

Regioselektive Synthese der *N*-Monomethyl-Derivate des 7-Desazahypoxanthins

Frank Seela*, Werner Bußmann und Andreas Götze

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

Eingegangen am 7. Oktober 1981

Die Methylierung von 3,7-Dihydro-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**1a**) oder seines 2-Methylthioderivates mit Dimethylsulfat führt im alkalischen Medium bevorzugt zu den *N*-3-Methyl-Derivaten **2a** bzw. **2b**. Das *N*-1-Isomer **3** wird hingegen durch Kondensation von 2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäure-ethylester mit *N*-(Methyl)thioharnstoff über das Pyrimidinderivat **4a** durch Cyclisierung zu **5a** und anschließende Desulfurierung erhalten. Phasentransfer-Methylierung von 4-Methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin führt zu **8a**, aus dem durch Etherspaltung und Entschwefelung das *N*-7-Methylisomer **8c** entsteht.

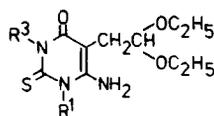
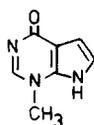
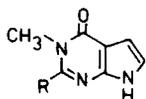
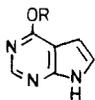
Regioselective Synthesis of the *N*-Monomethyl Derivatives of 7-Deazahypoxanthine

Methylation of 3,7-dihydro-4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (**1a**) or its 2-methylthio derivative with dimethyl sulfate in alkaline solution leads preferentially to the 3-methyl derivatives **2a** or **2b**, respectively. The *N*-1 isomer **3**, however, is obtained by condensation of ethyl 2-cyano-4,4-diethoxybutyrate with *N*-(methyl)thiourea *via* the pyrimidine **4a** which after cyclisation to **5a** was desulfurised to **3**. Phase-transfer methylation of 4-methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine furnishes **8a** which after ether cleavage and desulfurisation gave the *N*-7-methyl isomer **8c**.

Alkylierende Agenzien wie Nitrosomethylharnstoff, Diazomethan oder auch Dimethylsulfat stellen die größte Gruppe von potentiellen Mutagenen und Cancerogenen dar. Ihre Wirkung entfalten sie u. a. durch Alkylierung von Nucleinsäuren, die dann fehlerhaft abgelesen werden können¹⁾. Während die Alkylierungsprodukte, speziell die Methylierungsprodukte der Purin- oder Pyrimidin-Nucleoside und deren Aglycone weitgehend bekannt sind und in ihrer Konstitution aufgeklärt werden konnten, weiß man bisher wenig über die Methylierungsprodukte seltener Nucleoside^{2,3)}. Unter ihnen gilt den Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleosiden sowie deren Aglyconen unser spezielles Interesse, da sie eine den Purinverbindungen vergleichbare Raumerfüllung besitzen, jedoch im Heterocyclus eine veränderte Elektronenverteilung, die die Nucleophilie der Ringstickstoffe und damit deren Alkylierbarkeit beeinflusst.

In einer früheren Mitteilung⁴⁾ haben wir von der Darstellung und Zuordnung der 4 isomeren Monomethyl-Derivate des 4-Aminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidins, dem Aglycon des Nucleosidantibiotikums Tubercidin, berichtet. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Darstellung sowie Konstitutionsermittlung der Monomethyl-Derivate des 7-Desazahypoxanthins (**1a**).

Die Purinbase Hypoxanthin reagiert in alkalischer Lösung mit Methyljodid unter Bildung eines 1,7-Dimethylderivates⁵⁾. Die Dimethylierung ist bei Hydroxypurinen selbst beim Unterschuß des Alkylierungsmittels kaum zugunsten des Monomethylderivates zu unterdrücken. Da das Pyrrolopyrimidin-Derivat **1a** keinen zweiten Stickstoff im Fünfring besitzt, ist zu erwarten, daß bei dessen Methylierung bevorzugt ein Monomethyl-Derivat entsteht.

