

Mannich-Reaktion am 2-Amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-4-on, dem Chromophor des Ribonucleosids „Q“

Frank Seela* und Uwe Lüpke

Universität Paderborn – Gesamthochschule, Fachbereich 13 (Organische Chemie), Pohlweg 55, D-4790 Paderborn, und

Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, Hermann-Rein-Straße 3, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 14. Juli 1976

2-Amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**6a**) reagiert mit Dimethylamin und Cyclopentylamin in Gegenwart von Formaldehyd zu den Mannich-Basen **6c** und **d**. Aus **6c** ließ sich durch Druckhydrierung das Amin abspalten. Das Abbauprodukt war identisch mit 2-Amino-6-methyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**6b**), das auf eindeutigem Syntheseweg erhalten worden war. Damit wird gezeigt, daß die Mannich-Reaktion bei **6a** im Gegensatz zu 3,7-Dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on zur Substitution an C-6 führt.

Mannich Reaction at 2-Amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one, the Chromophore of the Ribonucleoside “Q”

2-Amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (**6a**) reacts with dimethylamine and cyclopentylamine in the presence of formaldehyde to form the Mannich bases **6c** and **d**. From **6c** the amine moiety was split off on hydrogenation under pressure. The degradation product was identical with 2-amino-6-methyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (**6b**), which was obtained by unambiguous synthesis. This shows that in contrast to 3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one, Mannich reaction involving **6a** leads to substitution at C-6.

Unter den unlängst aus Transfer-Ribonucleinsäure isolierten Ribonucleosiden fällt 7-(4,5-*cis*-Dihydroxy-2-cyclopentenylaminomethyl)-7-deazaguanosin (**1**) wegen seiner ungewöhnlichen Struktur auf. Es befindet sich in der ersten Position des Anticodons von *E. coli* tRNA^{Tyr, His, Asn, Asp} (1). Diese auch als Nucleosid „Q“ bezeichnete Verbindung besitzt bei dieser tRNA vermutlich regulatorische Funktionen, denn sie wird innerhalb des Lebenszyklus von *Drosophila* durch Guanosin ersetzt^{2, 3)}.

Mit ihrer außergewöhnlichen Struktur erweitert die Verbindung **1** die Gruppe der natürlich vorkommenden 7-Deazanucleoside. Während die bisher isolierten 7-Deazanucleoside, wie Tubercidin, Sangivamycin und Toyocamycin^{4, 5)}, als Analoga des Adeno-

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

²⁾ H. Kasai, Y. Kuchino, K. Nihei und S. Nishimura, *Nucleic Acids Research* **2**, 1931 (1975).

³⁾ Y. Kuchino, H. Kasai, K. Nihei und S. Nishimura, *Nucleic Acids Research* **3**, 393 (1976).

⁴⁾ R. L. Tolman, R. K. Robins und L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2102 (1969).

⁵⁾ R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, S. Wiley-Interscience, New York 1971.

sins aufgefaßt werden können, stellt **1** ein N(7)-modifiziertes Guanosin-Derivat dar. Werden die oben genannten Adenosinanaloge nur in monomerer Form aus den Kulturfiltraten von *Streptomyceten*-Kulturen isoliert, so ist **1** das erste Deazanucleosid, das innerhalb des Polynucleotidverbandes einer Ribonucleinsäure nachgewiesen wurde.

