

zwischen *trans*-ständigen Protonen am Cyclopropanring kleiner ist als zwischen *cis*-ständigen^[8]. Alle Zuordnungen werden außerdem erhärtet durch die Ergebnisse der Analyse der NMR-Spektren des *trans*- und des *cis*-Tricyclo-[4.1.0.0^{2,4}]octans [(6) bzw. (7)] durch Braun^[9].

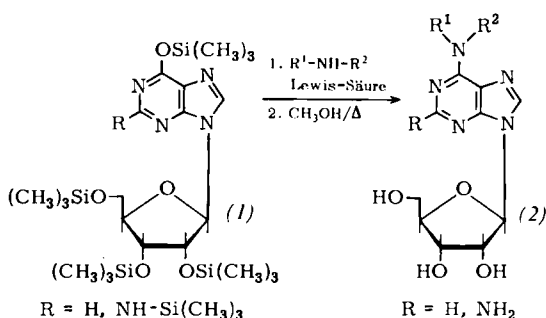
Eingegangen am 21. Januar 1972 [Z 594]

Einfache neue Synthese von *N*⁶-substituierten Adenosinen und 2-Amino-adenosinen^[**]

Von Helmut Vorbrüggen^[*]

Die *N*⁶-substituierten Adenosine haben seit ihrer Isolierung aus tRNA^[1] als Cytokinine^[2] wie auch als experimentelle Pharmaka^[3] zunehmende Bedeutung erlangt.

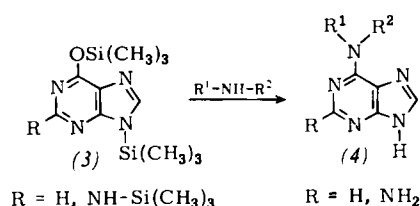
Bisher wurden die aus Inosin bzw. Guanosin in mehreren Reaktionsschritten dargestellten freien oder geschützten 6-Chlor-, 6-Brom- oder 6-Alkylthio-purinnucleoside^[4] mit Aminen zu den *N*⁶-substituierten Adenosinen bzw. 2-Amino-adenosinen umgesetzt. Um diese Reaktionsfolge zu vereinfachen, haben wir in Analogie zu unserer neuen Cytidinsynthese^[5] die Nucleoside in ihre persilylierten



*N*⁶-substituierten Adenosine oder 2-Amino-adenosine (2) überführen.

Als typische Additions-Eliminierungs-Reaktion an die Iminotrimethyl-silyläther-Teilstruktur^[6] der Purine sollte sich die Umsetzung mit Aminen durch Angriff eines Protons oder einer Lewis-Säure an den basischen N¹-Stickstoff beschleunigen lassen. Deshalb führten wir die Reaktion in Anwesenheit von 0.1–0.2 Äquivalenten Aminsalzen oder Lewis-Säuren durch und erhielten in dieser „Eintopfreaktion“ in teils sehr guten Ausbeuten die *N*⁶-substituierten Adenosine und 2-Amino-adenosine (2). Als am wirksamsten erwiesen sich Zinn(IV)-chlorid sowie Quecksilber(II)-chlorid und Quecksilber(II)-acetat, obwohl die Quecksilbersalze zu einer beträchtlichen Oxidation des meist in dreifachem Überschuß angewendeten Amins führten, das gleichzeitig als Lösungsmittel diente.

Diese Reaktion läßt sich auch auf die persilylierten Purine (3)^[7] übertragen, die mit Aminen in Anwesenheit von Quecksilber(II)-chlorid in guten Ausbeuten die *N*⁶-substituierten Purine (4) liefern.



Eine ähnliche Aktivierung durch Lewis-Säuren, insbesondere durch Quecksilber(II)-chlorid, beobachteten kürzlich Gracheva et al.^[8] bei der Umsetzung von 6-Methylthio-purinen mit Aminen.

In Tabelle 1 sind einige Beispiele dieser Reaktion zusammengefaßt.

Tabelle 1. Synthese der Verbindungen (2) und (4).

	(1), R	R ¹ —NH—R ²	Katalysator	T (°C)	t (Std.)	(2), Ausb. (%)	(2), Fp (°C)
a	H	Homoveratrylamin	HgCl ₂	145	20	68	122
b	H	β-Phenyläthylamin	SnCl ₄	145	22	70	166–167 [9]
c	H	β-Phenyläthylamin	(NH ₄) ₂ SO ₄	145	21	50	166–167 [9]
d	H	β-Phenyläthylamin	BF ₃ -Äther	145	20	41	166–167 [9]
e	H	β-Phenyläthylamin	Hg(OAc) ₂	145	22	90	166–167 [9]
f	H	Pyrrolidin	HgCl ₂	120	72	54	142–144
g	NH ₂ [a]	Pyrrolidin	SnCl ₄	120	22	41	208–210
h	NH ₂ [a]	p-Anisidin	HgCl ₂	145	96	35	225–232
	(3)					(4)	
a	H	β-Phenyläthylamin	HgCl ₂	140	60	62	241–244
b	H	Pyrrolidin	HgCl ₂	120	24	83	297–300
c	NH ₂ [a]	Pyrrolidin	HgCl ₂	120	26	50	263–266

[a] Liegt in (1) und (3) in silylierter Form als (CH₃)₃SiNH-Gruppe vor.

