt. Die Säure wird abgesaugt und mit wenig kaltem Dichlormethan gewaschen. Beim Eindampfen der vereinigten Filtrate bleibt gelblich viskoses **7** zurück.

1.0 g (5.0 mmol) **6e** werden in 10 ml Benzol suspendiert und mit wenig Dimethoxyethan gerade in Lösung gebracht. Man versetzt mit 0.3 g (1.1 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und dem gleichen Vol. 50proz. wäßr. Natriumhydroxid und rührt 5 min mit dem Vibro-Mischer.

Der Halogenzucker **7** in 3 ml Benzol wird langsam unter Rühren (Vibro-Mischer) in die Emulsion getropft und das Durchmischen der Phasen 2 h fortgesetzt. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, filtriert und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der ölige Rückstand wird in wenig Chloroform/Methanol (200:1) gelöst und im gleichen Lösungsmittel an einer 70 × 5-cm-Säule (Kieselgel 60, Merck, 0.04–0.063 mm) chromatographiert. Die beiden Hauptzonen werden abgetrennt; aus der schneller wandernden Zone A werden nach dem Abdampfen 0.44 g (15%) **8**, aus der langsamer wandernden Zone B 2.12 g (70%) **9a** als farblose viskose Substanzen gewonnen.

4-Chlor-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-α-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**8**): Farblose Nadeln (Isopropylalkohol), Schmp. 78°C. – DC (Kieselgel, B): R_F = 0.25; UV (Methanol): λ_{max} 252, 275, 310 nm (ε = 20900, 6800, 6400). – ^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ = 2.56 (s, CH_3S), 3.67 (d, 5'-H_2, J = 5.0 Hz), 4.28 (t, 4'-H, J = 4.0 Hz), 4.5–4.7 (m, 3'-H, 3 Benzyl-CH_2), 4.83 (t, 2'-H, J = 4.0 Hz), 6.40 (d, 1'-H, J = 4.0 Hz), 6.63 (d, 5-H, J = 4.0 Hz), 7.1–7.3 (m, 15 aromat. H), 7.75 (d, 6-H, J = 4.0 Hz).

4-Chlor-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**9a**): Farblose Nadeln (Isopropylalkohol), Schmp. 78°C. – DC (Kieselgel, B): R_F = 0.20; UV (Methanol): λ_{max} 253, 276, 310 nm (ε = 22400, 6500, 6500). – ^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ = 2.56 (s, SCH_3), 3.75 (d, 5'-H_2, J = 5 Hz), 4.0–4.5 (m, 2'-, 3'-, 4'-H), 4.55–4.75 (3 Benzyl-CH_2), 6.53 (d, 5-H, J = 4.0 Hz), 6.73 (d, 1'-H, J = 6.0 Hz), 6.8–7.5 (m, 15 aromat. H), 7.65 (d, 6-H, J = 4.0 Hz).

$C_{33}H_{32}ClN_3O_4$ (602.2)	Ber.	C 65.82	H 5.36	N 6.98	S 5.33	Cl 5.88
8:	Gef.	C 65.95	H 5.38	N 6.98	S 5.32	Cl 5.81
9a:	Gef.	C 65.77	H 5.41	N 7.03	S 5.43	

4-Benzylamino-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**9b**): 5.0 g (8.3 mmol) der Chlorverbindung **9a** in 15 ml Benzylamin werden 4 h unter Rückflußkochen gerührt. Man läßt abkühlen, filtriert und dampft Benzylamin i. Hochvak. ab. Der gelbbraune viskose Rückstand wird aus Isopropylalkohol kristallisiert. 4.66 g (83.5%) farblose Nadeln vom Schmp. 99–100°C. – DC (Kieselgel, C): R_F = 0.4.

UV (Methanol): λ_{max} = 238, 287 nm (ε = 29400, 20000). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.53 (s, CH_3S), 3.70 (d, 5'-H, J = 4.5 Hz), 4.0–4.3 (m, 2'-, 3'-, 4'-H), 4.13, 4.53, 4.63 (3 Benzyl-CH_2), 4.80 (d, *N*-Benzyl-CH_2, J = 6 Hz), 5.27 (t, NH, J = 6 Hz), 6.20 (d, 5-H, J = 4.0 Hz), 6.75 (d, 1'-H, J = 5 Hz), um 7.20 (d, 6-H, J = 4.0 Hz), um 6.80–7.50 (m, 20 aromat. H).

