

Die isomeren 4-Amino-*N*-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

Frank Seela* und Werner Bußmann

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

Eingegangen am 23. Oktober 1980

Die Methylierung von 4-Amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**2a**) führt im Neutralen zu einer 1 : 1-Mischung der *N*-1- (**6a**) und *N*-3-Isomeren (**5a**). Die Konstitutionszuordnung erfolgte durch Dimroth-Umlagerung von **5a** zu **2e**. Das Isomere **6a** kann auch durch Entschwefelung des Thio-derivates **4a** erhalten werden; letzteres überwiegt (3 : 1) bei der Cyclisierung des Pyrimidin-Derivates **3**. Die selektive *N*-7-Methylierung von **2a** bzw. **2b** erfolgte durch Phasentransfermethylierung im alkalischen Medium.

The Isomeric 4-Amino-*N*-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines

Methylation of 4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**2a**) (neutral conditions) leads to a 1 : 1 mixture of *N*-1 (**6a**) and *N*-3 isomers (**5a**). The structural assignment was accomplished by Dimroth rearrangement of **5a** yielding **2e**. The isomer **6a** is also obtained by desulfurisation of the thio derivative **4a**; the latter predominates (3 : 1) in cyclisation of the pyrimidine derivative **3**. Selective *N*-7 methylation of **2a** or **2b** was achieved by phase transfer methylation under alkaline conditions.

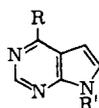
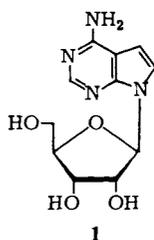
Der Alkylierung von Purinabkömmlingen, die in Nucleosiden und Nucleinsäuren gefunden werden, gilt spezielles Interesse, da Zusammenhänge zwischen dem Alkylierungsgrad einer Nucleinsäure und der Cancerogenität bzw. Mutagenität alkylierender Agenzien gefunden werden¹⁾. Da die Methylierung von Purinnucleosiden innerhalb des Polynucleotidverbandes u. a. zur Freisetzung der methylierten Aglycone führt (Depurinierung), hat man frühzeitig die Reaktionsprodukte, methylierte Adenin- bzw. Guaninderivate, isoliert und strukturell zugeordnet^{2,3)}.

Neben den herkömmlichen Nucleosiden enthalten Nucleinsäuren, teilweise bis zu 15%, seltene Nucleoside^{4,5)}, über deren Verhalten bei Alkylierung der Nucleinsäure wenig bekannt ist. Dies gilt im besonderen für die 7-Desazapurinnucleoside, die nicht nur im Polynucleotidverband natürlicher Nucleinsäuren gefunden werden⁶⁾, sondern auch eine Reihe der Funktionen der Purinnucleoside übernehmen können⁷⁾.

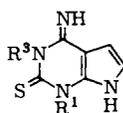
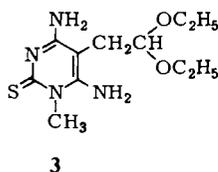
Eines der wichtigsten 7-Desazapurinnucleoside ist das dem Adenosin strukturanaloge Tubercidin (**1**)⁸⁾. Es wird durch Methyljodid im Neutralen ausschließlich an *N*-3 alkyliert; das Reaktionsprodukt erfährt jedoch im Alkalischen Dimroth-Umlagerung, wobei das *N*⁴-Methylderivat **2f** entsteht⁹⁾. Damit verhält sich Tubercidin wie Adenosin. Im Gegensatz zum Nucleosid Adenosin wird nun sein Aglycon Adenin im Neutralen fast ausschließlich an dem der Aminogruppe gegenüberliegenden Pyrimidinstickstoff methyliert¹⁰⁾, da hier die sterische Abschirmung dieses an sich stärker nucleophilen

Zentrums durch den β -D-Ribofuranosylrest aufgehoben ist. Diese Regioselektivität wurde unlängst zur Synthese von L-Discadenin genutzt¹¹⁾.

