

## 2'-Desoxytubercidin – Synthese eines 2'-Desoxyadenosin-Isosteren durch Phasentransferglycosylierung

Frank Seela\* und Andreas Kehne

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

Eingegangen am 4. Januar 1983

2'-Desoxytubercidin (**1**), ein Isoster des 2'-Desoxyadenosins (**2**), wurde durch Phasentransferglycosylierung des Chromophors **3a** mit der toluoylgeschützten Halogenose **6** unter Umgehung natürlicher Vorstufen dargestellt. Bei der Glycosylierung entsteht nur das  $\beta$ -Anomer. Nach alkalischer Hydrolyse der Schutzgruppen von **5a** wird 2'-Desoxy-2-(methylthio)tubercidin (**5b**) erhalten, das nach Entschwefeln mit Raney-Nickel die Titelverbindung **1** ergibt. Die Glycosylierungsposition N-7 konnte mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -NMR-Fernkopplung zwischen C-6 und 1'-H festgelegt werden.

### 2'-Deoxytubercidin – Synthesis of a 2'-Deoxyadenosine Isoster by Phase-Transfer Glycosylation

2'-Deoxytubercidin (**1**), an isoster of 2'-deoxyadenosine (**2**), has been synthesized omitting naturally occurring synthons *via* phase-transfer glycosylation of the chromophore **3a** with the toluoyl-protected halogenose **6**. The glycosylation reaction produces the  $\beta$ -anomer exclusively. Alkaline hydrolysis of the protecting groups of **5a** yields 2'-deoxy-2-(methylthio)tubercidin (**5b**). Desulfurization with Raney nickel catalyst gives 2'-deoxytubercidin (**1**). The position of glycosylation has been determined by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy using the long-range coupling constant between C-6 and 1'-H and was found to be N-7.

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside sind seltene Bausteine von Nucleinsäuren<sup>1)</sup> und können in monomerer Form aus den Kulturfiltraten von Mikroorganismen isoliert werden<sup>2)</sup>. 7-Desazapurin-Antibiotika wie Tubercidin, Sangivamycin und Toyocamycin, die sich vom Adenosin ableiten, zeigen neben bakteriostatischer Wirkung auch antineoplastische Eigenschaften<sup>3)</sup>. Von 7-Desazapurin-Antibiotika konnte gezeigt werden, daß sie als 5'-Triphosphate durch das Enzym Ribonucleotid-Reduktase zu den entsprechenden 2'-Desoxyverbindungen reduziert werden<sup>4,5)</sup>. Die 2'-Desoxy-7-desazapurin-Nucleotide sind Substrate der DNA-Polymerase und werden in DNA eingebaut<sup>6)</sup>.

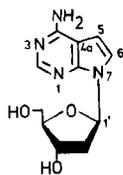
Wir konnten unlängst zeigen, daß Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Ribonucleotide als Bausteine synthetischer Ribonucleinsäuren die Sekundär- und Tertiärstruktur des Polynucleotids verändern<sup>7,8)</sup>. Im Hinblick auf Punktmutationen gentechnologisch clonierter DNA ist es nun von Interesse, Oligonucleotidsequenzen mit seltenen Nucleosiden zu synthetisieren, die beim Einbau in das Genom das Basenpaarungsverhalten, die Basenablesung oder die Erkennung von Proteinen beeinflussen. Zu diesem Zweck müssen 2'-Desoxy-7-desazapurin-Nucleoside in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen.

2'-Desoxytubercidin (**1**) konnte bisher enzymatisch aus Tubercidin mittels Ribonucleotid-Reduktase erhalten werden<sup>4,5)</sup>, die halbsynthetische Darstellung<sup>9,10)</sup> über die

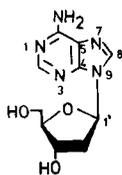
Nucleosid-Transformation von Tubercidin erfordert eine Vielzahl von Reaktionsschritten und setzt darüber hinaus den Naturstoff voraus, der bis jetzt in größeren Mengen nur fermentativ zugänglich ist. Wir berichten im folgenden von einer einfachen Synthese von 2'-Desoxytubercidin (**1**) sowie über eine unabhängige NMR-spektroskopische Methode zur Zuordnung der Glycosylierungsposition.

