

Synthese des α -Anomeren von *ara*-7-Desazaguanosin durch Phasentransferglycosylierung – Steuerung des Anomerenverhältnisses durch das quartäre Ammoniumsalz

Frank Seela* und Heinz-Dieter Winkeler

Universität Paderborn, Fachbereich Naturwissenschaften II (Organische Chemie),
Warburger Straße 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 18. März 1982

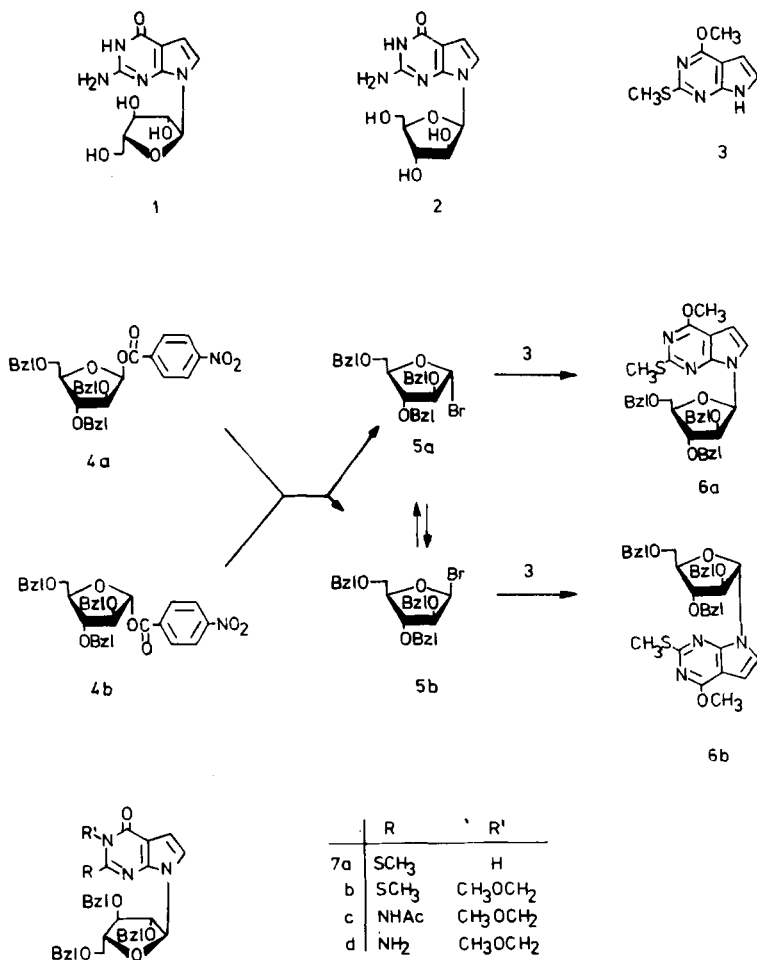
2-Amino-7-(α -D-arabinofuranosyl)-3,7-dihydro-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**1**), das α -Anomer von *ara*-7-Desazaguanosin (**2**), wurde durch Phasentransferglycosylierung von 4-Methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**3**) mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-bromarabinofuranose (**5a/5b**) dargestellt. Eine Anomerensteuerung kann über die Äquilibrierung der α -Halogenose **5a** zur β -Verbindung **5b** durch das quartäre Ammoniumsalz erreicht werden. Das reaktivere **5b** führt dann in einem S_N2 -Mechanismus bevorzugt zum α -Nucleosid **6b**. Säurehydrolyse führt zur Ether-spaltung bei **6b** unter Bildung von **7a**; anschließende Methoxymethylierung gibt **7b**. Nucleophile Substitution des Methylthioestes in einer Natriumhydrid/Acetamid schmelze führt zu **7c**, das zu **7d** deacetyliert wird. Simultane Abspaltung der Methoxymethylgruppe und der Benzylreste mit Bortrichlorid bei -78°C führt zum kristallinen α -Nucleosid **1**.