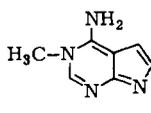
Unbekannt war bisher, welche Produkte bei der Methylierung des Tubercidin-Aglycons, des 4-Amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidins (**2a**), im neutralen und alkalischen Medium entstehen. Bei der Alkylierung von **2a** mit Methyljodid im Alkalischen fanden wir, daß unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse, wie schon bei der *N*-Glycosidierung mit Halogenosen beobachtet¹²⁾, ausschließlich das *N*-7-Methylisomere **2d** gebildet wird. Aufgrund der geringen Löslichkeit von Edukt und Produkt in der organischen Phase fällt **2d** jedoch nur in unbefriedigender Ausbeute an. Setzt man in die Reaktion hingegen das besser lösliche 4-Chlorderivat **2b** ein, so entsteht die 4-Chlor-7-methylverbindung **2c** in 75proz. Ausbeute und damit unter einfacheren Reaktionsbedingungen als von *Hammer*¹³⁾ beschrieben. Druckammonolyse von **2c** führt zum Aminoderivat **2d**.



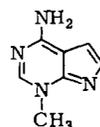
	R	R'
2a	NH ₂	H
b	Cl	H
c	Cl	CH ₃
d	NH ₂	CH ₃
e	NHCH ₃	H
f	NHCH ₃	β -D-Ribofuranosyl



	R ¹	R ³
4a	CH ₃	H
b	H	CH ₃



b: x HI
c: x HCl



b: x HI
c: x HCl

Im Gegensatz zur Methylierung im Alkalischen erfolgt im Neutralen Alkylierung des Pyrimidinringes von **2a**. Die Methylierung erfordert jedoch im Gegensatz zum Adenin, das bereits durch Methylbromid umgesetzt wird, das reaktivere Methyljodid. Wie das ¹H-NMR-Spektrum anzeigt, entstehen zwei Alkylierungsprodukte im Verhältnis 1:1. Die Alkylierung von **2a** im Neutralen ist damit im Gegensatz zum Adenin nicht selektiv.

Da die präparative Isolierung der reinen Isomeren Schwierigkeiten bereitet, haben wir versucht, ein Isomeres durch basenkatalysierte Kondensation von 2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäurenitril und *N*-Methylthioharnstoff über 4,6-Diamino-5-(2,2-diethoxy-

ethyl-1-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**3**) darzustellen. Die zuerst geringen Ausbeuten konnten auf 53% erhöht werden, wenn *N*-Methylthioharnstoff äquimolar eingesetzt wurde, wodurch das sonst ölige Reaktionsprodukt kristallin ausfällt. Die Cyclisierung von **3** kann nun in zwei Richtungen unter Bildung der isomeren Thione **4a** und **4b** erfolgen. Tatsächlich bilden sich beide Isomere, jedoch **4a** mit einem Anteil von ca. 75%. Das Hauptprodukt läßt sich aus der sauren Reaktionslösung als Hydrochlorid isomerenrein kristallisieren; das besser wasserlösliche Hydrochlorid des Nebenproduktes bleibt im Filtrat.

Eine strukturelle Zuordnung der kristallisierten Hauptprodukte auf chemischem Wege konnte auf dieser Stufe jedoch nicht erfolgen. Wir entschwefelten deshalb **4a** in *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) mit Raney-Nickel. Eine vollständige Desulfurierung war nur in diesem Lösungsmittel zu erreichen; in Methanol/Wasser beobachteten wir nur unvollständige Umsetzung und starke Adsorption der Substanz am Katalysator. Das aus **6a** gewonnene Hydrochlorid **6c** war nach Umkristallisation aus Methanol analysenrein und NMR-spektroskopisch einheitlich. Aus der langwelligen UV-Absorption dieses Isomeren (289 nm), die gegenüber **2a** (270 nm) stark bathochrom verschoben ist, wurde vermutet, daß ihm die Konstitution **6c** zukommt. Einen weiteren Hinweis liefert das Ausbleiben der Dimroth-Umlagerung¹⁴⁾, die für das Isomere **5a** zu erwarten wäre.

Tab. 1. UV-Absorptionsmaxima und -minima (nm) isomerer 4-Amino-*N*-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine sowie von *N*³-Methyl- und *N*⁴-Methyltubercidin (**2f**)

	0.07 M Na-Phosphat pH 7.0		0.1 N HCl		0.1 N NaOH	
	λ_{\max}	λ_{\min}	λ_{\max}	λ_{\min}	λ_{\max}	λ_{\min}
6a	289, 272 (Sch.)	249	289, 272 (Sch.), 232	248	311 (Sch.), 278, 246	301, 261, 235
5a	276	244	274, 224	242	300 (Sch.), 270, 240	252
2e	274	241	275, 226	245	274	240
2d	272	244	275	248	270	243
<i>N</i> ³ -Methyl- tubercidin ⁹⁾			272, 226 ^{a)}		295 (Sch.), 270, 227 ^{b)}	
2f ⁹⁾			272, 228 ^{a)}		273 ^{b)}	

a) pH 1. – b) pH 14.