### Glycosylierung des Chromophors **3a** mit der toluoylgeschützten Halogenose **6**

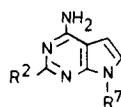
Wir haben mit der Phasentransferglycosylierung eine Methode entwickelt, mit der sich viele Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine regioselectiv an N-7 glycosylieren lassen<sup>11)</sup>. Als Halogenosen benutzten wir bislang stets benzylgeschützte Glycone, bei denen unter den stark alkalischen Bedingungen keine Solvolyse der Schutzgruppen befürchtet werden mußte. Bei benzoylgeschützten Halogenosen hatten wir beobachtet, daß das postulierte intermediäre Acyloxoniumion des 2'-Acyloxyrestes unter den Bedingungen der Phasentransferglycosylierung und bei Verwendung von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Aglyconen zur Bildung von Orthoamid führt<sup>12)</sup>, die sich nicht zum C-1-glycosylierten Produkt umlagern und schon in Methanol unter Rückbildung des Chromophors und eines Glyconderivates solvolysieren. Bei 2'-Desoxyhalogenosen ist die Bildung eines Acyloxoniumions zwischen dem Acylrest an C-2 und dem Anomeren-Zentrum nicht möglich. Damit sollte hier die Orthoamidbildung unterbleiben und die Verwendung von acylgeschützten Halogenosen möglich werden.



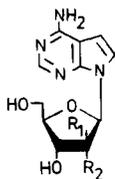
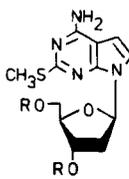
1



2

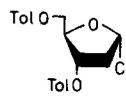


	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
3a	SCH <sub>3</sub>	H
b	H	H
c	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
d	H	CH <sub>3</sub>
e	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

4a: R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = OHb: R<sub>1</sub> = OH ; R<sub>2</sub> = H

5a: R = Tol

b: R = H



6

Für die konvergierende Synthese von **1** benutzten wir als heterocyclische Base nicht dessen Aglycon **3b**, sondern die Methylthioverbindung **3a**<sup>13)</sup>. Diese ist in organischen Lösungsmitteln weit besser als **3b** löslich und hatte sich bereits bei der Synthese von

*ara*-Tubercidin<sup>13)</sup> und *acyclo*-Tubercidin<sup>14)</sup> bewährt. **3a** ist in wenigen Schritten zugänglich und läßt sich problemlos in größeren Mengen darstellen. Als reaktive Halogenose setzten wir 2-Desoxy-3,5-di-*O*-(*p*-toluoyl)- $\alpha$ -D-*erythro*-pentofuranosylchlorid<sup>15)</sup> (**6**) ein, das wir aus 2'-Desoxyribose gewannen. Die Halogenose fällt kristallin an und läßt sich so gut handhaben.

Für die Glycosylierung wird der Chromophor **3a** in Benzol/1,2-Dimethoxyethan gelöst, mit *N*-Benzyltriethylammoniumchlorid versetzt und 50proz. wässrige Natronlauge als Gegenphase hinzugefügt. Unter Vibromischen wird schließlich die Halogenose **6** eingetragen. Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigt, daß sie nach 45 min beendet ist, wobei jedoch nur etwa 40% eines geschützten Glycosylierungsproduktes präparativ isolierbar sind. Diese für eine Glycosylierungsreaktion durchaus akzeptable Ausbeute liegt jedoch deutlich unter den von uns erhaltenen Ausbeuten, die mit benzylgeschützten Halogenosen bei der Synthese von D-Ribo- und D-Arabinofuranosyl-Nucleosiden erreicht wurden<sup>16)</sup>. Die Ursachen hierfür sind vielfältig.