Synthesis of the α -Anomer of *ara*-7-Deazaguanosine via Phase-Transfer Glycosylation – Control of Anomer Formation by the Quaternary Ammonium Salt

2-Amino-7-(α -D-arabinofuranosyl)-3,7-dihydro-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (**1**), the α -anomer of *ara*-7-deazaguanosine (**2**), has been prepared *via* phase-transfer glycosylation of 4-methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**3**) with 2,3,5-tri-*O*-benzyl-1-bromoarabinofuranose (**5a/5b**). The anomeric control can be achieved by equilibration of the α -halogenose **5a** to its β -anomer **5b** in the presence of a quaternary ammonium salt. The more reactive **5b** results in a preferred α -nucleoside formation of **6b** by a S_N2 -type displacement reaction. Treatment with acid causes ether cleavage of **6b** under formation of **7a**, subsequent methoxymethylation yields **7b**. The methylthio group of **7b** was displaced by an acetamido residue by nucleophilic substitution in a molten acetamide/sodium hydride mixture giving **7c**. After deacetylation simultaneous removal of the methoxymethyl and benzyl residues took place by treatment of **7d** with boron trichloride at -78°C yielding the crystalline α -nucleoside **1**.

Ogleich Nucleoside mit α -Konfiguration am Anomerenzentrum nicht als Bestandteile von Nucleinsäuren gefunden werden, haben sie als Monomere Aufmerksamkeit erlangt, da sie Antimetabolitwirkungen besitzen¹⁻³. So ist 5-Formyl- α -uridin ein wirksamer nicht-kompetitiver Inhibitor der DNA-abhängigen RNA-Polymerase, der außerdem die Affinitätsmarkierung des Enzyms gestattet⁴. Unter den Guanosin-Derivaten mit α -Konfiguration fällt bezüglich der biologischen Wirkung 2'-Desoxy- α -6-thioguanosin auf, das deutliche Aktivität gegen experimentelle Tumoren zeigt^{5,6}.

Wir haben unlängst das 7-Desazaderivat von *ara*-Guanosin (**2**), einem neuen β -D-Arabinonucleosid, dargestellt⁷⁾. Da von α -D-Arabinonucleosiden, deren Aglycon wie bei den β -D-Ribofuranosylnucleosiden *trans*-ständig zur 2'-Hydroxylgruppe steht, bekannt ist, daß sie Antimetabolitwirkungen besitzen, haben wir die Synthese des α -Nucleosids **1** in Angriff genommen. Das β -Nucleosid **2** konnte aus dem Pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-Aglycon **3** und der D-Arabinofuranosylhalogenose **5a/b** durch Phasentransferglycosylierung dargestellt werden. Wir untersuchten nun, ob durch Änderung der Reaktionsbedingungen die Phasentransferglycosylierung so zu lenken ist, daß statt des sonst begünstigten β -Anomeren **6a** bevorzugt das α -Anomer **6b** entsteht. Eine Steuerung des Anomerenverhältnisses sollte durch den Phasentransferkatalysator möglich sein, denn wir hatten schon früher beobachtet, daß der Katalysator Einfluß auf die Anomerenverteilung nehmen kann⁸⁾.



Steuerung des Anomerenverhältnisses von 6a/6b durch den Phasentransferkatalysator

Bei der Phasentransferglycosylierung des Aglycons **3**⁹⁾ mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-brom-D-arabinofuranose (**5a/b**) im Zweiphasen-System Dichlormethan/Natronlauge in Gegenwart von Benzyltriethylammonium-chlorid als Katalysator entstehen die Anomeren **6a** und **6b**. Bei einem Katalysatorverhältnis von 0.2 mol/mol Aglycon **3** und unter Verwendung von 50proz. Natronlauge bilden sich die Anomeren **6a/b** bei fast quantitativer Ausbeute im Verhältnis von 5:1⁸⁾. Dieses Anomerenverhältnis läßt sich beim Absenken der NaOH-Konzentration von 50% auf 10% auf 1.5:1, also zugunsten des α -Anomeren **6b** verschieben, jedoch fällt dabei auch die Gesamtausbeute an **6a/b** auf 43% ab, und es bleibt zu über 50% der Chromophor **3** zurück. Die Ausbeuteverminderung erfolgt hier im wesentlichen zuungunsten des β -Anomeren **6a**, während der α -Anomerenanteil weitgehend konstant bleibt. Durch die Verminderung der NaOH-Konzentration ist also die α -Anomerenausbeute nicht zu steigern.