Nachdem wir die Eigenschaften von **6c** kannten, gelang uns auch dessen Isolierung aus der Methylierungsreaktion von **2a**. Wir adsorbierten zu diesem Zweck das Isomerenmischung am Kationenaustauscher (H⁺-Form), entfernten Iodid durch Waschen mit Wasser und konnten mit 3 N HCl/Wasser (Gradient) die beiden Isomeren in Form der Hydrochloride wieder eluieren. Hierbei wird zuerst reines **5c** in geringer Menge eluiert, gefolgt vom Isomerenmischung und zuletzt wieder reinem **6c**. Da die chromatographische Abtrennung von **6c** verlustreich verlief, kristallisierten wir es aus dem Gemisch der isomeren Hydrochloride in Methanol aus, und erhielten es isomerenfrei. Dieses Isomere stimmte in allen Eigenschaften mit dem entschwefelten Hydrochlorid aus der Methylthioharnstoffkondensation überein und erfuhr ebenfalls keine Dimroth-Umlagerung.

Der Beweis für die Zuordnung der beiden im Pyrimidinring methylierten Substanzen konnte aber erst mit dem anderen Isomeren geführt werden. Dieses hatten wir bei der Ionenaustauschchromatographie des Methylierungsansatzes aus den ersten Fraktionen der HCl-Elution isomerenrein erhalten. Sein Massenspektrum zeigte mit $m/e = 148$ Monomethylierung an. Im UV- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterschied es sich zwar deutlich vom später eluierten Isomeren, ähnelte jedoch dem *N*-7-Methylierungsprodukt in seinen spektroskopischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu allen anderen Isomeren lagerte es sich nach 6 h Kochen in 2 N NaOH zum 4-Methylamino-Derivat **2e** um. Letzteres gewannen wir auch aus der 4-Chlorverbindung **2b** durch Austausch des Halogens gegen den Methylaminorest. Da nur das Isomere **5a** Dimroth-Umlagerung zu **2e** erfahren kann, handelt es sich bei der in der Chromatographie zuerst eluierten Verbindung um **5c**, bei der durch Kristallisation aus dem Isomerengemisch gewonnenen um **6c**.

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Signale von 4-Amino-*N*-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, δ (ppm); TMS interner Standard

	2-H	5-H	6-H	N-CH ₃	NH(NH ₂)	NH (Ring)
2d	8.11	6.55	7.14	3.71	6.93	—
2e	8.20	6.55	7.10	2.99 (d, $J = 4.5$ Hz)	7.38 (d, $J = 4.5$ Hz)	11.6
5a	8.43	7.03	7.40	3.76	7.73	~ 12
6a	8.25	6.60	7.18	3.88	7.73	~ 12

Bei den Isomeren **2d**, **2c** und **5a** fällt auf (Tab. 1), daß sich ihre UV-Spektren nur wenig unterscheiden, was ihre Zuordnung aus einem Gemisch heraus erschwert. Auffällig ist nur das stark bathochrom verschobene Absorptionsmaximum von **6a** und die charakteristische Veränderung des Spektrums im alkalischen Medium. Das *N*⁴-Methylderivat **2e** läßt sich eindeutig im $^1\text{H-NMR}$ identifizieren, denn es besitzt ein Methylsignal mit einer den anderen Isomeren gegenüber deutlich unterschiedlichen Verschiebung.

Tab. 3. Chromatographische Mobilitäten und pK_a^{app} -Werte von 4-Amino-*N*-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen

	Kieselgel, R_F $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (7:3)	pK_a^{app}		Kieselgel, R_F $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (7:3)	pK_a^{app}
2d	0.8 ^{a)}	5.2	5a	0.3	10.8
2e	0.8	5.9	6a	0.3	8.9

a) Beim zweimaligen Entwickeln wenig schneller als **2e**.