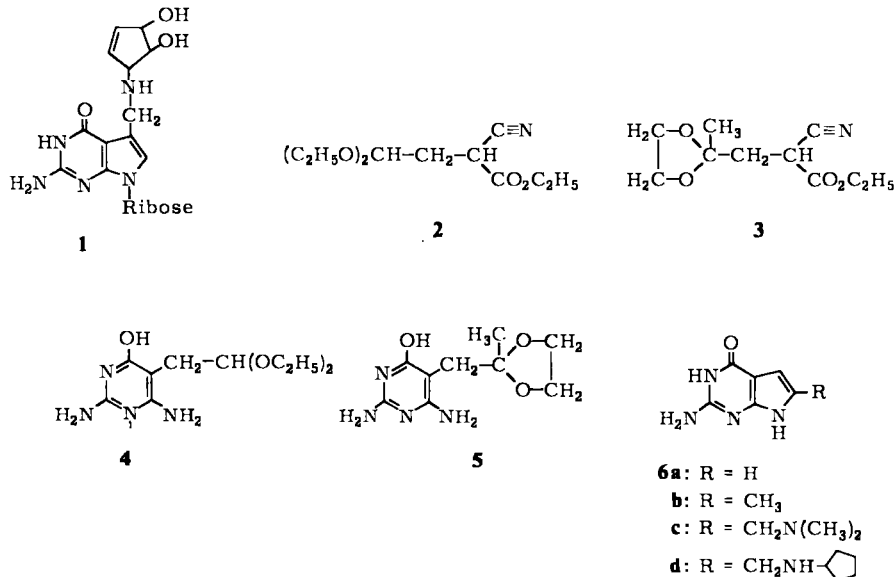
In der vorliegenden Arbeit wird über die Mannich-Reaktion am Chromophor des Nucleosids „Q“, dem 2-Amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on berichtet, die zur Einführung von Aminoalkyl-Seitenketten in den Pyrrolrest der heterocyclischen Base benutzt werden soll.

Ausgangssubstanz für die Synthese von **6a** war 2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäureethylester (**2**), der durch Kondensation mit Guanidin in ethanolischem Natriumethylat⁶⁾ das Pyrimidin-Derivat **4** liefert.

Bewahrt man das Pyrimidinderivat **4** in verd. Salzsäure 3 h auf, so cyclisiert es zu 2-Amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**6a**), dem Chromophor des Ribonucleosids „Q“.

Der Zugang zu aminoalkylierten **6a**-Derivaten sollte durch Mannich-Reaktion von primären bzw. sekundären Aminen und Formaldehyd mit **6a** möglich sein. Wie beim Indol erfolgt auch beim 3,7-Dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on die Einführung von Aminoalkyl-Seitenketten im Pyrrol-Ring β -ständig zum Pyrrol-Stickstoff^{7, 8)}, im Gegensatz zu monocyclischen Pyrrol-Derivaten, bei denen der elektrophile Angriff in α -Stellung erfolgt.

Wir haben deshalb die Mannich-Reaktion von **6a** mit sekundären und primären Aminen wie Dimethylamin und Cyclopentylamin näher untersucht.



⁶⁾ J. Davoll, J. Chem. Soc. **1960**, 131.

⁷⁾ R. A. West, J. Org. Chem. **26**, 4959 (1961).

⁸⁾ Wellcome Foundation Ltd. (Erf. R. A. West und G. H. Hitchings), Brit. Pat. 812, 366 (Apr. 22, 1959) [C. A. **54**, 592i (1960)].

Setzt man **6a** mit Formaldehyd und Dimethylamin in Eisessig um, so läßt sich nach 12 h ein kristallines Reaktionsprodukt isolieren, das im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, LS I) deutlich langsamer als die Ausgangsverbindung wandert und dessen Analysenwerte auf ein Dimethylaminomethyl-Derivat von **6a** schließen lassen. Das UV-Spektrum dieser Verbindung, im alkalischen und sauren Medium aufgenommen, ähnelt dem des Nucleosids „Q“.

Der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **6a** und seinem Mannich-Produkt zeigt, daß der neue Substituent in die C-5- oder C-6-Position des Pyrrol-Ringes von **6a** eingeführt wurde, da die Signale der beiden Pyrrol-Protonen (um 6.20 und 6.60 ppm) beim Reaktionsprodukt durch ein einziges Signal bei 6.02 ppm mit der Intensität eines Protons ersetzt sind. Aufgrund dieser chemischen Verschiebung war eine Zuordnung der Alkylierungsposition der Mannich-Base durch Protonenresonanzspektroskopie nicht möglich, da sich schon bei **6a** die Pyrrol-Protonen nicht eindeutig zuordnen ließen.