$C_{40}H_{40}N_4O_4S$ (672.8)	Ber.	C 71.41	H 5.99	N 8.33	S 4.76	
	Gef.	C 71.42	H 6.15	N 8.26	S 4.85	

4-Benzylamino-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**9c**): 1.0 g (1.49 mmol) **9b** in 50 ml Isopropylalkohol/Benzol (1:1) werden mit 5 g Raney-Nickel-Suspension versetzt und bei starkem Rühren 6 h unter Rückfluß gekocht. Man filtriert das Raney-Nickel ab und wäscht mit heißem Isopropylalkohol. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft, der ölige Rückstand mit Chloroform aufgenommen und an Kieselgel (Lobar-Fertigsäule, B) chromatographiert. Der farblose sirupöse Inhaltsstoff der Hauptzone kristallisiert beim Stehenlassen durch. 0.78 g (83.7%) farblose Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Methanol zwischen 67 und 70°C schmelzen. – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.80.

UV (Methanol): λ_{max} = 277 nm (ε = 17800). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.68 (d, 5'-H, J = 4.5 Hz), 4.0–4.35 (m, 2'-, 3'-, 4'-H), 4.09, 4.48, 4.55 (3 Benzyl-CH_2), 4.80 (d, NH, J = 6.0 Hz), 6.41 (d, 5-

H, $J = 4.0$ Hz), 6.78 (d, 1'-H, $J = 4.5$ Hz), 6.80–7.50 (m, 20 aromat. H), 7.15 (d, 6-H, $J = 4.0$ Hz), 8.36 (s, 2-H).

$C_{39}H_{38}N_4O_4$ (626.8) Ber. C 74.74 H 6.11 N 8.94 Gef. C 74.64 H 6.20 N 9.02

4-Amino-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**9d**): 5.0 g (8.3 mmol) **9a** werden in 50 ml ethanolischem Ammoniak (bei 0 °C gesättigt) suspendiert und 24 h bei 135 °C im Autoklaven gehalten. Die gelbliche Reaktionslösung wird eingedampft, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und filtriert. Man engt das Filtrat bis auf ca. 10 ml ein und chromatographiert an Kieselgel (Lobar-Fertigsäule C, B), 3.84 g (79.3%) farbloses sirupöses **9d**. – DC (Kieselgel, D): $R_F = 0.45$.

UV (Methanol): $\lambda_{max} = 234$, 281 nm ($\varepsilon = 23900$, 14600). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.56$ (s, CH_3S), 3.75 (d, 5'-H, $J = 4.5$ Hz), 4.00–4.40 (m, 2'-, 3'-, 4'-H), 4.17, 4.58, 4.65 (s, 3 Benzyl-CH_2), 5.28 (s, breit, NH_2), 6.27 (d, 6-H, $J = 4.0$ Hz), 6.77 (d, 1'-H, $J = 4.5$ Hz), um 7.20 (d, 5-H, $J = 4.0$ Hz), 6.85–7.45 (m, 15 aromat. H).

$C_{33}H_{34}N_4O_4S$ (583.0) Ber. C 67.99 H 5.88 N 9.65 S 5.50
Gef. C 67.89 H 5.96 N 9.73 S 5.59

4-Amino-7-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**9e**): 1.0 g (1.71 mmol) der Methylthioverbindung **9d** werden in 100 ml Isopropylalkohol/Benzol (1:1) mit 5 g Raney-Nickel-Suspension versetzt und bei starkem Rühren 12 h unter Rückfluß gekocht. Man filtriert das Raney-Nickel ab, wäscht mit ca. 100 ml Isopropylalkohol und dampft die vereinigten Filtrate ein. Der Rückstand wird an Kieselgel (Lobar-Fertigsäule B, B) chromatographiert. 0.70 g (76.5%) farbloses sirupöses **9e**. – DC (Kieselgel, A): $R_F = 0.35$.

UV (Methanol): $\lambda_{max} = 269$ nm ($\varepsilon = 11900$). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.70$ (d, 5'-H, $J = 4.5$ Hz), 4.13, 4.55, 4.60 (s, 3 Benzyl-CH_2), 4.0–4.45 (m, 2'-, 3'-, 4'-H), 5.50 (s, 4-NH_2), 6.33 (d, 6-H, $J = 4.5$ Hz), 6.80 (d, 1'-H, $J = 4.0$ Hz), 6.85–7.37 (m, 15 aromat. H), 7.42 (d, 6-H, $J = 4.5$ Hz), 8.35 (s, 2-H).