Der chromatographische Vergleich der Isomeren (Tab. 3) zeigt, daß sie ihrer Mobilität nach in zwei Gruppen zerfallen. Die im Pyrimidinring methylierten Verbindungen **5a** und **6a** von geringer Mobilität und **2d/2e** von größerer Mobilität. Eine chromatographische Trennung innerhalb einer Gruppe ließ sich nur bei **2d/2e** durch wiederholtes Entwickeln erreichen. Die im Pyrimidinring alkylierten Verbindungen **5a/6a** trennten sich im DC nicht, hier war die Trennung nur durch

Ionenaustauscherchromatographie bzw. fraktionierende Kristallisation möglich. Die unterschiedliche Mobilität von **2d/2e** gegenüber **5a/6a** muß in ihren pK_a -Werten gesucht werden; diese zeigen, daß im Neutralmedium die im Pyrimidinring methylierten Isomeren **5a** und **6a** ionisch vorliegen, was ihre größere Hydrophilie und damit geringere Mobilität im Laufmittel D erklärt. Vergleicht man die pK_a -Werte aller Isomeren mit denen der entsprechend methylierten Adenine, so fällt auf, daß die pK_a -Werte der 4-Aminomethylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine generell weit in den basischen Bereich verschoben sind; speziell bei **6a** wird gegenüber 3-Methyladenin¹⁵⁾ eine Verschiebung um fast drei pH-Einheiten gefunden.

Herrn H. Steker wird für experimentelle Unterstützung bei der Darstellung von **2d**, Herrn B. Seeger für die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren und Herrn E. Jonk für die der Massenspektren gedankt. Die Arbeit wurde durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* und das *Land Nordrhein-Westfalen* gefördert.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: SMP-20-Schmelzpunktgerät (Büchi, Schweiz); Werte nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. – ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker HX 60- und Varian EM 390-Spektrometer, δ -Werte in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard. – UV-Spektren: Zeiss PMQ-3, Shimadzu UV-200- und Kontron UVICON 210-Spektrometer; Massenspektren: Varian MAT 311 A.

Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgelplatten F-254 (Woelm, Eschwege); Substanznachweis durch UV₂₅₄-Absorption. Säulenchromatographie: Ionenaustauscher Lewatit S 1080 (Merck, Darmstadt); die Säulen waren mit einem Uvicord II und einem UltraRac Fraktionensammler (LKB-Instruments, Bromma, Schweden) verbunden. Laufmittel für die DC: A (Chloroform/Methanol 9:1), B (Chloroform/Methanol 85:15), C (Chloroform/Methanol 4:1), D (Chloroform/Methanol 7:3).

pK_a -Wert-Bestimmung: Die UV-Spektren wurden in Teorell/Stenhagen-Pufferlösungen¹⁶⁾ pH-abhängig aufgenommen und die Extinktionsänderungen gegen den pH-Wert aufgetragen.

4-Chlor-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (2c): 614 mg (4 mmol) 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**2b**)¹⁷⁾ in 25 ml Dichlormethan/5 ml Dimethoxyethan werden mit 150 mg (0.54 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 25 ml 50proz. Natronlauge versetzt und 15 min mit dem Vibromischer durchmischt. Nach Zugabe von 266 μ l (600 mg, 4.2 mmol) Methyljodid in 5 ml Dichlormethan läßt man 1 h, nach nochmaliger Zugabe der gleichen Mischung weitere 2 h mischen. Die org. Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das kristalline Rohprodukt (650 mg) wird aus Methanol umkristallisiert. 505 mg (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 124–126°C (Lit.¹⁵⁾: 120–122°C). – DC (Kieselgel, A): $R_F = 0.2$. – MS: $m/e = 167$ (M⁺), 139, 132, 117, 105. – UV (MeOH): $\lambda_{max} = 290, 271, 225$ nm ($\epsilon = 3400, 4400, 24600$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 3.84$ (s, CH₃), 6.65 (d, 5-H, $J = 5$ Hz), 7.74 (d, 6-H, $J = 5$ Hz), 8.67 (s, 2-H).

4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (2d): 193 mg (1.15 mmol) der Chlorverbindung **2c** in 50 ml ethanolischem Ammoniak (bei 0°C gesättigt) werden 10 h bei 130°C im Autoklaven erhitzt. Nach dem Erkalten wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert. 115 mg (67.7%) farblose Nadeln vom Schmp. 208–210°C. – DC (Kieselgel, B): $R_F = 0.6$. – UV (MeOH): $\lambda_{max} = 272$ nm ($\epsilon = 10600$).