Bei früheren Untersuchungen war uns aufgefallen, daß auch der Katalysator Einfluß auf die Anomerenverteilung ausübt. Bei der Glycosylierung von 4-Chlor-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin mit der Halogenose **5a/5b** konnten wir das Anomerenverhältnis (β : α) allein dadurch von 4.7:1 auf 1.5:1 verschieben, daß wir statt Benzyltriethylammonium-chlorid Tetrabutylammonium-hydrogensulfat als Phasentransferkatalysator verwendeten. Wir haben deshalb bei der Glycosylierung von **3** Tetrabutylammonium-hydrogensulfat als Katalysator benutzt und darüberhinaus das Katalysator:3-Verhältnis von 0.2 auf 1.0 schrittweise erhöht. Alle anderen Parameter wurden bei der Reaktion konstant gehalten. Da die Reaktion in Dichlormethan als organischer Phase bei höheren Katalysatormengen unübersichtlich verlief und ein Nebenprodukt entstand¹⁰⁾, das auf einer Reaktion mit dem Dichlormethan beruht, wählten wir Benzol/1,2-Dimethoxyethan als organische Phase. Wie Tabelle 1 zeigt, liegen die mit dem Dünnschichtscanner ermittelten Ausbeuten stets über 90%.

Tab. 1. Edukt- und Produktverteilung bei der Phasentransferglycosylierung von **3** (1.0 g, 5.1 mmol) mit der Halogenose **5a/b** (3.0 g, 7.3 mmol) in 15 ml Benzol/Dimethoxyethan (3:1) und 15 ml 50proz. Natronlauge in Gegenwart von Tetrabutylammonium-hydrogensulfat. Die Reaktion wurde bei 25°C durchgeführt; die Durchmischung der Phasen erfolgte innerhalb von 15 min mit dem Vibromischer. Die Gesamtausbeute an Glycosylierungsprodukt wurde durch Auswägen bestimmt und war nahezu quantitativ. Durch Chromatographie von Aliquoten der Reaktionsansätze an einer Kieselgeldünnschichtplatte im Laufmittel Chloroform wurden **3**, **6b** und **6a** getrennt und deren Mengen quantitativ mit dem Dünnschichtscanner bei 282 nm bestimmt.

	Molverhältnis (Tetrabutylammonium-hydrogensulfat/ Chromophor 3)				
	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
Chromophor 3	5	2	2	2	3
β -Anomer 6a	63	62	57	53	37
α -Anomer 6b	32	36	41	45	60
Anomerenverhältnis (α : β)	0.50	0.58	0.72	0.85	1.6

Auffällig ist, daß bei gleichbleibend hohen Ausbeuten sich das Anomerenverhältnis in Abhängigkeit von der Katalysatormenge verschiebt. Beim Katalysator:3-Verhältnis von 0.2:1, also starkem Katalysatorunterschub, dominiert das β -Anomer **6a**, während

hohe Katalysatormengen zur bevorzugten Bildung des α -Anomeren **6b** führen. Diese Befunde finden eine Erklärung, wenn man sich den Reaktionsweg der Halogenose **5a/5b** näher ansieht.

Die Umsetzung des Anomerengemisches **4a/4b**, aber auch die Umsetzung der reinen Anomeren **4a** oder **4b** zu den Halogenosen **5a/5b** führt stets zum α -Anomeren **5a**, das mit über 90% überwiegt⁽¹¹⁾. Das Anomerenverhältnis der beiden Halogenosen **5a:5b** entspricht somit der Stabilität der beiden Formen und die Reaktion ist damit thermodynamisch kontrolliert.

Stabilisiert wird das α -Anomer **5a** einerseits durch den anomeren Effekt und zum anderen durch die Raumerfüllung des *trans*-ständigen 2-Benzoyloxyrestes. Bei den Ribofuranosylhalogenosen wirkt der Anomereffekt zwar in die gleiche Richtung, die Benzoyloxygruppe begünstigt jedoch die β -Halogenose⁽¹²⁾.

Wie Tabelle 1 zeigt, erhöht sich der Anteil des α -Anomeren **6b** stetig mit steigender Katalysatormenge. Auch zeigt sich, daß bei der Verwendung von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat im zweiphasigen System Benzol-Dimethoxyethan/50proz. Natronlauge anstelle des *N*-Benzyltriethylammoniumchlorids der α -Anomerenanteil selbst bei niedriger Katalysatorkonzentration schon recht hoch ist. Eine Erklärung für die bevorzugte Bildung des α -Anomeren **6b** aus der Halogenose **5a** kann darin gefunden werden, daß die anfangs fast reine α -Halogenose durch den Katalysator während der Reaktion äquilibriert wird.