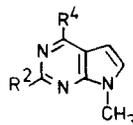
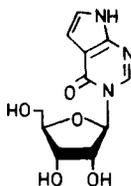
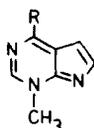
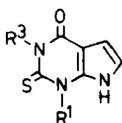


	R
<u>1a</u>	H
<u>b</u>	CH ₃

	R
<u>2a</u>	H
<u>b</u>	SCH ₃

3

	R ¹	R ³
<u>4a</u>	CH ₃	H
<u>b</u>	H	CH ₃



	R ¹	R ³
<u>5a</u>	CH ₃	H
<u>b</u>	H	CH ₃

	R
<u>6a</u>	Cl
<u>b</u>	NH ₂

7

	R ²	R ⁴
<u>8a</u>	SCH ₃	OCH ₃
<u>b</u>	SCH ₃	OH
<u>c</u>	H	OH

Wir haben deshalb die Verbindung **1a**⁶⁾ in 0.1 N Natronlauge bei Raumtemperatur mit der äquimolaren Menge Dimethylsulfat behandelt. Nach 5 h Reaktionszeit zeigt das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform/Methanol 8:2) neben noch nicht umgesetztem Ausgangsmaterial ein schneller wanderndes Hauptprodukt und ein Nebenprodukt mit wesentlich geringerer Mobilität. Das Hauptprodukt besitzt ein gegenüber **1a** kaum verändertes UV-Maximum, das des Nebenproduktes liegt um 21 nm bathochrom verschoben bei 280 nm. Durch quantitative Auswertung mit dem Dünnschichtscanner ergeben sich Anteile von 20% Ausgangssubstanz, 65% Hauptprodukt und 10% Nebenprodukt.

Aus dem Gemisch läßt sich das Hauptprodukt durch mehrfaches Umkristallisieren in 41proz. Ausbeute isolieren. Diese Verbindung ist nicht die Methoxyverbindung **1b**⁷⁾, da diese im Chromatogramm wesentlich schneller wandert. Da das isolierte Methylie-

rungsprodukt ein ähnliches UV-Spektrum wie die Stammverbindung **1a** besitzt, sollte sie entweder die Konstitution **2a** oder **8c** besitzen, denn *N*-1-methylierte Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine zeigen bathochrom verschobene UV-Maxima⁴⁾.

Tab. 1. UV-Absorptionsmaxima [nm] isomerer Methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

		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}
3	(N ¹ CH ₃)	281	241	291	279	303	291
		265 ^{a)}		265	239	272	256
						239	232
2a	(N ³ CH ₃)	263	237	263	237	269	247
						230 ^{a)}	
8c	(N ⁷ CH ₃)	264	241	264	241	264	239
1b	(OCH ₃)	264	235	269	244	265	244

^{a)} Schulter.

Vom 4-Amino-2-methylthio-6-pyrimidinon ist bekannt, daß es am Lactimstickstoff methyliert wird⁸⁾; wir haben deshalb auch 3,7-Dihydro-2-methylthio-4H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on⁶⁾ unter den entsprechenden Bedingungen im Alkalischen mit Dimethylsulfat behandelt. Das Reaktionsprodukt, das hier direkt aus der Lösung ausfällt, ist nach Entschwefelung mit Raney-Nickel mit dem Hauptprodukt aus der Methylierung von **1a** identisch. Aufgrund der besseren Umsetzung und der leichteren Isolierbarkeit des Methylthioderivates ist das Isomer auf diesem Wege jedoch in höherer Ausbeute zu gewinnen.

Da das Methylierungsprodukt im ¹³C-NMR-Spektrum sehr ähnliche Verschiebungen (Tabelle 2) wie das Nucleosid **7**⁷⁾ aufweist, haben wir ihm vorerst die Konstitution **2a**, seinem 2-Methylthio-Derivat die Konstitution **2b** zugeordnet. Die UV-spektroskopischen Daten von **2a** stehen auch im Einklang mit denen von **7**. Dort hatten wir beobachtet, daß die an N-3 glycosylierte Verbindung im neutralen und sauren Medium ein ähnliches UV-Spektrum wie 7-Desazainosin besitzt, im alkalischen Medium sich jedoch das Minimum von **7** um ca. 14 nm bathochrom verschiebt.