C₇H₈N₄ (148.2) Ber. C 56.74 H 5.44 N 37.82 Gef. C 56.84 H 5.33 N 37.76

2d durch Methylierung von **2a** im alkalischen Medium: 125 μ l (283 mg, 2 mmol) Methyljodid in 5 ml Dichlormethan werden zu 250 mg (1.85 mmol) 4-Amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**2a**)¹⁸ in 10 ml Dichlormethan/5 ml 1,2-Dimethoxyethan gegeben. Man versetzt mit 75 mg (0.27 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid, 15 ml 50proz. Natronlauge und rührt 30 min mit dem Vibromischer, extrahiert die wäßrige Phase mehrfach mit Dichlormethan, filtriert und dampft ab. Umkristallisation aus Wasser gibt 60 mg (20%) farblose Nadeln vom Schmp. 208–210°C. – DC (Kieselgel, B): $R_F = 0.6$. – MS: $m/e = 148$ (M^+). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 30.63$ (CH₃), 98.30 (C-5), 102.38 (C-4a), 124.92 (C-6), 149.85 (C-7a), 151.54 (C-2), 157.36 (C-4).

Methylierung von **2a** zu den isomeren Hydroiodiden **5b/6b**: 400 mg (3 mmol) **2a** in 15 ml *N,N*-Dimethylacetamid werden mit 420 mg (186 μ l, 3 mmol) Methyljodid 3 h bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vak. eingedampft und aus dem öligen Rückstand mit Ethylacetat eine farblose bis graue Substanz zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Ethanol/Ethylacetat ergibt 621 mg (75%) des kristallinen Isomerenmisches **5b/6b** im Verhältnis 1:1, gemäß ¹H-NMR.

C₇H₉N₄ (276.1) Ber. C 30.45 H 3.29 N 20.39 Gef. C 30.67 H 3.39 N 20.49

4-Amino-1-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-hydrochlorid (**6c**): Das Gemisch der isomeren Iodide **5b/6b** (621 mg) wird in Wasser gelöst, mit wenig 1 *N* HCl angesäuert und an einer 30 \times 2.5 cm-Ionenaustauschersäule (Merck, Lewatit 1080 S, H⁺-Form) adsorbiert. Nach Waschen mit Wasser eluiert man mit 1000 ml Wasser/1000 ml 3 *N* HCl (linearer Gradient). Das Eluat wird eingedampft und das Isomerenmisch der Hydrochloride **5c/6c** nach dem Abdampfen quantitativ gewonnen. Der amorphe Rückstand wird in der Siedehitze in Methanol gelöst; beim Abkühlen kristallisiert **6c** stark angereichert (9:1) aus; durch erneute Kristallisation aus Methanol wird es isomerenfrei erhalten. 110 mg (20%) farblose Nadeln, die sich oberhalb von 300°C zersetzen. – DC (Kieselgel, D): $R_F = 0.3$. – UV (0.07 *M* Na-Phosphatpuffer, pH 7.0): $\lambda_{max} = 289, 274$ nm (Sch), ($\epsilon = 10200, 9100$). – ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 3.87$ (s, N-CH₃), 6.55 (d, 5-H, $J = 4$ Hz), 7.20 (d, 6-H, $J = 4$ Hz), 8.20 (s, 2-H).

C₇H₉ClN₄ (184.6) Ber. C 45.53 H 4.91 Cl 19.20 N 30.35
Gef. C 45.72 H 5.08 Cl 19.11 N 30.30

4-Amino-3-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-hydrochlorid (**5c**): Das Rohprodukt der Methylierung von **2a** wird chromatographiert, wie unter **6c** beschrieben. Die Anfangsfractionen des Eluats, die im UV ein Absorptionsmaximum bei 274 nm besitzen, werden vereinigt, eingedampft und der feste Rückstand aus wenig Methanol kristallisiert. 50 mg (12%) farblose Nadeln, die sich oberhalb von 300°C zersetzen. – UV (0.1 *N* HCl): $\lambda_{max} 274, 224$ nm ($\epsilon = 9200, 16000$). – MS: $m/e = 148$ (M^+). – ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 3.70$ (s, CH₃), 6.52 (d, 5-H, $J = 5$ Hz), 7.24 (d, 6-H, $J = 5$ Hz), 8.10 (s, 2-H).