Zunächst ist es nicht vollständig zu vermeiden, daß ein Teil des Reaktionsproduktes die Toluoylschutzgruppen durch Hydrolyse verliert und so der Bilanz entzogen wird. Auch konnten wir bei benzylgeschützten Halogenosen beobachten, daß die Bromhalogenosen wesentlich schneller glycosylieren als die Chlorverbindungen und damit möglichen Nebenreaktionen stärker entzogen werden. Entsprechendes fanden wir auch bei der Darstellung von **3e**, das bei Verwendung von (Chlormethyl)methylether eine viel längere Reaktionszeit erforderte als Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine mit Bromethern, wobei unter Verwendung der Chlorether die Ausbeuten erheblich niedriger liegen<sup>17)</sup>. Letztlich ist nicht auszuschließen, daß sich zu einem gewissen Teil 1,5-Orthoamide<sup>18)</sup> bilden, die der Reaktionsmischung das Aglycon entziehen, bei der Aufarbeitung jedoch zerfallen.

Vom UV-Spektrum des Glycosylierungsproduktes war zu vermuten, daß regiospezifisch an N-7 glycosyliert worden war. Nach den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten mußte es sich außerdem um ein reines Anomer handeln. Aus dem 1'-H-Kopplungsmuster (quasi-Triplett)<sup>19)</sup> kann  $\beta$ -Konfiguration und damit die Konstitution **5a** abgeleitet werden. Alle Versuche, das  $\alpha$ -Anomer zu isolieren, blieben erfolglos. Dieses Ergebnis war überraschend und unterschied sich von anders katalysierten Glycosylierungen, bei denen mit der Halogenose **6** Anomerengemische entstehen<sup>18)</sup>. Dieses günstige Ergebnis kann folgendermaßen erklärt werden: Für die Halogenose **6** war gezeigt worden, daß sie  $\alpha$ -Konfiguration besitzt<sup>20)</sup>, wenn man sie nach der Methode von *Hoffer*<sup>21)</sup> darstellt. Da sich an C-2 kein Substituent findet, der über eine Nachbargruppenbeteiligung reagieren kann, muß für die Substitution des Halogens in **6** durch das Anion von **3a** ein S<sub>N</sub>2-Mechanismus erwartet werden. Dieser S<sub>N</sub>2-Mechanismus erklärt zwanglos die ausschließliche Bildung des  $\beta$ -Nucleosids **5a**. Ähnliche Befunde ergeben sich auch bei benzylgeschützten D-Arabinofuranosyl- und Ribofuranosyl-Halogenosen<sup>16)</sup>, deren C-2-Substituent ebenfalls keine Nachbargruppenwirkung ausübt. Nach *Kotick*<sup>22)</sup> vermag die Halogenose **6** in Benzol bei 37°C während 6 h zu äquilibrieren. Dies könnte der Grund dafür sein, daß bei anderen Glycosylierungen, die lange Reaktionszeiten erfordern, Anomerengemische entstehen. Da die Phasentransferglycosylierung in Benzol bei 25°C nur 45 min in Anspruch nimmt, ist die Bildung des  $\beta$ -Nucleosids **5a** nicht überraschend.

Aus der geschützten Verbindung **5a** ließ sich nach Behandlung mit Natriummethoxid in Methanol das Nucleosid **5b** durch Chromatographie an einer *Dekker*-Säule<sup>23)</sup> analy-

senrein gewinnen. Da die Darstellung von **5a** stets von einer teilweisen Hydrolyse der Schutzgruppen begleitet war, wurde im folgenden auf die Isolierung dieser Stufe verzichtet, das Reaktionsgemisch nach der Glycosylierung direkt verseift und **5b** in einer Gesamtausbeute von 40% erhalten. Die Abspaltung der Methylthiogruppe in **5b** erfolgt schließlich mit Raney-Nickel in *N,N*-Dimethylacetamid. Das Reaktionsprodukt kristallisiert nach Ionenaustauschchromatographie aus Methanol.

### Zuordnung der Glycosylierungsposition in **1** durch $^{13}\text{C}$ -6-Fernkopplung mit dem Anomerenproton 1'-H

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Kopplungsmuster von **1** zeigt für das 1'-H-Signal ein doppeltes Dublett (quasi-Triplett) mit Kopplungskonstanten von  $J_{1',2a} = 8.1$  Hz und  $J_{1',2b} = 6.1$  Hz. Dieses Muster ist typisch für  $\beta$ -D-2'-Desoxynucleoside und unterscheidet sich von den entsprechenden  $\alpha$ -Verbindungen<sup>19</sup>. Damit ist die Konfiguration von **1** festgelegt.