Tab. 2. ¹³C-NMR-Verschiebungen isomerer Methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine sowie des Nucleosids **7** in [D₆]DMSO, δ -Werte (TMS als interner Standard)

	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7a	NCH ₃ /OCH ₃
3	146.96	166.34	106.94	102.79	118.20	138.11	35.32
2a	146.05	158.11	106.82	101.73	120.76	147.61	32.85
8c	143.19	158.17	107.68	101.15	124.45	147.35	31.01
1b	150.37	162.22	104.39	97.79	124.01	152.57	53.17
7 ⁷⁾	144.15	157.43	106.14	102.12	120.58	147.20	—
1a ⁶⁾	143.16	158.49	107.67	101.96	119.87	148.09	—

Da das Nebenprodukt aus der Methylierung von **1a** schwierig zu isolieren war, haben wir versucht, die Methylgruppe regioselektiv in den Pyrimidinring einzubauen. Die Kondensation von *N*-(Methyl)thioharnstoff mit 2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäure-ethyl-

ester kann zu den Pyrimidinderivaten **4a** und **4b** führen. Wie Chromatographie und ¹H-NMR-Spektrum zeigen, entsteht bei der Reaktion jedoch in fast 90proz. Ausbeute nur eine Substanz. Die unterschiedliche Nucleophilie der Stickstoffe des *N*-(Methyl)thioharnstoffs führt hier also zum regioselektiven Angriff, wie er auch schon bei der Kondensation von 2-Cyanessigsäure-ethylester mit *N*-(Methyl)thioharnstoff beobachtet wurde und dort 4-Amino-3-methyl-2-thioxo-6-pyrimidinon lieferte⁹⁾. Dieser Befund legt nahe, daß sich hier die Verbindung **4a** gebildet hat. Da auf dieser Stufe keine endgültige Konstitutionszuordnung vorgenommen werden konnte, haben wir die Verbindung mit Säure cyclisiert und anschließend mit Raney-Nickel entschweifelt. Das so erhaltene Reaktionsprodukt unterschied sich vom Hauptprodukt aus der Methylierung von **1a**, zeigte jedoch das gleiche langwellige UV-Absorptionsmaximum wie das Nebenprodukt aus dieser Methylierungsreaktion.

Aufgrund stark bathochrom verschobener UV-Maxima (Tabelle 1) wurde vermutet, daß es sich bei dem durch Kondensation gewonnenem Isomer um **3** handelt. Zum endgültigen Konstitutionsbeweis haben wir die Verbindung mit Phosphoroxchlorid in ihr Chlorderivat übergeführt und anschließend das Halogen durch Druckammonolyse gegen eine Aminogruppe ausgetauscht. So gelangten wir zu einer Aminoverbindung, die sowohl im UV- und NMR-spektroskopischen Verhalten als auch chromatographisch mit dem bereits früher von uns dargestellten **6b**⁴⁾ identisch ist, womit gezeigt war, daß die Chlorverbindung die Konstitution **6a**, das Methylderivat aus der Cyclisierung die Konstitution **3** besitzt.

Im Gegensatz zu **2a** besitzt das Isomer **3** ein schon im neutralen Medium um 18 nm bathochrom verschobenes UV Maximum (Tabelle 1), das sich im sauren um 10 nm, im alkalischen um mehr als 20 nm bathochrom verschiebt. Die Befunde zeigen auch, daß die Stammverbindung **1a** in wäßriger Lösung im wesentlichen als Lactam mit dem Proton an N-3 vorliegt. Im ¹³C-NMR-Spektrum von **3** ist das Signal des Carbonylkohlenstoffs deutlich gegenüber denen von C-4 der Vergleichsverbindungen verschoben (Tabelle 2), während im Protonenspektrum nur bei den Methylsignalen der Isomeren signifikante Unterschiede auftreten (Tabelle 3).

Das noch fehlende Methylisomer **8c** konnte ebenfalls durch Methylierung erhalten werden. Um die Methylierung im Pyrimidinring zu unterdrücken, wurde die Lactimgruppierung durch Veretherung blockiert. Gleichzeitig benutzten wir aus Gründen der Löslichkeit einen Methylthioest an C-2. Zur Methylierung des Pyrrolstickstoffs von 4-Methoxy-2-methylthio-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin¹⁰⁾ ist es nötig, diesen in sein Anion zu überführen. Dies gelingt am einfachsten mit 50proz. Natronlauge. Die Reaktion wird unter den Bedingungen der Phasentransfer-Katalyse in einem zweiphasigen Gemisch aus Dichlormethan/50proz. wäßriger Natronlauge in Gegenwart von Tetrabutyl-