C₇H₉ClN₄ (184.6) Ber. C 45.53 H 4.91 Gef. C 45.30 H 4.93

4,6-Diamino-5-(2,2-diethoxyethyl)-1-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**3**): 2.5 g (14 mmol) 2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäurenitril und 1.26 g (14 mmol) *N*-Methylthioharnstoff werden in 10 ml absol. Ethanol gelöst und mit 25 ml 1 *M* Natriumethylat-Lösung versetzt. Man kocht die Mischung 4 h unter Rückfluß, engt ein und versetzt mit 20 ml Wasser. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank kristallisieren farblose Plättchen, die abgesaugt, mit etwas kaltem Wasser gewaschen und getrocknet werden. Umkristallisation aus Wasser ergibt 2.0 g (53%) farblose Tafeln vom Schmp. 190–192°C. – DC (Kieselgel, A): $R_F = 0.26$. – UV (MeOH): $\lambda_{max} = 305, 273, 248$ nm ($\epsilon = 12000, 9850, 16600$), $\lambda_{min} = 286, 260, 229$ nm. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.5$ Hz, 2 Acetal-CH₃), 2.30 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 6$ Hz, CH₂), 3.65 (m, $J = 7.5$ Hz, Acetal-CH₂), 4.00 (s, N-CH₃), 4.72 (t, $J = 4.5$ Hz, Acetal-CH), 5.7 (s, NH₂), 6.1 (s, NH₂). –

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 15.15$ (2 Acetal- CH_3), 29.60 (CH_2), 62.43 (2 Acetal- CH_2), 82.76 (CH), 102.00 (C-5), 154.71 (C-4), 159.11 (C-6), 177.25 (C-2).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (272.4) Ber. C 48.51 H 7.40 N 20.57 S 11.77
Gef. C 48.51 H 7.51 N 20.42 S 11.88

4-Amino-1-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-thion (4a): 4.0 g (14.8 mmol) des Pyrimidin-Derivates **3** in 40 ml 2 N HCl werden 30 min bei Raumtemp. gerührt und die bis dahin abgetrennten Kristalle abfiltriert. Das **4a**-Hydrochlorid (1.8 g) wird nach Kristallisation mit Ammoniak aus Wasser umkristallisiert. 1.4 g (53%) farblose Nadeln, die bis 310°C nicht schmelzen. DC (Kieselgel, D): $R_F = 0.8$. – UV (Na-Phosphatpuffer, pH 7.0). – $\lambda_{\text{max}} = 308, 257$ nm ($\epsilon = 12200, 24500$), $\lambda_{\text{min}} = 274$ nm. – ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.88$ (s, N- CH_3), 6.55 (d, 5-H, $J = 4.5$ Hz), 6.92 (d, 6-H, $J = 4.5$ Hz), 7.6 (s, NH_2 , breit), um 11.9 (s, NH). – ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 36.27$ (CH_3), 98.43 (C-5), 102.00 (C-4a), 118.51 (C-6), 142.08 (C-7a), 155.03 (C-4), 176.86 (C-2).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ (180.2) Ber. C 46.65 H 4.47 N 31.09 S 17.79
Gef. C 46.85 H 4.57 N 31.16 S 17.74

Cyclisierung von 3 zum Isomerengemisch 4a/4b: Behandelt man **3** wie oben, vervollständigt jedoch die Abscheidung des Niederschlages mit konz. Ammoniak (bis pH 9.0), so erhält man 2.08 g (78%) eines Isomerengemisches, das chromatographisch einheitlich wie **4a** wandert, im ^1H -NMR jedoch zwei Sätze von Signalen mit dem Intensitätsverhältnis 3:1 zeigt.

Hauptkomponente identisch mit **4a**. – Nebenkomponente: ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.97$ (s, N- CH_3), 6.55 (d, 5-H, $J = 4.5$ Hz), 6.92 (d, 6-H, $J = 4.5$ Hz), 8.1 (s, NH_2 , breit). – ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 96.17$ (C-5), 101.05 (C-4a), 121.03 (C-6), 148.95 (C-7a), 152.24 (C-4), 172.90 (C-2).

6c durch Desulfurierung von 4a: 720 mg (4 mmol) des Thions **4a** in 40 ml *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) werden mit 2 ml Raney-Nickel-Suspension 2 h unter Rückfluß gekocht. Man filtriert noch heiß durch ein Blaubandfilter und dampft das DMA im Hochvak. ab. Der ölige Rückstand wird mit wenig verd. Salzsäure aufgenommen und zur Trockne eingeeengt. Restlichen Chlorwasserstoff vertreibt man durch Abdampfen mit Wasser. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert, wobei man 530 mg (72%) gelbliche Nadeln erhält, identisch mit **6c** aus der Methylierung.