Eine Äquilibrierung von **5a** zu einem **5a/5b**-Gemisch in Gegenwart von quartären Ammoniumsalzen in Dichlormethan hatten schon *Glaudemans* und *Fletcher* beobachtet⁽¹¹⁾. Bei Pyranosylhalogenosen mit Acetyl-Schutzgruppen⁽¹³⁾ bzw. Benzyl-Schutzgruppen⁽¹⁴⁾ wurde von *Lemieux* und Mitarbeitern ebenfalls eine Anomerisierung in Gegenwart von quartären Ammoniumsalzen gefunden.

Voraussetzung für die Äquilibrierung ist vermutlich die Bildung eines Ionenpaares⁽¹⁴⁾, das die Energieschwelle der Anomerenumwandlung absenkt. Da für die nucleophile Substitution der Halogenosen **5a/5b** gezeigt wurde, daß diese weitgehend nach einem S_N2 -Mechanismus erfolgt⁽¹¹⁾, ist die bevorzugte Bildung des β -Nucleosids bei geringer Katalysatormenge nicht überraschend. Steigt die Katalysatormenge jedoch an, so kann das thermodynamisch weniger begünstigte β -Anomer **5b** ständig aus dem α -Anomer **5a** für die Folgereaktionen bereitgestellt werden.

Erfolgt nun die Äquilibrierung der Halogenosen schneller als die nucleophile Substitution von **5a** durch das Anion von **3**, so bestimmen die Reaktivitäten von **5a** bzw. **5b** die Anomerenausbeuten. Aufgrund der erhöhten Reaktivität von **5b** gegenüber **5a**, bedingt durch den anomeren Effekt, wird ersteres dem Gleichgewicht fortwährend entzogen, indem sich das α -Nucleosid **6b** bildet.

Dieses Prinzip, also die Ausnutzung der Reaktionsgeschwindigkeitsdifferenzen anomerer Halogenosen wurde bei nicht-phasentransferkatalysierten Reaktionen bereits von *Paulsen*^(15,16) bei der Synthese von α -Glycosiden in der *gluco*- und *galacto*-Reihe erfolgreich angewandt.

Bei der Phasentransferkatalyse wird das Reaktionsgeschehen dadurch kompliziert, daß für die Bereitstellung des Anions von **3** ebenfalls das quartäre Ammoniumsalz notwendig ist, denn in dessen Abwesenheit erfolgt kaum Glycosylierung. Dieser Prozeß erfordert den Transfer von Teilchen durch die Phasengrenzflächen^(17,18), z. B. beim Um-

Tab. 2. ^{13}C -NMR-Verschiebungen von anomeren (Arabinofuranosyl)pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleosiden in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7a	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	SCH_3 CH_3	CO	CH_2OCH_3	CH_2	Benzyl aromat. C
7a (α)	155.3	158.5	105.2	102.5	120.7	147.2	87.9	82.5	82.0	85.9	69.8	12.8			71.3–72.4	137.3, 137.7, 138.1, 127.4, 127.5, 128.0
β -Anomer von 7a	155.0	158.6	104.9	101.8	121.4	147.6	82.0	79.3	80.8	82.0	69.2	12.8			71.3–72.3	137.2, 137.9, 138.0, 127.5–128.6
7b (α)	157.6	158.3	103.5	103.0	121.5	145.8	87.9	82.6	82.1	85.9	69.6	14.5		56.2	73.4	137.4, 137.9, 138.3, 127.9, 127.6, 128.3
β -Anomer von 7b	157.2	158.2	102.9	102.4	122.1	145.7	82.1	79.3	80.6	82.1	69.2	14.6		56.2	73.2	137.2, 137.9, 138.1, 127.6, 128.2
7c (α)	145.2	158.0	105.1	103.5	121.8	144.9	87.1	82.4	82.2	86.3	69.8	22.8	170.3	56.2	72.9	137.4, 137.8, 138.2, 126.4, 127.5, 127.6
β -Anomer von 7c	145.3	158.3	103.3	104.7	124.6	144.7	82.1	79.4	81.3	82.1	69.6	23.0	170.3	56.3	72.3	137.3, 137.9, 138.1, 127.6–128.2
7d (α)	153.2	158.1	98.9	103.1	117.7	149.0	86.2	82.3	81.7	86.2	69.6			55.7	72.3	137.2, 137.6, 137.9, 127.6–128.1
β -Anomer von 7d	153.0	158.3	98.6	103.5	121.4	149.1	81.8	79.5	81.3	81.8	70.2			55.6	72.3	137.4, 138.0, 138.2, 127.5–128.2
1 (α)	153.0	158.8	100.2	102.5	117.8	151.4	87.2	80.3	76.0	84.4	62.0					
2 (β)	152.7	158.8	99.6	100.9	119.9	150.7	83.2	76.0	76.0	83.8	61.5					

salzen des Katalysators, und ist damit stark von der Größe der Grenzfläche bzw. der Durchmischung der Phasen abhängig.