Tab. 3. ¹H-NMR-Verschiebungen isomerer Methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine in [D₆]DMSO, δ-Werte (TMS als interner Standard)

	2-H	5-H	6-H	NCH ₃ /OCH ₃
3	8.09	6.38 (d, 3 Hz)	6.98 (d, 3 Hz)	3.71
2a	8.03	6.37 (d, 3 Hz)	6.93 (d, 3 Hz)	3.42
8c	7.93	6.46 (d, 3 Hz)	7.14 (d, 3 Hz)	3.76
1b	8.44	6.53 (d, 3 Hz)	7.40 (d, 3 Hz)	4.08

ammonium-hydrogensulfat durchgeführt¹¹⁾. Unter diesen regioselektiven Bedingungen entsteht nur ein Reaktionsprodukt, dessen Methoxygruppe durch Behandeln mit Chlorwasserstoff in Dioxan abgespalten werden kann. Die physikalischen Eigenschaften der so erhaltenen Verbindung stimmen mit denen des 7-Methylisomers **8b** überein, das bereits früher auf anderem Wege dargestellt worden war¹³⁾. Zugleich zeigt sich im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, A), daß die Verbindung vom *N*-3-Isomeren **2b** verschieden ist. Damit ist die Methylierungsposition *N*-7 und die Konstitution **8b** gesichert.

Tab. 4. Chromatographische Mobilitäten und pK_a^{app} -Werte^{a)} isomerer Methylpyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidine

	R_F (Kieselgel) (Chloroform/Methanol 4:1)	pK_a^{app}
3	0.1	3.9, 10.7
2a	0.67	—
8c^{b)}	0.67	—
1b	0.74	—

^{a)} Es handelt sich um „apparent“- pK -Werte und nicht um pK_a -Werte bei unendlich niedrigen Ionenstärken. — ^{b)} Beim mehrfachen Entwickeln in Chloroform/Methanol (95:5) etwas langsamer als **2a**.

Mit Raney-Nickel läßt sich **8b** entschweifeln, jedoch muß *N,N*-Dimethylacetamid als Lösungsmittel verwendet werden, da die Umsetzung sonst unvollständig bleibt. Das entschweifelte Reaktionsprodukt besitzt ein UV-Spektrum, das im neutralen, sauren und alkalischen Medium mit dem von 7-Desazainosin übereinstimmt¹²⁾. Damit kommt dieser Verbindung die Konstitution **8c** zu, mit der Methylgruppe an *N*-7. Das Signal dieser *N*-Methylgruppe liegt im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 3.76$ und damit deutlich anders als bei **2a** ($\delta = 3.42$), für das folglich die vorgeschlagene Konstitution zutrifft.

Die ¹³C-Spektren der isomeren Methylierungsprodukte spiegeln die Unterschiede der Konstitution in charakteristischer Weise wieder. Das *N*-7-Isomere zeigt gegenüber der nicht methylierten Verbindung **1a** im wesentlichen eine Verschiebung des C-6-Signals zu tieferem Feld. Eine ähnliche Tieffeldverschiebung findet man bei den Isomeren **2a** und **3** für C-2; zusätzlich ist bei dem *N*-1-Isomeren **3** auch das Brückenkopf-C-Atom (C-7a) stark verschoben. Diese Befunde stehen im Einklang mit den entsprechenden Konstitutionen, weil Verschiebungen im wesentlichen für diejenigen C-Atome erwartet werden, die der Methylierungsstelle benachbart sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie wird für finanzielle Förderung gedankt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: SMP-20-Schmelzpunktgerät (Büchi, Schweiz); Werte nicht korrigiert. — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. — ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker-WP-250- und Varian-EM-390-Spektrometer, δ -Werte relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard. — UV-Spektren: Shimadzu-UV-210A- und Kontron-UVICON-210-Spektrometer.

Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgelplatten F-254 (Woelm, Eschwege); Detektion durch UV₂₅₄-Absorption. Laufmittel für die DC: A = Chloroform/Methanol 9:1, B = Chloroform/Methanol 7:3, C = Chloroform/Methanol 4:1.

Die quantitative Auswertung der Dünnschichtchromatogramme erfolgte mit einem Dünnschichtscanner CS 920 (Shimadzu, Japan).

pK_a -Wert-Bestimmung: Die UV-Spektren wurden in Teorell/Stenhagen-Pufferlösungen¹²⁾ pH-abhängig aufgenommen und die Extinktionsänderungen gegen den pH-Wert aufgetragen.