$C_{32}H_{32}N_4O_4$ (536.6) Ber. C 71.62 H 6.01 N 10.44 Gef. C 71.87 H 6.11 N 10.46

4-Amino-7-(β-D-arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**3**): 1.0 g (1.9 mmol) **9e** wird in 100 ml Methanol 24 h unter Normaldruck bei Raumtemp. in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Man nimmt in 80 ml Wasser auf, absorbiert an einer 2.5 × 30.0-cm-Ionenaustauschersäule (Dowex 1 × 2, OH^-) und wäscht mit ca. 2 l Wasser, eluiert mit Methanol/Wasser (6:1), dampft das Elutionsmittel ab und kristallisiert aus Methanol durch Diffusion mit Ether um. 0.45 g (91.0%) farblose Kristalle vom Schmp. 126 °C. – DC (Kieselgel, E): $R_F = 0.18$.

UV (Methanol): $\lambda_{max} = 271$ nm ($\varepsilon = 11900$). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): $\delta = 3.53–3.85$ (m, 3'-, 5'-, 5'-H), 3.93–4.17 (2'-, 4'-H), 5.00 (m, 5'-OH), 5.41 (m, 2'-OH, 3'-OH), 6.43 (d, 1'-H, $J = 4.0$ Hz), 6.53 (d, 5-H, $J = 4.0$ Hz), 6.92 (NH_2), 7.30 (d, 6-H, $J = 4.0$ Hz), 8.07 (s, 2-H). – MS: $m/e = 266$ (14%, $M^{\oplus}$), 249 (2), 236 (4), 177 (19), 163 (60), 147 (12), 135 (37), 134 (100).

$C_{11}H_{14}N_4O_4$ (266.3) Ber. C 49.62 H 5.30 N 21.04 Gef. C 49.77 H 5.23 N 21.08

Literatur

[1] *F. M. Schabel jr.*, Chemotherapy **13**, 321 (1968).
[2] *E. De Clercq* und *P. F. Torrence*, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **5**, 187 (1978).
[3] *J. J. Furth* und *S. S. Cohen*, Cancer Res. **28**, 2061 (1968).
[4] *E. C. Moore* und *S. S. Cohen*, J. Biol. Chem. **242**, 2116 (1967).
[5] *R. J. Suhadolnik*, Nucleoside Antibiotics, Wiley-Interscience, New York 1970.
[6] *W. W. Lee, A. Benitez, L. Goodman* und *B. R. Baker*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 2648 (1960).

[7] *W. E. G. Müller, R. K. Zahn, K. Bittlingmaier* und *D. Falke,* Ann. N. Y. Acad. Sci. **284**, 34 (1977).
[8] *G. A. Le Page,* Can. J. Biochem. **48**, 75 (1970).
[9] *J. L. York* und *G. A. Le Page,* Can. J. Biochem. **44**, 331 (1966).
[10] *J. G. Gory* und *R. J. Suhadolnik,* Biochemistry **4**, 1729 (1965).
[11] *H. Rosemeyer* und *F. Seela,* Carbohydr. Res. **74**, 117 (1979).
[12] *M. J. Robins, Y. Fouron* und *W. H. Muhs,* Can. J. Chem. **55**, 1260 (1977).
[13] *J. Davoll,* J. Chem. Soc. **1960**, 131.
[14] *U. Lüpke* und *F. Seela,* Chem. Ber. **101**, 3432 (1979).
[15] *G. E. Hilbert* und *T. B. Johnson,* J. Am. Chem. Soc. **52**, 2001 und 4489 (1930).
[16] *E. Wittenburg,* Chem. Ber. **101**, 1095 (1968).
[17] *T. Kondo, T. Ohgi* und *T. Goto,* Agric. Biol. Chem. **41**, 1501 (1977).
[18] *R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins* und *L. B. Townsend,* J. Heterocycl. Chem. **7**, 799 (1970).
[19] *F. Seela* und *D. Winkeler,* Angew. Chem. **91**, 570 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 536 (1979).
[20] *E. V. Dehmlow,* Angew. Chem. **86**, 187 (1974), **89**, 521 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 170 (1974), **16**, 493 (1977); *C. M. Starks* und *C. Liotta,* Phase Transfer Catalysis, Academic Press, New York 1978; *W. P. Weber* und *G. W. Gokel,* Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis, Springer-Verlag, New York 1978.
[21] *F. Seela* und *D. Winkeler,* (unveröffentlichte Ergebnisse).
[22] *C. A. Dekker,* J. Am. Chem. Soc. **87**, 4027 (1965).
[23] *R. Barker* und *H. G. Fletcher jr.,* J. Org. Chem. **26**, 4605 (1961).

[327/79]