Für die Bestimmung der Glycosylierungsposition standen uns bei den D-Ribofuransylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleosiden Naturstoffe wie Tubercidin oder Derivate davon zur Verfügung, bei denen die N-7-Glycosylierungsposition eindeutig sichergestellt werden konnte. Dies entfiel jedoch bei **1** (Tabelle 1). Wir haben deshalb nach einer unabhängigen Methode der Zuordnung gesucht und konnten mit Hilfe der  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Fernkopplung<sup>24</sup>) einen eindeutigen Konstitutionsbeweis bezüglich der Glycosylierungsposition vornehmen. Neben der C-6-Kopplung zu 6-H und 5-H treten bei Heterocyclen auch  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Fernkopplungen über den Stickstoff hinaus bis zu einer Entfernung von 3 Atomen auf. Diese Fernkopplungen können dazu benutzt werden, um in Heterocyclen die Position der Alkylierung oder Glycosylierung zu bestimmen.

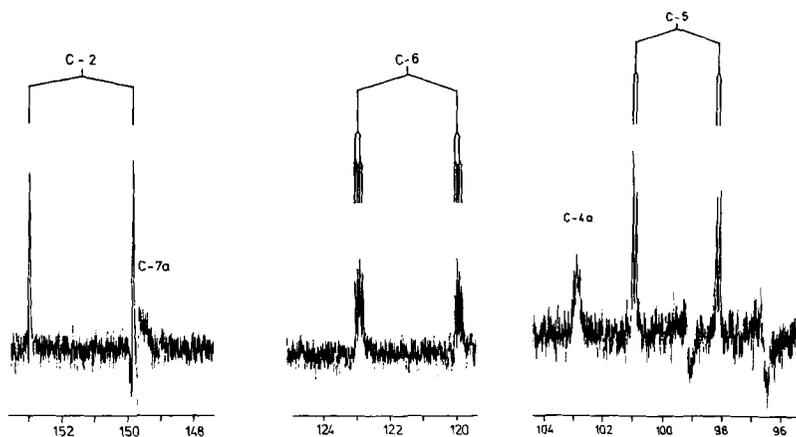


Abb. 1. Ausschnitte aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **1** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Tabelle 1 zeigt die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der entkoppelten Spektren von 2'-Desoxytubercidin (**1**), 2'-Desoxyadenosin sowie eine Reihe von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Vorstufen. Im Gegensatz zu D-Ribofuransyl- und D-Arabinofuransylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleosiden verschiebt sich das C-6-Signal der 2'-Desoxynucleoside **1** und **5b**

gegenüber ihren Aglyconen **3b** und **3a** nur unwesentlich. Hingegen ergeben sich deutliche Tieffeldverschiebungen bei den N-7-Methylderivaten **3c** und **3d** gegenüber den unmethylierten Chromophoren **3a** und **3b**. Im Gegensatz zu den D-Ribo- und D-Arabinofuranosylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen läßt sich also bei den 2'-Desoxyverbindungen aus der Lage des dem glycosylierten Stickstoffs benachbarten Kohlenstoffs nicht auf die Glycosylierungsposition schließen. Hingegen ist eine eindeutige Zuordnung der Glycosylierungsposition mit den unentkoppelten <sup>13</sup>C-Spektren möglich. Abbildung 1 zeigt das Aufspaltungsmuster der Signale von C-5, C-6 und C-2 des 2'-Desoxynucleosids **1** in [D<sub>6</sub>]DMSO. Während das C-5-Signal durch Kopplung mit 5-H und 6-H zum doppelten Dublett aufspaltet, weist C-6 eine weitere Kopplung von  $J = 4.5$  Hz auf (Tabelle 2). Eine ähnliche Kopplung findet sich auch beim 2'-Desoxyadenosin (Tabelle 2), so daß es sich hierbei um eine Fernkopplung mit dem Anomerenproton handeln muß. Damit befindet sich der 2'-D-erythro-Pentofuranosylrest bei beiden Verbindungen an N-7 (**1**) bzw. an N-9 (**2**). Dieser Sachverhalt wird auch noch dadurch unterstrichen, daß das C-2-Signal in beiden Verbindungen nur durch Kopplung mit dem direkt verbundenen Proton zum Dublett aufspaltet. Bei einer Glycosylierung an N-1 oder N-3 müßte erneut die Fernkopplung mit dem Anomerenproton auftreten. Die hier bei einem Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleosid beschriebene Fernkopplung stellt eine einfache und unabhängige Methode dar, um bei Nucleosiden die Position der Glycosylierung festzulegen.