Deshalb haben wir das Dimethylaminomethyl-Derivat von **6a** zu einer Verbindung abgebaut, die sich auch synthetisch auf eindeutigem Weg darstellen läßt.

Wird das Mannich-Produkt von **6a** bei 75 at und 140°C in Gegenwart von Raney-Nickel in Ethanol hydriert, so erfolgt Abspaltung von Dimethylamin unter Bildung eines **6a**-Derivates mit einer Methylgruppe im Pyrrol-Ring. Abb. B zeigt das UV-Spektrum dieser Verbindung, dessen langwelliges Absorptionsmaximum gegenüber **6a** um 3 nm bathochrom verschoben ist.

Da wir nach Lage des Protonensignals bei $\delta = 5.8$ ppm vermuten mußten, daß sich die Methylgruppe eher in Position C-6 als in C-5 befindet, haben wir 2-Amino-6-methyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**6b**) synthetisiert.

Ähnlich wie **6a** läßt sich **6b** aus 2-Cyanlävulinsäure-ethylester⁹⁾ herstellen⁶⁾, dessen Ketogruppe durch Acetalisierung mit Ethylenglycol zu **3** geschützt wird.

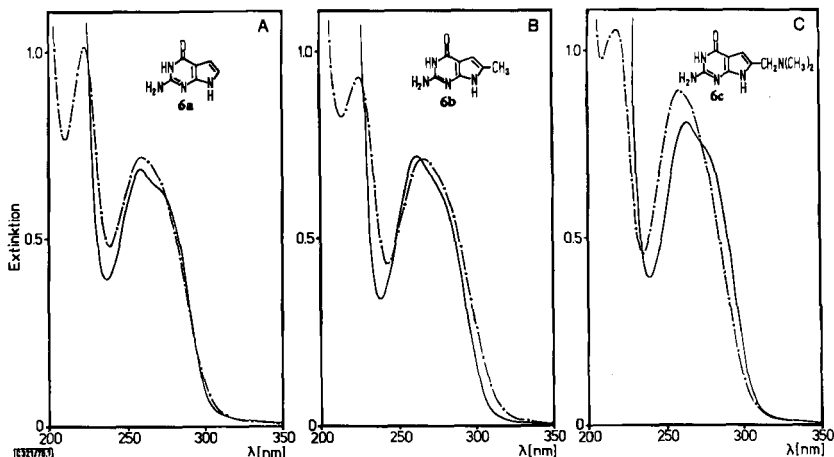


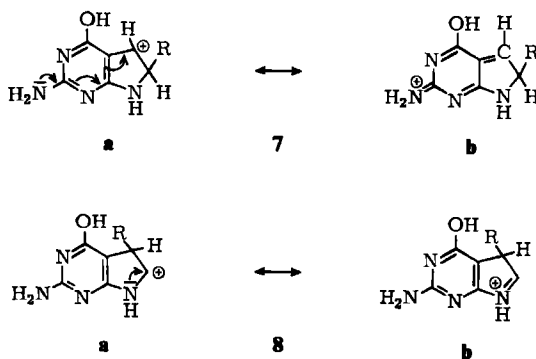
Abb.: UV-Spektren von **6a** (A), **6b** (B) und **6c** (C) in 0.1 N NaOH (—) und 0.1 N HCl (---)

⁹⁾ T. Klobb, Ann. Chim. (Paris) 10, 205 (1897).

Der hierfür von *Davoll*⁶⁾ angegebene Brechungsindex liegt jedoch zu niedrig, bedingt durch unvollständige Acetalisierung. Da sich Ausgangs- und Endprodukt bei fast gleichem Siedepunkt destillativ nicht trennen lassen, wurde von uns die doppelt molare Menge Ethylenglycol eingesetzt und, wie das ¹H-NMR-Spektrum zeigte, dann **3** frei von Ausgangsmaterial erhalten.