Die Umwandlung des α -Anomeren **6b** zum α -Nucleosid **1**

Zur Darstellung des α -Nucleosids **1** wurde die Methoxygruppe von **6b** durch Rückflußkochen in einer Mischung von Salzsäure/Dioxan abgespalten. Nach Chromatographie erhielten wir in 79proz. Ausbeute **7a**. Das ^{13}C -NMR-Spektrum (Tabelle 2) der Verbindung zeigt durch Tieffeldverschiebung des C-1'-Signals um ca. 6 ppm im Vergleich zum β -Anomeren α -Konfiguration an.

Für die Umwandlung des 2-Methylthioestes in eine Aminogruppe durch nucleophile Substitution wird **7a** zuerst an N-3 geschützt, um eine Anionisierung und damit die Desaktivierung des Chromophors zu verhindern. Wir haben deshalb **7a** mit (Chlormethyl)methylether zu **7b** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung und Überprüfung der Anomerenreinheit im ^{13}C -NMR-Spektrum (Tabelle 2) wurde der Methylthioest in einer Natriumhydrid/Acetamid schmelze ausgetauscht, wobei **7c** entstand.

Bis zur Verbindung **7b** beobachteten wir, daß die α -Anomeren bei der chromatographischen Trennung immer schneller als die β -Anomeren wandern. Bei **7c** kehrt sich das Laufverhalten erstmals um. Eine Anomerisierung auf dieser Stufe kann ausgeschlossen werden, da das C-1'-Signal von **7c** eindeutig α -Konfiguration anzeigt (Tabelle 2).

Zur Abspaltung der Acetylenschutzgruppe wird **7c** in methanolischem Ammoniak aufbewahrt und **7d** nach Chromatographie analysenrein gewonnen. Bei **7d** sieht man im ^1H -NMR-Spektrum für die OCH_2N -Gruppe eine Signalaufspaltung der diastereotopen Methylenprotonen zum AB-Quartett.

Die simultane Abspaltung der Benzylschutzgruppen und des Methoxymethylrestes bei **7c** nahmen wir nach der bewährten Methode¹⁹⁾ mit Bortrichlorid in Dichlormethan bei -78°C vor. Nach Chromatographie des Reaktionsproduktes an einer kurzen Kieselgelsäule erhielten wir aus wenig Methanol das kristalline α -Nucleosid **1**. Es besitzt sowohl im neutralen als auch im sauren und alkalischen Medium ähnliche UV-Daten wie das β -Anomer **2**. Im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform/2-Propanol, 7:3) wandert **1a** wenig schneller als das β -Anomer **2**. Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Tabelle 2) ist das Signal von C-1' (wie bei den Vorstufen im Vergleich zum β -Anomer **2**) tieffeldverschoben, während im ^1H -NMR-Spektrum (Tabelle 3) das 1'-H-Signal des α -Anomeren **1** weniger entschirmt als das des β -Anomeren ist.

Tab. 3. ^1H -NMR-Verschiebungen (δ -Werte) von β -*ara*-7-Desazaguanosin (**1**) und seinem α -Anomer **2** in D_2O (HOD bei $\delta = 4.8$); Kopplungskonstanten $J[\text{Hz}]$ und Signalmultiplizitäten in Klammern

	6-H	5-H	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H
α - <i>ara</i> -7-Desazaguanosin (1)	7.15 (d, 4)	6.60 (d, 4)	6.00 (d, 6.5)	4.30 (m)	4.30 (m)	4.30 (m)	3.83 (m)
β - <i>ara</i> -7-Desazaguanosin (2)	7.04 (d, 4)	6.50 (d, 4)	6.30 (d, 6)	4.48 (t, 6)	3.90 (m)	4.30 (t, 6)	3.90 (m)

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Förderung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker-HX-60- und -WP-250-Spektrometer; δ -Werte relativ zu Tetramethylsilan (TMS). – Massenspektren: Varian MAT 311 A. – UV-Spektren: Shimadzu-UV-210 A- und Kontron-Uvicon-810-Spektrometer. – Schmelzpunkte: Berl-Block (Wagner und Munz, München), nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. – Quantitative DC-Auswertung: High-Speed-TLC-Scanner CS-920 der Fa. Shimadzu.

Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Kieselgelplatten (SIL G-25 UV₂₅₄) (Macherey-Nagel & Co, Düren), zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (230–400 mesh ASTM, Merck, Darmstadt) verwendet. Die Säulen waren mit einem Uvicord-S-Photometer und einem Ultra-Rac-Fraktionensammler (LKB-Instruments, Bromma, Schweden) verbunden.

Phasentransferglycosylierung von 4-Methoxy-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3) mit 2,3,5-Tri-O-benzyl-1-brom-D-arabinofuranose (5a/b): In eine Lösung von 3.5 g (7.3 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzyl-1-O-(4-nitrobenzoyl)-D-arabinofuranose²⁰⁾ (4a/b) in 20 ml Dichlormethan wird so lange trockener Bromwasserstoff geleitet, bis keine *p*-Nitrobenzoesäure mehr ausfällt. Man saugt ab und wäscht mit wenig kaltem Dichlormethan. Beim Eindampfen der vereinigten Filtrate bleibt viskoses 5a/b zurück.

1.0 g (5.1 mmol) 3⁹⁾ wird in 15 ml Benzol/Dimethoxyethan (3:1) mit 1.74 g (5.1 mmol) Tetra-butylammonium-hydrogensulfat und 15 ml 50proz. wässriger Natronlauge 30 min stark gerührt (Vibromischer). Der Halogenzucker 5a/b wird in wenig Benzol aufgenommen, schnell unter kräftigem Vibromischen zur obigen Suspension getropft und das Durchmischen der Phasen weitere 15 min fortgesetzt. Man trennt die organische Phase ab, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und engt ein. Der ölige Rückstand wird an einer Säule (40 × 4 cm, Kieselgel 60, Merck) mit Chloroform chromatographiert. Aus der schneller wandernden Hauptzone werden 1.75 g (57%) des α -Anomeren 6b und aus der langsamer wandernden Nebenzone 1.07 g (35%) des β -Anomeren 6a isoliert.

4-Methoxy-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (6b): Farblose Kristalle aus Methanol vom Schmp. 62–63 °C. – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.47 (d, 1'-H, J = 2.5 Hz) [Lit.⁹⁾]; δ = 6.47 (d, 1'-H, J = 3.0 Hz).

4-Methoxy-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-arabinofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (6a): Farblose, viskose Substanz. – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.73 (d, H-1', J = 5 Hz) [Lit.⁹⁾]; δ = 6.73 (d, H-1', J = 4.5 Hz).

3,7-Dihydro-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (7a): 1.00 g (1.67 mmol) 6b in 50 ml Dioxan werden mit 18 ml 0.5 N Salzsäure und 20 mg 4,4'-Thiobis(2-*tert*-butyl-5-methylphenol) versetzt und 16 h unter Rückfluß gekocht. Man engt bis auf ca. 20 ml ein, verdünnt mit der dreifachen Menge Chloroform und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der ölige Rückstand wird an einer Säule (30 × 3 cm, Kieselgel, Chloroform/Methanol 99:1) chromatographiert. Aus der Hauptzone isoliert man 0.77 g (79%) schwach gelbes, sirupöses 7a. – DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol 97.5:2.5): R_F = 0.3. – UV (Methanol): λ_{max} = 268, 286 nm (ϵ = 12000, 11600). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 2.47 (s, CH_3S), 3.67 (d, 5'- CH_2 , J = 5.0 Hz), 4.28 (m, 4'-H), um 4.50 (m, 2'- und 3'-H), 4.57 (s, 3 Benzyl- CH_2), 6.37 (d, 1'-H,

$J = 3.0$ Hz), 6.70 (d, 5-H, $J = 3$ Hz), 7.00 (d, 6-H, $J = 3$ Hz) um 7.30 (m, 15 arom. H), 10.5 (breit, Ring-NH).