3,7-Dihydro-3-methyl-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (2a) durch Methylierung von 1a: 550 mg (4.1 mmol) **1a**⁶⁾ in 41 ml 0.1 N NaOH werden mit 513 mg (4.10 mmol) Dimethylsulfat 5 h gerührt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der feste Rückstand mehrfach aus Methanol/Wasser umkristallisiert; 250 mg (41%) farblose Kristalle vom Schmp. 286–288°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} = 260, 275 nm (ϵ = 8500, 7500).

C₇H₇N₃O (149.2) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.17 Gef. C 56.34 H 4.82 N 28.24

3,7-Dihydro-3-methyl-2-methylthio-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (2b): 2.00 g (11.0 mmol) 3,7-Dihydro-2-methylthio-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on⁶⁾ in 60 ml 1 N NaOH werden mit 6.93 g (55.0 mmol) Dimethylsulfat 6 h bei Raumtemp. gerührt. Der kristalline Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert; man erhält 1.3 g (61%) farblose, federbüschelartige Kristalle vom Schmp. 292°C (Zers.). – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.75. – UV (Methanol): λ_{\max} = 216, 270, 284 nm (ϵ = 21000, 11000, 11300). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.60 (s, SCH₃), 3.51 (s, NCH₃), 6.45 (d, J = 3 Hz, 5-H), 6.98 (d, J = 3 Hz, 6-H). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 14.50 (SCH₃), 29.21 (NCH₃), 101.82 (C-5), 102.97 (C-4a), 119.46 (C-6), 146.64 (C-7a), 155.55 (C-2), 157.99 (C-4).

C₈H₉N₃OS (195.2) Ber. C 49.21 H 4.65 N 21.52 S 16.42

Gef. C 49.02 H 4.71 N 21.41 S 16.46

3,7-Dihydro-3-methyl-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (2a) durch Entschwefelung von 2b: 1.0 g (5.1 mmol) **2b** in 50 ml *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) werden mit ca. 2 g Raney-Nickel unter Rückfluß gekocht. Man verfolgt den Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch und erneuert bei unvollständiger Umsetzung den Katalysator. Nachdem sich keine Ausgangsverbindung mehr nachweisen läßt, filtriert man und dampft das DMA i. Hochvak. ab. Der kristalline Rückstand wird aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. 600 mg (79%) farblose Nadeln vom Schmp. 286–288°C (Zers.); keine Schmelzpunktserniedrigung durch die aus **1a** gewonnene Verbindung.

6-Amino-5-(2,2-diethoxyethyl)-1,2-dihydro-1-methyl-2-thioxo-4(3H)-pyrimidinon (4a): 3.9 g (43 mmol) *N*-(Methyl)thioharnstoff und 9.2 g (40 mmol) 2-Cyan-4,4-diethoxybuttersäure-ethylester in 25 ml abs. Ethanol werden mit 43 ml 1 M Natriumethanolat 4 h unter Rückfluß gekocht. Man engt bis zur Trockne ein und nimmt mit wenig Wasser auf. Nach Zugabe von ca. 2 ml Eisessig fällt **4a** aus und wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. 9.65 g (88%) farblose Nadeln vom Schmp. 164°C. – DC (Kieselgel, A): R_F = 0.59. – UV (Methanol): λ_{\max} = 241, 280 nm (ϵ = 6000, 17200). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 2 CH₃), 3.3–3.7 (m, 3 CH₂), 3.82 (s, NCH₃), 4.53 (t, J = 6 Hz, CH), 6.63 (s, NH₂), 11.97 (s, breit, Ring-NH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 15.01 (2 CH₃), 28.89 (CH₂), 35.78 (NCH₃), 61.63 (2 OCH₂), 87.83 (C-5), 102.24 (CH), 153.77 (C-6), 160.22 (C-4), 175.08 (C-2).