Kondensation von **3** mit Guanidin führt zum Pyrimidin-Derivat **5**, das erst nach längerem Behandeln mit 1 N HCl zum Heterocyclus **6b** cyclisiert.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **6b** zeigt im Bereich der aromatischen Protonen nur ein Signal bei $\delta = 5.86$ ppm. Damit besitzt es die gleiche chemische Verschiebung wie das Protonensignal des durch Druckhydrierung gewonnenen Methyl-Derivates aus der Mannich-Reaktion von **6a**. Auch in den IR- und UV-Spektren sowie im Dünnschichtchromatogramm und bei der Elektrophorese stimmen beide Produkte überein; damit hat die Mannich-Base von **6a** die Konstitution **6c**.



R = Elektrophil

Die Zuordnung der Alkylierungsposition ist besonders leicht durch Vergleich der chemischen Verschiebung der ¹³C-NMR-Signale von **6a**–**6c** zu erkennen. Vergleicht man die Spektren der heterocyclischen Stammverbindung **6a**, des entsprechenden 6-Methyl-Derivates **6b** und des Mannich-Produktes **6c** miteinander, so zeigt sich, daß die Signale der C-Atome des Pyrimidin-Ringes und das C-5-Signal bei konstant gleicher chemischer Verschiebung erscheinen. Das Signal des C-Atoms 6 verschiebt sich jedoch durch Methylsubstitution um fast 10 ppm zu tieferem Feld, bei Substitution durch die Dimethylaminomethylgruppe nochmals um weitere 1.5 ppm. Ebenso verringert sich auch die Intensität dieses Signals durch Verlust des Protons an C-6.

Der Grund, weshalb die Mannich-Reaktion bei **6a** zur Alkylierung von C-6 führt, die Substitution aber nicht wie erwartet und für das entsprechende 3,7-Dihydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on auch beschrieben^{7,8)} an C-5 erfolgt, kann auf die zusätzliche Aminogruppe an C-2 in **6a** zurückgeführt werden. Diese vermag beim elektrophilen Angriff auf C-6 das Carbeniumion des σ -Komplexes durch weitgehende Delokalisierung der Ladung z. B. über die *para*-chinoide Struktur **7b** besonders gut zu stabilisieren; dies entfällt beim Angriff auf C-5, wo nur eine Delokalisierung der Ladung über das freie Elektronenpaar des Pyrrol-Stickstoffs (**8b**) erfolgen kann.

Von **6a** sind Mannich-Basen nicht nur von sekundären, sondern auch von primären Aminen erhältlich. Hierzu haben wir **6a** mit Cyclopentylamin und Formaldehyd unter

gleichen Bedingungen wie bei **6c** zu **6d** umgesetzt, dessen UV-Spektrum im alkalischen Medium gegenüber dem von **6a** bathochrom verschoben ist.

Die Mannich-Reaktion von **6a** mit 4,5-Dihydroxy-2-cyclopentenylamin¹⁰⁾ erscheint somit für die Synthese von **1** nicht geeignet.

Fräulein S. Rannenberg danken wir für geschickte Mitarbeit bei den Experimenten und Herrn B. Seeger für die Aufnahme der NMR-Spektren. Herrn Prof. Dr. F. Cramer danken wir für die großzügig gewährte Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Sie wurde aus Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Monoskop (Reichert, Österreich) bzw. SMP 20 Schmelzpunktgerät (Büchi, Schweiz); nicht korrigiert. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. ¹H-NMR-Spektren: Bruker HX 60-Spektrometer, ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 270-Spektrometer (Tetramethylsilan als innerer Standard). UV-Spektren: Zeiss PMQ 3- bzw. Shimadzu UV-200-Spektrometer. Massenspektren: Varian-MAT CH-4-Spektrometer. IR-Spektren: Perkin-Elmer 157-Spektrophotometer.