4-Methylamino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2e): 500 mg (3.3 mmol) **2b**¹⁷⁾ in 20 ml Methanol werden mit 5 ml 35proz. wäßriger Methylaminlösung (57 mmol) und 1 Tropfen konz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß gekocht. Man engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein, löst in wenig heißem Wasser, filtriert von ungelösten Verunreinigungen und engt erneut ein, worauf die Substanz auskristallisiert. Nach Filtrieren und Trocknen erhält man 410 mg (85%) farblose Nadeln vom Schmp. 235°C (Lit.¹⁹⁾ 236°C). – DC (Kieselgel, C): $R_F = 0.7$. – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 274$ nm ($\epsilon = 13600$), $\lambda_{\text{min}} = 241$ nm. – ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.99$ (d, CH_3 , $J = 4.5$ Hz), 6.55 (d, 5-H, $J = 3$ Hz), 7.10 (d, 6-H, $J = 3$ Hz), 7.38 (m, breit, NH, $J = 4.5$ Hz), 8.20 (s, 2-H), um 11.6 (breit, Ring-NH). – ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 27.13$ (CH_3), 98.50 (C-5), 102.64 (C-4a), 120.58 (C-6), 149.98 (C-7a), 151.54 (C-2), 156.72 (C-4).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4$ (148.2) Ber. C 56.74 H 5.44 N 37.82 Gef. C 56.60 H 5.57 N 37.88

Dimroth-Umlagerung von 5c zu 2e: 40 mg (0.2 mmol) **5c** in 1 ml Methanol werden mit 2 ml 2 N NaOH 6 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird mit HCl neutralisiert und abgedampft. Der feste Rückstand wird mit Methanol extrahiert, die Extrakte liefern nach Eindampfen 22 mg (55%) farblose Kristalle vom Schmp. 230°C, identisch mit **2e**.

- 1) C. E. Searle (Ed.), Chemical Carcinogens, A. C. S. Monograph 173, A. C. S. Washington, 1976.
- 2) J. W. Jones und R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. **85**, 193 (1963); A. D. Broom, L. B. Townsend, J. W. Jones und R. K. Robins, Biochemistry **3**, 494 (1964).
- 3) P. D. Lawley und P. Brookes, Biochem. J. **89**, 127 (1963).
- 4) J. A. McCloskey und S. Nishimura, Acc. Chem. Res. **10**, 403 (1977).
- 5) U. Lüpke und F. Seela, Chem. Unserer Zeit **12**, 189 (1968).
- 6) 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).
- 7) F. Seela, Q. H. Tran-Thi, H. Mentzel und V. A. Erdmann, Biochemistry (1981), im Druck.
- 8) R. J. Suhadolnik, Nucleoside Antibiotics, Wiley-Interscience, New York 1970; R. J. Suhadolnik, Nucleosides as Biological Probes, Wiley-Interscience, New York 1979.
- 9) J. F. Gerster, B. Carpenter, R. K. Robins und L. B. Townsend, J. Med. Chem. **10**, 326 (1967).
- 10) T. Fujii, G. C. Walker, N. J. Leonard, D. C. DeLong und K. Gerzon, J. Med. Chem. **22**, 125 (1979).
- 11) F. Seela und D. Hasselmann, Chem. Ber. **112**, 3072 (1979).
- 12) F. Seela und H.-D. Winkeler, Angew. Chem. **93**, 105 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **20**, 97 (1981).
- 13) R. H. Hammer, J. Pharm. Chem. **55**, 1996 (1966).
- 14) O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. **373**, 336 (1910).
- 15) B. C. Pal, Biochemistry **1**, 558 (1962).
- 16) T. Teorell und E. Stenhagen, Biochem. Z. **299**, 416 (1938).
- 17) U. Lüpke und F. Seela, Chem. Ber. **112**, 3526 (1979); **2b** wurde direkt aus dem hydrolysierten Ansatz durch Zugabe von 2 N NaOH (Neutralpunkt) auskristallisiert.
- 18) H.-D. Winkeler und F. Seela, Chem. Ber. **113**, 2069 (1980).
- 19) Burroughs Wellcome & Co., USA, Inc. (Erf. G. H. Hitchings, K. W. Ledig und R. A. West), US-Pat. 3037980 (5. 6. 1962) [Chem. Abstr. **57**, 15129 g (1962)].

[348/80]