$C_{33}H_{33}N_3O_5S$ (583.7) Ber. C 67.90 H 5.70 N 7.20 S 5.49
Gef. C 67.77 H 5.72 N 7.25 S 5.60

3,7-Dihydro-3-methoxymethyl-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**7b**): 1.00 g (1.71 mmol) **7a** in 50 ml 1,2-Dimethoxyethan werden bei 0°C mit 0.7 g (23 mmol) 20proz. NaH in Paraffin versetzt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Man setzt dann 1.6 ml (23 mmol) 90proz. (Chlormethyl)methylether zu, rührt eine weitere Stunde und filtriert ab. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an einer Säule (30 $\times$ 3 cm, Kieselgel, Chloroform/Methanol 99:1) chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man 0.71 g (66%) schwach gelbes, zähflüssiges **7b**. – DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol 97.5:2.5): $R_F = 0.4$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 270, 301$ nm ($\epsilon = 7000, 8100$). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.47$ (s, CH_3S), 3.46 (s, CH_3O), 3.63 (m, 5'- CH_2), 4.23 (m, 4'-H), um 4.55 (m, 2'- und 3'-H), um 4.5 (s, 3-Benzyl- CH_2), 5.60 (s, OCH_2N), 6.30 (d, 1'-H, $J = 3$ Hz), 6.63 (d, 5-H, $J = 3$ Hz), 6.97 (d, 6-H, $J = 3$ Hz), um 7.23 (15 arom. H).

$C_{35}H_{37}N_3O_6S$ (627.8) Ber. C 66.97 H 5.94 N 6.69 S 5.11
Gef. C 67.14 H 6.04 N 6.55 S 5.13

2-Acetamido-3,7-dihydro-3-methoxymethyl-7-(2,3,5-tri-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**7c**): 5.0 g (85 mmol) frisch sublimiertes Acetamid und 480 mg (16 mmol) 20proz. NaH in Paraffin werden unter Stickstoff und unter Rühren zu einer klaren Schmelze erhitzt (110°C). Man läßt abkühlen und versetzt mit 1.0 g (1.6 mmol) **7b**. Nachdem man weitere 30 min unter Stickstoff bei 110°C gerührt hat, läßt man abkühlen, neutralisiert mit Essigsäure, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Benzol. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der viskose Rückstand wird an einer Säule (30 $\times$ 3 cm, Kieselgel, Chloroform/Methanol 99:1) chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man 0.77 g (76%) farbloses, zähflüssiges **7c**. – DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol 95:5): $R_F = 0.4$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 265, 295$ nm ($\epsilon = 7800, 8400$). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.36$ (s, CH_3CO), 3.37 (CH_3O), 3.63 (m, 5'- CH_2), um 4.33 (m, 2', 3' und 4'-H), um 4.55 (s, 3-Benzyl- CH_2), 5.50 (s, NCH_2), 6.30 (d, 1'-H, $J = 3$ Hz), 6.63 (d, 5-H, $J = 3$ Hz), 7.10 (d, 6-H, $J = 3$ Hz), um 7.2 (m, 15 arom. H), 8.53 (s, NH).

$C_{36}H_{38}N_4O_7$ (638.7) Ber. C 67.70 H 6.00 N 8.77 Gef. C 67.91 H 6.12 N 8.65

4-Amino-3,7-dihydro-3-methoxymethyl-7-(2,3,5-tri-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**7d**): 1.0 g (1.6 mmol) **7c** werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 5 ml konz. Ammoniak versetzt. Man rührt 12 h bei Raumtemp. und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach Chromatographie des Rückstandes an einer Säule (30 $\times$ 3 cm, Kieselgel, Chloroform/Methanol 99:1) erhält man 0.90 g (96%) farbloses, viskoses **7d**. – DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol 95:5): $R_F = 0.40$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 262, 289$ nm ($\epsilon = 12500, 7100$). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.40$ (s, OCH_3), 3.64 (m, 5'- CH_2), 2.36 (m, 4'-H), 4.50 (m, 2'- und 3'-H), um 4.6 (3-Benzyl- CH_2), 5.21 (s, NH_2), 5.47 und 5.58 [q (AB), NCH_2 , $J = 11$ Hz], 6.24 (d, 1'-H, $J = 3$ Hz), 6.56 (5-H, $J = 3$ Hz), 6.86 (d, 6-H, $J = 3$ Hz), um 7.30 (m, 15 arom. H).