Chromatographie: Zur Säulenchromatographie wurden Ionenaustauscher Dowex 1-X2 (OH⁻-Form) und ein LKB-Fraktionssammler mit Uvicord II verwendet. Analytische Dünnschichtchromatographie wurde an Kieselgel-Dünnschichtplatten F-254 (Woelm, Eschwege) oder Cellulose-F-Fertigplatten (Merck, Darmstadt) ausgeführt; als Substanznachweis diente die UV₂₆₀-Absorption.

Als Lösungsmittelsysteme (LS) für die Dünnschichtchromatographie wurden LS I (0,25 M wässriges Lithiumchlorid), LS II (Methanol/konz. Salzsäure/Wasser, 7:2:1) verwendet.

Dünnschichtelektrophorese: DE-Doppelkammer (Desaga, Heidelberg) mit Kieselgel-Dünnschichtplatten (Woelm, Eschwege) oder Cellulose-F-Fertigplatten (Merck, Darmstadt). Als Elektrophoresepuffer wurde LS III (0,1 M Sörensen-Citratpuffer, pH 6,5) oder LS IV (0,1 M Natrium-Formatpuffer, pH 3,5) benutzt.

2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäure-ethylester (2): Der nach Davoll⁶⁾ dargestellte Ester **2** wird bei 10⁻¹ Torr in einer 30-cm-Vigreux-Kolonnen mit Dephlegmator destilliert und in 42proz. Ausb. erhalten. Farblose Flüssigkeit; $n_D^{20} = 1.4314$.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.20$ (t, 2 Acetal-CH₃, $J = 6$ Hz), 1.32 (t, Ester-CH₃, $J = 7$ Hz), 2.23 (t, CH₂, $J = 6$ Hz), um 3.43 (m, CH), um 3.6 (m, 2 Acetal-CH₂), 4.23 (q, Ester-CH₂, $J = 7$ Hz), 4.67 ppm (t, CH, $J = 6$ Hz). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 13.32$ (Ester-CH₃), 14.55 und 14.62 (2 Acetal-CH₃), 32.98 (CH), 33.05 (CH₂), 61.37 (Ester-CH₂), 61.70 und 61.77 (2 Acetal-CH₂), 99.65 (Acetal-C), 116.31 (CN), 165.73 ppm (C=O).

2-Cyanävinlinsäure-ethylester: 67,8 g (0,6 mol) Cyanessigsäure-ethylester werden mit der äquimolaren Menge Natriumethylat in Ethanol zum Natriumsalz umgesetzt und mit 60 g Chloraceton kondensiert, wie von Klobb⁹⁾ beschrieben. Das Endprodukt wird über eine Vigreux-Kolonnen destilliert und in über 75proz. Ausb. erhalten. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 116°C/0,5 Torr; $n_D^{20} = 1.4428$.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.33$ (t, CH₃, $J = 7$ Hz), 2.26 (s, CH₃CO), 3.95 (t, CH, $J = 6$ Hz), 4.27 ppm (q, CH₂O, $J = 7$ Hz). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 13.56$ (Ester-CH₃), 28.85 (CH₃), 31.72 (CH), 41.35 (CH₂), 61.94 (Ester-CH₂), 116.72 (CN), 165.41 (CO₂), 203.62 ppm (C=O).

¹⁰⁾ T. Ohgi, T. Goto, H. Kasai und S. Nishimura, Tetrahedron Lett. 1976, 367.