Das 2'-Desoxynucleosid **1**, das mit dem über Nucleosidtransformation dargestellten identisch ist<sup>9)</sup>, zeigt gegenüber Tubercidin (**4a**) eine geringere Hydrolysestabilität in 1 N HCl (3 h, 80°C) und damit den gleichen Gang bezüglich der Stabilität der *N*-glycosylischen Bindung wie 2'-Desoxyadenosin zu Adenosin. Dennoch sind die Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside deutlich hydrolysestabiler als die entsprechenden Purinverbindungen. Im Dünnschichtchromatogramm (Tabelle 3) unterscheiden sich die 2'-Desoxynucleoside **1** und **2** nur wenig von den entsprechenden D-Ribofuranosylverbindungen, und sie weisen auch untereinander kaum Wanderungsunterschiede auf. Eine eindeutige Trennung der 2'-Desoxy- von den D-Ribofuranosylverbindungen gelingt durch Elektrophorese in Natriumtetraboratpuffer (pH = 9.0) aufgrund von Komplexbildung.

Wir danken Herrn Prof. *M. J. Robins* und Dr. *F. Hansske* (University of Alberta, Canada) für die freundliche Überlassung einer Vergleichsprobe der Verbindung **1** sowie für die Übermittlung ihrer <sup>13</sup>C-NMR-Daten. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* wird für die finanzielle Unterstützung der Untersuchung gedankt.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Berl-Block (Wagner & Munz, München). – Elementaranalysen: Mikronanalytisches Laboratorium Beller, Göttingen. – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker-WM-250-Spektrometer;  $\delta$ -Werte relativ zu Tetramethylsilan. – UV-Spektren: Uvikon-810-Spektrometer. – Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgelplatten SIL G-25 UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel, Düren), Celluloseplatten Cellulose F (Macherey-Nagel, Düren), Polygram CEL 300 PEI/UV<sub>254</sub>. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (230–400 ASTM) (Merck, Darm-

stadt), Dowex AG 1 × 2 (200–400 mesh, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup>) (Serva, Heidelberg). – Laufmittel: A = Chloroform, B = Chloroform/Methanol (99:1), C = Chloroform/Methanol (95:5), D = Chloroform/Methanol (9:1), E = 1 M LiCl, F = 0.1 M Natriumtetraborat (pH = 9.0).

**4-Amino-7-methoxymethyl-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3e):** 1.0 g (5.55 mmol) **3a**<sup>13</sup>) in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan werden mit 200 mg (0.59 mmol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat und 0.5 ml (6.1 mmol) (Chlormethyl)methylether versetzt und in Gegenwart von 20 ml 50proz. Natronlauge 45 min intensiv gemischt (Vibromischer). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige wird verdünnt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Einengen der organischen Phasen wird an einer 40 × 3.5-cm-Kieselgelsäule adsorbiert und mit Chloroform eluiert. Nach Einengen der Hauptzone läßt sich **3e** aus Wasser kristallisieren; 580 mg (47%) farblose Nadeln von Schmp. 141 °C. – DC (Kieselgel, C): R<sub>F</sub> = 0.55. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 234, 280 nm (ε = 26300, 15200). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 2.46 (s, CH<sub>3</sub>S), 3.31 (s, CH<sub>3</sub>O), 5.41 (s, NCH<sub>2</sub>), 6.54 (d, 5-H, J = 4 Hz), 7.10 (d, 6-H, J = 4 Hz), 7.11 (s, NH<sub>2</sub>).