$C_{34}H_{36}N_4O_6$ (596.7) Ber. C 68.44 H 6.08 N 9.39 Gef. C 69.02 H 6.56 N 9.08

2-Amino-7-(α -D-arabinofuranosyl)-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**1**): 300 mg (50 mmol) **7c** in 20 ml Dichlormethan werden bei -78°C mit 10 ml (10 mmol) einer Lösung von 1 M Bortrichlorid in Dichlormethan, die ebenfalls auf -78°C (Aceton/ CO_2) abgekühlt worden ist, versetzt und 4 h bei gleicher Temp. gehalten. Nach Zugabe von 30 ml Methanol/Dichlormethan (1:1) läßt man auf Raumtemp. erwärmen, dampft ab, nimmt erneut in Methanol auf und

neutralisiert vorsichtig mit 1 N wässriger Natronlauge. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat erneut eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Methanol gelöst, die Lösung mit Kieselgel versetzt und erneut eingedampft. Das mit Reaktionsprodukt beladene Kieselgel wird mit Chloroform aufgeschlämmt und auf den Kopf einer 30 × 2.5-cm-Säule aufgetragen. Elution mit Chloroform/Methanol (9:1) führt zu einer Hauptzone, deren Inhaltsstoff nach Abdampfen aus wenig Wasser kristallisiert. 0.94 mg (67%) farblose Nadeln vom Schmp. 225 °C (Zers.). – DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol 8:2): $R_F = 0.2$ – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 218, 259, 285 \text{ nm}$ (sh) ($\epsilon = 19700, 12600, 7800$). – MS (70 eV): $m/e = 282 \text{ (M}^{\oplus}\text{)}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ (282.3) Ber. C 46.81 H 5.00 N 19.85 Gef. C 46.94 H 4.91 N 19.96

- ¹⁾ C. W. Smith, R. W. Sidwell, R. K. Robins und R. L. Tolman, J. Med. Chem. **15**, 883 (1972).
- ²⁾ L. L. Bennett, J. A. Montgomery, R. W. Brockman und Y. F. Shealy, Adv. Enzyme Regul. **16**, 225 (1978).
- ³⁾ L. L. Bennett, W. M. Shannon, P. W. Allan und G. Arnett, Ann. N. Y. Acad. Sci. **255**, 342 (1975).
- ⁴⁾ V. W. Armstrong, H. Sternbach und F. Eckstein, Biochemistry **15**, 2086 (1976).
- ⁵⁾ Y. Nakai und G. A. LePage, Cancer Res. **32**, 2445 (1972).
- ⁶⁾ E. M. Acton, R. N. Goerner, H. S. Uh, K. J. Ryan, D. W. Henry, C. E. Cass und G. A. LePage, J. Med. Chem. **22**, 518 (1979).
- ⁷⁾ F. Seela und H.-D. Winkeler, J. Org. Chem. **47**, 226 (1982).
- ⁸⁾ F. Seela und H.-D. Winkeler, Nucl. Acids. Res., Spec. Publ. **9**, s107 (1981).
- ⁹⁾ U. Lüpke und F. Seela, Chem. Ber. **112**, 3432 (1979).
- ¹⁰⁾ F. Seela und S. Menkhoff, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1405.
- ¹¹⁾ C. P. J. Glaudemans und H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **36**, 3598 (1971).
- ¹²⁾ F. Seela, D. Hasselmann und H.-D. Winkeler, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 499.
- ¹³⁾ R. U. Lemieux und Jun-Ichi Hayami, Can. J. Chem. **43**, 2162 (1965).
- ¹⁴⁾ R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick und K. James, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4056 (1975).
- ¹⁵⁾ H. Paulsen und C. Kolar, Chem. Ber. **114**, 306 (1981).
- ¹⁶⁾ H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 155 (1982).
- ¹⁷⁾ E. V. Dehmlow und S. S. Dehmlow, Phase Transfer Catalysis (Monographs in Modern Chemistry, H. F. Ebel, Hrsg.), Verlag Chemie, Weinheim 1980.
- ¹⁸⁾ W. P. Weber und G. W. Gokel, Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis, Springer Verlag, Berlin – Heidelberg 1977; C. M. Starks und C. Liotta, Phase Transfer Catalysis, Academic Press, New York 1978.
- ¹⁹⁾ F. Seela und S. Menkhoff, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 813.
- ²⁰⁾ R. Barker und H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **26**, 4605 (1961).

[50/82]