2-Cyanlävulinsäure-ethylester-ethylenacetal (**3**): 50 g (0.3 mol) 2-Cyanlävulinsäure-ethylester werden in 300 ml Benzol mit 37.2 g (0.6 mol) Ethylenglycol in Gegenwart von 0.2 g Benzolsulfonsäure 6 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Das Acetal **3** wird i. Hochvak. über eine 10-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert. 54.1 g (87.0%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 116°C/0.4 Torr; $n_D^{20} = 1.4492$ (Lit.⁶⁾ 1.4461).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.32$ (t, Ester-CH₃, $J = 7$ Hz), 1.37 (s, CH₃), 2.38 (d, CH, $J = 6$ Hz), 3.67 (t, CH₂, $J = 6.5$ Hz), 3.98 (s, Acetal-CH₂), 4.23 ppm (q, Ester-CH₂, $J = 7$ Hz). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 13.93$ (Ester-CH₃), 24.17 (CH₃), 32.68 (CH), 38.07 (CH₂), 62.48 (Ester-CH₂), 64.73 (2CH₂), 107.71 (Acetal-C), 117.50 (CN), 166.67 ppm (C=O).

2,6-Diamino-5-(2,2-diethoxyethyl)pyrimidin-4-ol (**4**): 4.78 g (50 mmol) Guanidin-hydrochlorid in 100 ml absol. Ethanol werden mit 50 ml ethanolischer 1 M Natriumethylat-Lösung*¹) versetzt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat erneut mit 50 ml 1 M Natriumethylat versetzt und in die Lösung 11.5 g (50 mmol) **2** eingetragen. Man kocht 4 h unter Rückfluß, dampft das Lösungsmittel ab und löst den schaumigen Rückstand in 80 ml Wasser. Nach Versetzen mit 3.0 g (50 mmol) Eisessig kristallisiert das Reaktionsprodukt aus und wird getrocknet. 7.5 g (62%) blaßrosa, wasserhaltige Kristalle, aus absol. Ethanol gelbliche Spieße vom Schmp. 187 bis 189°C. Die Substanz wandert auf Kieselgel (LS I) mit $R_F = 0.33$ einheitlich.

UV (Methanol): λ_{\max} 212, 276 nm ($\epsilon = 24200, 13100$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.08$ (t, 2Acetal-CH₃, $J = 7$ Hz), 2.43 (m, CH₂), um 3.5 (m, 2Acetal-CH₂), 4.42 (t, CH, $J = 5$ Hz), 5.58 und 6.00 (s, 2NH₂, breit), 9.87 ppm (s, OH, breit). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 15.25$ (2CH₃), 28.70 (CH₂), 61.41 (2OCH₂), 83.58 (C-5), 103.04 (CH), 153.28 (C-6), 162.72 (C-2), 162.90 ppm (C-4).

C₁₀H₁₈N₄O₃ (242.3) Ber. C 49.57 H 7.49 N 23.15 Gef. C 49.68 H 7.66 N 23.10

5-Acetyl-2,6-diaminopyrimidin-4-ol-ethylenacetal (**5**): Entsprechend der Vorschrift für **4** wird **3** mit Guanidin kondensiert. Nach dem Abdampfen wird der Rückstand jedoch in 75 ml 0.2 N HCl gelöst und über Nacht stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Rhomben vom Schmp. 185°C. Ausb. 38.5%.

DC (Kieselgel, LS I): $R_F = 0.54$.

UV (Methanol): λ_{\max} 213, 277 nm ($\epsilon = 20900, 12700$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.15$ (s, CH₃), 2.54 (CH₂), 3.88 (2CH₂), 5.47 und 6.03 (s, 2NH₂, breit), 9.85 ppm (OH, breit). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 22.61$ (CH₃), 32.85 (CH₂), 63.90 (2CH₂), 83.99 (C-5), 111.58 (Acetal-C), 153.32 (C-6), 163.03 (C-2), 164.20 ppm (C-4).

C₉H₁₄N₄O₃ (226.2) Ber. C 47.78 H 6.24 N 24.77 Gef. C 47.86 H 6.36 N 24.54

2-Amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**6a**): 5.0 g **4** werden in 75 ml 0.2 N HCl gelöst, 3 h bei Raumtemp. aufbewahrt, unlösliches Material abfiltriert und das Reaktionsprodukt aus dem Filtrat nach Zugabe von Ammoniak bis pH 7.5 auskristallisiert. 2.41 g (80.3%) farblose Nadeln, die bis 300°C nicht schmelzen. DC (Kieselgel, LS I): $R_F = 0.75$; (Cellulose, LS II): $R_F = 0.40$.