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS (224.3) Ber. C 48.20 H 5.39 N 24.98 S 14.30

Gef. C 48.43 H 5.49 N 24.86 S 14.39

**4-Amino-7-[2-desoxy-3,5-di-O-(p-toluoyl)-β-D-erythro-pentofuranosyl]-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (5a):** 500 mg (2.75 mmol) **3a**<sup>13</sup>) und 400 mg (1.75 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid in 25 ml Benzol/5 ml 1,2-Dimethoxyethan werden mit 25 ml 50proz. Natronlauge als Gegenphase kurz vibrogemischt. Man versetzt mit 1.25 g (3.22 mmol) 2-Desoxy-3,5-di-O-(p-toluoyl)-α-D-erythro-pentofuranosyl-chlorid<sup>15</sup>) (**6**) und setzt das Vibromischen 45 min fort. Nach Abtrennen der organischen Phase wird mit Wasser verdünnt und mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen wird an einer 30 × 4-cm-Säule (Kieselgel, A) chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man nach Einengen 580 mg (40%) farblose Nadeln (Methanol) vom Schmp. 84–85 °C. – DC (Kieselgel, D): R<sub>F</sub> = 0.79. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 237, 281 nm (ε = 54100, 15700). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 2.33, 2.36 (2s, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.51 (s, CH<sub>3</sub>S), 2.63, 2.83 (2m, 2'a-H und 2'b-H), 4.49 (m, 3'-H), 4.59 (m, 5'-H), 5.09 (s, NH<sub>2</sub>), 5.68 (m, 4'-H), 6.21 (d, 5-H, J = 4 Hz), 6.66 (dd, 1'-H, J = 8 Hz und 6 Hz), 6.92 (d, 6-H, J = 4 Hz), 7.23, 7.93 (m, 8H, AA'BB'-Systeme, p-Toluoylreste).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (532.6) Ber. C 63.14 H 5.30 N 10.52 S 6.02

Gef. C 63.24 H 5.38 N 10.34 S 6.19

**4-Amino-7-(2-desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (5b)** aus **5a**: 500 mg (0.94 mmol) **5a** werden in 50 ml 1 M Natriumethylat in Methanol 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einengen wird der ölige Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen, filtriert und auf 50 ml eingengt. Man adsorbiert an einer Dowex-Säule (OH<sup>⊖</sup>-Form), wäscht mit Wasser und eluiert mit Wasser/Methanol (4:1); 220 mg (79%) farblose Kristalle (Methanol) vom Schmp. 233 °C. – DC (Kieselgel, D): R<sub>F</sub> = 0.27. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 234, 281 nm (ε = 25700, 15000). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 2.15 (m, 2'b-H), 2.46 (s, CH<sub>3</sub>S), 2.50 (m, 2'a-H), 3.50 (m, 5'a-H und 5'b-H), 3.79 (m, 4'-H), 4.32 (m, 3'-H), 4.87 (t, 5'-OH, J = 5 Hz), 5.24 (d, 3'-OH, J = 4 Hz), 6.46 (dd, 1'-H, J = 8 Hz und 6 Hz), 6.51 (d, 5-H, J = 4 Hz), 7.08 (s, NH<sub>2</sub>), 7.21 (d, 6-H, J = 4 Hz).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (296.4) Ber. C 48.64 H 5.44 N 18.91 S 10.82

Gef. C 48.84 H 5.63 N 18.72 S 10.59

**Darstellung von 4-Amino-7-(2-desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (5b) ohne Isolierung von 5a:** In ein Gemisch aus 30 ml Benzol/5 ml 1,2-Dimethoxyethan mit 25 ml 50proz. Natronlauge als Gegenphase werden 500 mg (2.75 mmol) **3a** und 400 mg (1.75 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid eingetragen, dann wird kurz vibrogemischt

Tab. 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta$ -Werte) von 2'-Desoxytubercidin (1), 2'-Desoxyadenosin (2), den Pyrrol[2,3-d]pyrimidinen 3a – e sowie von 5b in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