C₁₁H₁₉N₃O₃S (273.4) Ber. C 48.33 H 7.01 N 15.37 S 11.73

Gef. C 48.56 H 7.05 N 15.28 S 12.05

1,2,3,7-Tetrahydro-1-methyl-2-thioxo-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (5a): 1.5 g (5.5 mmol) **4a** werden mit 20 ml 1 N HCl versetzt. Die Suspension wird bei Raumtemp. 5 h gerührt und der Feststoff abfiltriert. 0.72 g (72%) farblose Nadeln, die bis 300°C nicht schmelzen. – DC (Kiesel-

gel, A): $R_F = 0.37$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 298, 242 \text{ nm}$ ($\epsilon = 22400, 12100$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.85$ (s, NCH_3), 6.50 (d, 5-H, $J = 3 \text{ Hz}$), 6.99 (d, 6-H, $J = 3 \text{ Hz}$), 12.09 (breit, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 35.85$ (NCH_3), 103.56 (C-4a), 104.09 (C-5), 118.80 (C-6), 140.13 (C-7a), 157.02 (C-4), 173.08 (C-2).

$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (181.2) Ber. C 46.40 H 3.89 N 23.19 S 17.69
Gef. C 46.53 H 3.99 N 23.28 S 17.54

1,7-Dihydro-1-methyl-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**3**): 1.87 g (10.2 mmol) **5a** werden in 50 ml konz. wäßrigem Ammoniak gelöst, mit ca. 20 g Raney-Nickel versetzt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat wird eingengt, wobei **3** ausfällt. Man kristallisiert aus Methanol um, und erhält 1.44 g (90%) farblose Rhomboeder, die bis 300 °C nicht schmelzen. – DC (Kieselgel, C): $R_F = 0.44$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 280, 262 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8400, 7400$) [Lit. ¹⁴]: UV (Wasser): $\lambda_{\max} = 281, 266 \text{ nm}$].

$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (149.2) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.17 Gef. C 56.51 H 4.95 N 28.36

4-Chlor-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**6a**): 1.94 g (13.0 mmol) **3** werden mit 22 ml POCl_3 1 h unter Rückfluß gekocht. I. Vak. wird POCl_3 abdestilliert und der Rückstand mit konz. wäßrigem Ammoniak unter Kühlung (zerstoßenes Eis) hydrolysiert. Man extrahiert mit Chloroform, engt die organische Phase ein und kristallisiert aus Methanol um. 1.53 g (70%) gelbe Nadeln, die bei 87 °C sublimieren (Normaldruck). – DC (Kieselgel, A): $R_F = 0.50$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 356, 297, 242 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1200, 6800, 14000$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.21$ (s, NCH_3), 6.78 (d, 5-H, $J = 3 \text{ Hz}$), 7.90 (d, 6-H, $J = 3 \text{ Hz}$), 8.25 (s, 2-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 36.78$ (NCH_3), 101.87 (C-5), 124.32 (C-4a), 139.12 (C-6), 146.72 (C-2), 148.46 (C-7a), 149.46 (C-4).

$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_3$ (167.6) Ber. C 50.17 H 3.61 N 25.07 Cl 21.15
Gef. C 50.31 H 3.79 N 25.20 Cl 21.16

4-Amino-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**6b**): 0.5 g (3.0 mmol) **6a** werden mit 50 ml gesättigtem, ethanolischem Ammoniak im Autoklaven auf 120 °C erhitzt. Nach 17 h kühlt man ab und engt die Reaktionslösung i. Vak. ein. Der kristalline Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert und es werden 320 mg (72%) farbloses, kristallines **6b** erhalten. – DC (Kieselgel, C): $R_F = 0.3$ [Lit. ⁹]: $R_F = 0.3$]. – UV (Phosphatpuffer, pH 7.0): $\lambda_{\max} = 289, 249 \text{ nm}$. – UV: $\lambda_{\max} = 289, 249 \text{ nm}$. Keine Veränderung beim Kochen mit 1 N NaOH.

4-Methoxy-7-methyl-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**8a**): 500 mg (2.6 mmol) 4-Methoxy-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin¹⁰ werden in 20 ml Dichlormethan/Dimethoxyethan (9:1) gelöst. Man versetzt mit dem gleichen Volumen 50proz. NaOH, 10 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und durchmischt kurzzeitig (Vibromischer). Nach Zugabe von 284 mg (125 μl , 2 mmol) Methyljodid setzt man das Durchmischen weitere 40 min fort. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält 341 mg (68%) schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 78 °C. – DC (Kieselgel, C): $R_1 = 0.6$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 237, 283 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19500, 12300$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.58$ (s, SCH_3), 3.75 (s, NCH_3), 4.01 (s, OCH_3), 6.38 (d, 5-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 7.18 (d, 6-H, $J = 4 \text{ Hz}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.53$ (SCH_3), 30.85 (NCH_3), 53.32 (OCH_3), 97.44 (C-5), 101.20 (C-4a), 126.73 (C-6), 152.31 (C-7a), 161.69 (C-2), 162.14 (C-4).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ (209.3) Ber. C 51.65 H 5.29 N 20.07 S 15.32
Gef. C 51.87 H 5.23 N 20.03 S 15.15