UV (Methanol): λ_{\max} 216, 257, 275 nm Schulter ($\epsilon = 19000, 11600, 7900$). – MS: M⁺ $m/e = 150$ (100%), 133 (22), 108 (14). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 6.06$ (NH₂, breit), 6.20 (m, 5-H), 6.60 (m, 6-H), 10.25 (NH), 10.97 ppm (NH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 99.93$ (C-9), 101.56 (C-5), 116.56 (C-6), 151.14 (C-8), 152.21 (C-2), 158.89 ppm (C-4).

C₆H₆N₄O (150.2) Ber. C 48.00 H 4.03 N 37.32 Gef. C 47.99 H 4.18 N 37.34

*¹) 5.75 g Natrium werden in 200 ml absol. Ethanol gelöst und im 250-ml-Meßkolben bis zur Eichmarke aufgefüllt.

2-Amino-6-methyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (6b): 1.0 g **5** werden in 50 ml 1 N HCl gelöst und 4 h bei Raumtemp. aufbewahrt, wobei das Hydrochlorid von **6b** auskristallisiert. Das Reaktionsprodukt wird abfiltriert (720 mg), in Wasser gelöst und mit Ammoniak versetzt, wobei **6b** analysenrein ausfällt. Farblose Nadeln, die oberhalb von 320°C schmelzen; Ausb. 530 mg (73%). DC (Kieselgel, LS I): $R_F = 0.63$.

UV (Methanol): λ_{\max} 217, 261, 288 nm Schulter ($\epsilon = 17400, 12600, 7700$). — IR: 3350 (ν NH), 3150 (ν OH), 2900 (ν CH₃), 1685–1550 (C=N, NH, C=O), 1450 (δ CH), 1370 (CH, symm. Deform.), 1100 (ν CO), 795 cm⁻¹ (CH, "out of plane"). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.17$ (s, CH₃), 5.86 (5-H), 5.97 (NH₂), 10.15 (NH), 10.80 ppm (NH). — ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 12.86$ (CH₃), 98.55 (C-5), 99.90 (C-9), 126.24 (C-6), 151.07 (C-8), 151.80 (C-2), 158.37 ppm (C-4).

C₇H₈N₄O (164.2) Ber. C 51.21 H 4.91 N 34.13 Gef. C 51.33 H 5.14 N 34.20

2-Amino-6-dimethylaminomethyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (6c): Eine auf 0–5°C gekühlte Lösung von 207 mg (4.5 mmol; 585 μ l) 40proz. wäbr. Dimethylamin-Lösung und 630 mg (603 μ l) Eisessig werden mit 135 mg (4.5 mmol; 333 μ l) 35proz. Formaldehyd-Lösung und 660 mg (4.41 mmol) **6a** versetzt. Durch Erwärmen wird der Feststoff in Lösung gebracht und danach 15 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt wird mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt und bei 0–5°C mit halbkonz. Ammoniak bis pH 8.9 versetzt. Die ausgefällte Substanz wird abzentrifugiert. 828 mg (90.9%) blaßrosa Rohprodukt, das aus Ethanol kristallisiert. Farblose Spieße, die oberhalb von 220°C unter Braunfärbung zu sintern beginnen. Schmp. >300°C. DC (Kieselgel, LS I): $R_F = 0.5$; (**6a**: $R_F = 0.75$). DE (Cellulose, LS III): $R_E = (-) 5.6$, relativ zu **6a**.