	C-2	C-4 (C-6) <sup>a)</sup>	C-4a (C-5)	C-5	C-6 (C-8)	C-7a (C-4)	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	CH <sub>3</sub> S	NCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O
<b>1</b>	151.3	157.3	102.8	99.4	121.4	149.5	83.2	39.6	70.9	81.7	62.0				
<b>2</b>	152.2	148.8	119.2	–	139.3	155.9	85.8	40.2	70.8	87.8	61.7				
<b>3a</b>	162.5	157.0	99.6	99.1	119.6	151.5						13.2			
<b>3b</b>	151.6	157.4	102.3	98.9	120.9	150.8									
<b>3c</b>	162.6	157.0	99.5	98.4	123.7	150.7						12.9	30.2		
<b>3d</b>	151.5	157.4	102.4	98.3	124.9	149.9							30.6		
<b>3e</b>	163.4	157.3	100.6	99.9	123.0	151.0								74.1	55.8
<b>5b</b>	163.1	157.1	100.1	100.0	120.2	150.8	82.6	39.9	71.0	87.1	62.0	13.1			

a) Die eingeklammerten Positionen beziehen sich auf die Bezifferung des Adenins in 2.

Tab. 2. Aufspaltungsmuster<sup>a)</sup> und  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Kopplungskonstanten [Hz] von 2'-Desoxytubercidin (1) und 2'-Desoxyadenosin (2) in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$   
d = Dublett, dd = Doppeldublett, ddd = Dublett vom Doppeldublett

<b>1</b>	ddd	187.7	8.5	4.5	dd	176.7	7.1	d	197.0
		( $^1J_{\text{C-6,6-H}}$ )	( $^2J_{\text{C-6,5-H}}$ )	( $^3J_{\text{C-6,1-H}}$ )		( $^1J_{\text{C-5,5-H}}$ )	( $^2J_{\text{C-5,6-H}}$ )		( $^1J_{\text{C-2,2-H}}$ )
<b>2</b>	ddd	2.12.6	–	4.2	–	–	–	d	200
		( $^1J_{\text{C-8,8-H}}$ )		( $^3J_{\text{C-8,1-H}}$ )					( $^1J_{\text{C-2,2-H}}$ )

a) Die Signale von C-4a und C-7a (1) sowie von C-5 und C-4 (2) erscheinen als Multipletts.

und mit 1.25 g (3.22 mmol) **6** versetzt. Das Mischen wird 45 min fortgesetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase wird mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Einengen wird der Rückstand in 50 ml 1 M Natriummethoxid in Methanol aufgenommen und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen nimmt man mit 100 ml Wasser auf, filtriert heiß und engt auf 50 ml ein. Nach Adsorption an einer Dowex-Säule ( $\text{OH}^\ominus$ -Form) und Waschen mit Wasser wird mit Wasser/Methanol (4:1) eluiert. Einengen der Hauptzone und Kristallisation aus Methanol liefern 330 mg (41%) farblose Kristalle vom Schmp.  $223^\circ\text{C}$ , die mit **5b** aus **5a** identisch sind.

*4-Amino-7-(2-desoxy- $\beta$ -D-erythro-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2'-Desoxytubercidin) (1)*: 200 mg (0.67 mmol) **5b** in 3 ml *N,N*-Dimethylacetamid werden mit 1.5 ml sedimentierter Raney-Nickel-Suspension versetzt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Anorganisches Material wird abfiltriert, das Filtrat im Hochvakuum eingedampft und in 200 ml Wasser aufgenommen. Nach Adsorption an einer Dowex-Säule ( $\text{OH}^\ominus$ -Form), Elution mit Wasser/Methanol (4:1) und Einengen kristallisieren 112 mg (67%) (Methanol) farblose Kristalle vom Schmp.  $216^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>9)</sup>:  $217-218^\circ\text{C}$ . – DC (Kieselgel, D):  $R_F = 0.17$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 12300$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 2.07$  (m, 2'b-H), 2.50 (m, 2'a-H), 3.53 (m, 5'a-H und 5'b-H), 3.81 (m, 4'-H), 4.33 (m, 3'-H), 5.14 (t, 5'-OH,  $J = 5 \text{ Hz}$ ), 5.26 (d, 3'-OH,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 6.46 (dd, 1'-H,  $J = 8 \text{ Hz}$  und  $6 \text{ Hz}$ ), 6.57 (d, 5-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 7.01 (s,  $\text{NH}_2$ ), 7.32 (d, 6-H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 8.03 (s, 2-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$  (250.3) Ber. C 52.79 H 5.64 N 22.39 Gef. C 52.84 H 5.74 N 22.31

Tab. 3. Chromatographische und elektrophoretische Mobilitäten von Tubercidin (**4a**), Adenosin sowie von ihren 2'-Desoxyderivaten **1** und **2**