3,7-Dihydro-7-methyl-2-methylthio-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**8b**): 300 mg (1.56 mmol) **8a** in 10 ml Dioxan/5 ml 0.5 N HCl werden mit 6 mg 4,4'-Thiobis(2-*tert*-butyl-5-methylphenol) versetzt und 20 h unter Rückfluß gekocht. Man dampft ab, löst in der Siedehitze in 250 ml 1proz. Ammoniak, filtriert und neutralisiert mit Eisessig. Nach dem Abkühlen wird auf 50 ml ein-

geengt, der kristalline Rückstand abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. 223 mg (80%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 262–264 °C [Lit. ¹³]; Schmp. 265–267 °C]. – DC (Kieselgel, A): $R_F = 0.64$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 272, 284 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11700, 11700$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 2.60$ (s, CH₃S), 3.70 (s, CH₃N), 6.40 (d, 5-H, $J = 4 \text{ Hz}$), 6.95 (d, 6-H, $J = 4 \text{ Hz}$). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 12.71$ (SCH₃), 30.98 (NCH₃), 101.38 (C-5), 104.29 (C-4a), 123.57 (C-6), 147.73 (C-2), 154.60 (C-7a), 158.87 (C-4).

C₈H₉N₃OS (195.2) Ber. C 49.21 H 4.65 N 21.52 S 16.42

Gef. C 49.25 H 4.70 N 21.68 S 16.28

3,7-Dihydro-7-methyl-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**8c**): 200 mg (0.96 mmol) **8b** in 5 ml *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) werden mit 1 g Raney-Nickel versetzt und 20 h unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird abfiltriert, mit heißem DMA gewaschen und das Lösungsmittel i. Hochvak. abgedampft. Nach Umkristallisation des festen Rückstandes aus Ethylmethylketon erhält man 92 mg (65%) farblose Kristalle vom Schmp. 269 °C. – DC (Kieselgel, A): $R_F = 0.5$. – UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9200$).

C₇H₇N₃O (149.2) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.17 Gef. C 56.40 H 4.79 N 28.17

- ¹) C. E. Searle (Ed.), Chemical Carcinogens, Am. Chem. Soc. Monograph 173, Am. Chem. Soc., Washington 1976.
- ²) J. A. McCloskey und S. Nishimura, Acc. Chem. Res. **10**, 403 (1977).
- ³) U. Lüpke und F. Seela, Chem. Unserer Zeit **12**, 189 (1978).
- ⁴) F. Seela und W. Bußmann, Chem. Ber. **114**, 2056 (1981).
- ⁵) W. Traube, Liebigs Ann. Chem. **432**, 266 (1923).
- ⁶) J. Davoll, J. Chem. Soc. **1960**, 131; F. Seela und R. Richter, Chem. Ber. **111**, 2925 (1978).
- ⁷) U. Lüpke und F. Seela, Chem. Ber. **112**, 3526 (1979).
- ⁸) C. O. Johns und B. M. Hendrix, J. Biol. Chem. **20**, 153 (1915).
- ⁹) R. G. Dickinson und N. W. Jacobsen, Aust. J. Chem. **28**, 2435 (1975).
- ¹⁰) U. Lüpke und F. Seela, Chem. Ber. **112**, 3432 (1979).
- ¹¹) F. Seela und D. Hasselmann, Chem. Ber. **113**, 3389 (1980).
- ¹²) T. Teorell und E. Stenhagen, Biochem. Z. **299**, 416 (1938).
- ¹³) R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins und L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. **7**, 799 (1970).
- ¹⁴) Verbindung **3** wurde bisher als *N*-3-Methylisomer beschrieben; U. Lüpke, Dissertation, Univ. Paderborn 1979.

[159/81]