UV (Methanol): λ_{\max} 216, 263 nm ($\epsilon = 19500, 15000$). — MS: M⁺ $m/e = 207$ (37%), 164 (100), 163 (100). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.12$ (s, 2 CH₃), 3.30 (s, CH₂), 6.02 (5-H), 6.15 (NH₂, breit), um 10.00 (NH, sehr breit), 11.15 ppm (NH, breit). — ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 44.43$ (2 CH₃), 55.84 (CH₂), 99.72 (C-9), 100.83 (C-5), 127.66 (C-6), 151.35 (C-8), 152.21 (C-2), 158.54 ppm (C-4).

C₉H₁₃N₅O (207.2) Ber. C 52.16 H 6.32 N 33.80 Gef. C 52.28 H 6.43 N 33.59

2-Amino-6-cyclopentylaminomethyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (6d): 383 mg (4.5 mmol; 446 μ l) Cyclopentylamin in 630 mg (603 μ l) Eisessig werden mit 135 mg (4.5 mmol; 333 μ l) 35proz. Formaldehyd-Lösung versetzt, auf 0°C gekühlt und 660 mg (4.41 mmol) **6a** eingetragen. Durch Erwärmen wird der größte Teil der Substanz in Lösung gebracht und dann bei Raumtemp. 15 h aufbewahrt. Man verdünnt mit dem gleichen Vol. Wasser und versetzt bei 0–5°C mit halbkonz. Ammoniak bis pH 8–9, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, das Zentrifugat in Wasser suspendiert, erneut zentrifugiert und der Rückstand getrocknet. 715 mg (65.78%) Rohprodukt, das bei analytischer DC (Kieselgel, LS I) neben Spuren schneller wandernder Ausgangssubstanz und wenig Substanz am Start **6d** als Hauptprodukt enthält.

Der in 80 ml 0.1 N NaOH gelöste Rückstand wird an einer 13 × 4 cm Säule (Dowex 1-X2, 200–400 mesh*) adsorbiert, der Ionenaustauscher mit Wasser neutral gewaschen und durch Gradientenelution (1000 ml 0.6 M TBK**)/1000 ml Wasser) eluiert. Nach Eindampfen der Hauptfraktion und Nachdampfen mit Ethanol/Wasser erhält man farblose Plättchen durch Kristallisation aus Acetonitril/Wasser, die sich oberhalb 190°C braun färben, ohne jedoch bis 350°C zu schmelzen. DC (Kieselgel, LS I): $R_F = 0.3$; (**6a**: $R_F = 0.75$). DE (Cellulose, LS III): $R_E = (-) 4.0$, relativ zu **6a**.

* Mit 1 N NaOH aus der Chloridform in die OH[⊖]-Form gewaschen.

** Wäßriges Triethylammoniumbicarbonat (TBK) durch Einleiten von CO₂ in Triethylamin/Wasser hergestellt.

UV (Methanol): λ_{\max} 215, 261 nm ($\epsilon = 21000, 16500$). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta =$ um 1.52 (m, Cyclopentyl- CH_2), 2.90 (m, Cyclopentyl-CH, breit), 3.59 (s, CH_2), 6.03 (s, 5-H), 6.08 (NH_2 , breit), um 11 ppm (Pyrrol-NH, sehr breit).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ (247.3) Ber. C 58.28 H 6.93 N 28.32 Gef. C 58.19 H 6.69 N 28.42

Hydrierung von 6c zu 6b: 100 mg 2-Amino-6-dimethylaminomethyl-3,7-dihydropyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**6c**) werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 250 mg Raney-Nickel unter 75 at 6 h bei 140°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 4 ml 0.75 N HCl gelöst. Das Reaktionsprodukt wird durch Zugabe von konz. Ammoniak in mehr als 40proz. Ausb. kristallisiert.

Die spektroskopischen Daten des Hydrierungsproduktes wie UV, IR und $^1\text{H-NMR}$ entsprechen **6b**. In der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, LS I) und der Dünnschichtelektrophorese (Kieselgel, LS IV) wandert es ebenfalls übereinstimmend.

[321/76]