	$R_F$	$R_E^{\text{a)}$
	CEL 300 PEI (Laufmittel E)	Cellulose F (Laufmittel F)
Tubercidin ( <b>4a</b> )	0.48	0
2'-Desoxytubercidin ( <b>1</b> )	0.52	1.5 (–)
Adenosin	0.57	0.6 (–)
2'-Desoxyadenosin ( <b>2</b> )	0.61	1.6 (–)
7-Desazaadenin ( <b>3b</b> )	0.33	1.0 (–)

<sup>a)</sup> (–) = Wanderung zur Kathode.

<sup>1)</sup> H. Kasai, Z. Ohashi, F. Harada, S. Nishimura, N. J. Oppenheimer, P. F. Crain, J. G. Liehr, D. L. von Minden und J. A. Mc Closkey, *Biochemistry* **14**, 4198 (1975).

<sup>2)</sup> R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, Wiley-Intersciences, New York 1970.

<sup>3)</sup> R. J. Suhadolnik, *Nucleosides as Biological Probes*, Wiley-Interscience, New York 1979.

<sup>4)</sup> R. J. Suhadolnik, S. I. Finkel und B. M. Chassy, *J. Biol. Chem.* **243**, 3532 (1968); B. M. Chassy und R. J. Suhadolnik, ebenda **243**, 3538 (1968).

<sup>5)</sup> S. A. Brinkley, A. Lewis, W. J. Critz, L. L. Witt, L. B. Townsend und R. L. Blakeley, *Biochemistry* **17**, 2350 (1978); L. Witt, T. Yap und R. Blakley, *Adv. Enzym. Regul.* **17**, 157 (1978).

<sup>6)</sup> A. Bloch, R. J. Leonard und C. A. Nichol, *Biochim. Biophys. Acta* **138**, 10 (1967).

<sup>7)</sup> F. Seela, Q.-H. Tran-Thi und D. Franzen, *Biochemistry* **21**, 4338 (1982).

<sup>8)</sup> F. Seela, J. Ott und D. Franzen, *Nucleic Acids Res.* **10**, 1389 (1982).

<sup>9)</sup> M. J. Robins und W. H. Muhs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 269.

<sup>10)</sup> M. J. Robins, R. A. Jones und R. Mengel, *Can. J. Chem.* **55**, 1251 (1977).

- 11) F. Seela, H.-D. Winkeler, J. Ott, Q.-H. Tran-Thi, D. Hasselmann, D. Franzen und W. Bußmann, Synthesis of Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine Nucleosides by Phase-Transfer Glycosylation and Their Function in Polynucleotides, Academic Press, New York 1983.
- 12) F. Seela, U. Lüpke und D. Hasselmann, Chem. Ber. **113**, 2808 (1980).
- 13) H.-D. Winkeler und F. Seela, Chem. Ber. **113**, 2069 (1980).
- 14) F. Seela und A. Kehne, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1940.
- 15) C. C. Bhat in Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry (Ed. W. W. Zorbach und R. S. Tipson), S. 521, Interscience Publishers, New York 1968.
- 16) F. Seela und H.-D. Winkeler, J. Org. Chem. **47**, 226 (1982); F. Seela und D. Hasselmann, Chem. Ber. **114**, 3395 (1981); F. Seela und H.-D. Winkeler, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1634.
- 17) F. Seela, A. Kehne und H.-D. Winkeler, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 137.
- 18) W. Wierenga und H. I. Skulnick, Carbohydr. Res. **90**, 41 (1981).
- 19) M. J. Robins und R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4934 (1965).
- 20) A. K. Bhattacharya, R. K. Ness und H. G. Fletscher jr., J. Org. Chem. **28**, 428 (1963).
- 21) M. Hoffer, Chem. Ber. **93**, 2777 (1960).
- 22) M. D. Kotick, C. Scantay und T. J. Bardos, J. Org. Chem. **34**, 3807 (1969).
- 23) C. A. Dekker, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4027 (1965).
- 24) B. L. Cline, P. E. Fagerness, R. P. Panzica und L. B. Townsend, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1980**, 1586.

[4/83]