Derivate (1) überführt, um in einem Schritt die Hydroxy-Gruppen der Ribose zu schützen und die 6-Stellung des Purins zu aktivieren. Aber selbst bei mehrtägigem Erhitzen mit Aminen auf 180°C ließen sich die Persilyl-Verbindungen (1) nur in sehr geringen Mengen in die

*N*⁶-(β-Phenäthyl)adenosin^[9] (Beispiel (2e))

5.36 g (20 mmol) Inosin wurden durch 16-stündiges Kochen bei 155°C Ölbadtemperatur in 100 ml Hexamethyldisilazan und 0.5 ml Trimethylchlorosilan gelöst, die Reagentien unter Feuchtigkeitsausschluß im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 7.6 ml (60 mmol) β-Phenäthylamin und 0.638 g (2 mmol) Quecksilber(II)-acetat 22 Std. bei 145°C Ölbadtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die dunkle Lösung wurde abgedampft,

[*] Dr. H. Vorbrüggen
Forschungslaboratorien der Schering A.G.
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[**] Nucleosidsynthesen, 6. Mitteilung. – 5. Mitteilung: [5].

der Rückstand 3 Std. in 250 ml Methanol gekocht, mit Aktivkohle entfärbt und filtriert. Beim Abkühlen kristallisierten in zwei Portionen 6.67 g (90%) *N*⁶-(β-Phenäthyl)-adenosin vom Fp = 166–167°C.

Eingegangen am 27. Dezember 1971 [Z 581a]

- [1] K. Biemann et al., *Angew. Chem.* 78, 600 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 590 (1966); R. H. Hall, *Progr. Nucl. Acid Mol. Biol.* 10, 57 (1970).
 [2] F. Skoog u. D. J. Armstrong, *Annu. Rev. Plant Physiol.* 21, 359 (1970).
 [3] K. Dietmann, H. Birkenheier u. W. Schaumann, *Arzneim.-Forsch.* 20, 1749 (1970).
 [4] J. J. Fox, I. Wempen, A. Hampton u. I. L. Doerr, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 1669 (1958); J. F. Gerster, J. W. Jones u. R. K. Robins, *J. Org. Chem.* 28, 945 (1963).
 [5] H. Vorbrüggen u. U. Niedballa, *Angew. Chem.* 83, 729 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 657 (1971).
 [6] C. K. Banks, *J. Amer. Chem. Soc.*, 66, 1127 (1944); G. Illuminati, *Advan. Heterocycl. Chem.* 3, 285 (1964); R. Roger u. D. G. Nelson, *Chem. Rev.* 61, 193 (1961).
 [7] T. Nishimura u. I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.* 12, 352 (1964).
 [8] E. P. Gracheva et al., *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1970, 420.
 [9] M. Thiel, K. Stach, K. Dietmann, W. Kampe u. W. Schaumann, DOS 1 670 077, Boehringer Mannheim GmbH.

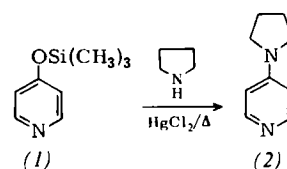
Einfache Aminierung von aromatischen Hydroxy-Stickstoffheterocyclen

Von Helmut Vorbrüggen^[*]

Zur Aminierung von aromatischen Hydroxy-Stickstoffheterocyclen werden meist die mit Phosphoroxichlorid oder Phosphorpentachlorid hergestellten Chlorverbindungen^[1] herangezogen. In einigen Fällen wie z.B.

(dimethylamino)titan^[3] oder die Reaktion mit Aminen und fast äquimolekularen Mengen Titan-tetrachlorid^[4] nur in geringen Ausbeuten zu den aromatischen Aminoderivaten führt.

Wir fanden, daß sich die von uns^[5] beschriebene Aminierung von Purinen und Purin-nucleosiden auf die mit Hexamethyldisilazan/Trimethylchlorsilan sehr leicht zugänglichen Mono- und Poly-trimethylsilyläther^[6] von aromatischen Hydroxy-Stickstoffheterocyclen übertragen läßt. Die Silyl-derivate können mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen in Gegenwart von 0.1–0.2 Äquivalenten Lewis-Säuren in meist guten Ausbeuten bei ca. 145°C zu den Aminoverbindungen der Stickstoffheterocyclen umgesetzt werden, wobei das Amin in dreifachem Überschuß bezogen auf jede Trimethylsilylgruppe angewendet wurde und gleichzeitig als Lösungsmittel diente. So setzt sich z.B. die Trimethylsilylverbindung des 4-Pyridons (1) mit Pyrrolidin in 67% Ausbeute zum 4-Pyrrolidino-pyridin (2)^[7] um.



Einige weitere Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

4-Pyrrolidino-pyridin^[7]

9.51 g (0.1 mmol) im Hochvakuum destilliertes 4-Pyridon wurden durch 5-stündiges Erhitzen auf 155°C Badtemperatur in 125 ml Hexamethyldisilazan und 0.5 ml Tri-

Tabelle 1. Aminoverbindungen von Hydroxy-Stickstoffheterocyclen.

Ausgangs-heterocyclus	Amin	Katalysator	T (°C)	t (Std.)	Produkt	Ausb. (%)	Fp (°C)
2-Hydroxy-chinolin	Benzylamin	HgCl ₂	145	24	2-Benzylamino-chinolin [8]	74	98–99
2-Hydroxyindol	Pyrrolidin	SnCl ₄	120	60	2-Pyrrolidino-3H-indol	36	134–137
Uracil	β-Phen-äthylamin	HgCl ₂	145	46	2,4-Bis(β-phen-äthylamino)pyrimidin	57	–
2-Thio-6-azauracil	Homoveratrylamin	SnCl ₄	145	48	3,5-Bis(3',4'-dimethoxy-β-phenäthyl)-1,2,4-triazin	55	136–137
Cyanursäure	Pyrrolidin	HgCl ₂	120	48	2,4,6-Tri-pyrrolidino-1,3,5-triazin [9] + 2,4-Dipyrrolidino-6-hydroxy-1,3,5-triazin	10 52	184–186 313–315

beim 4-Hydroxychinolin^[2] läßt sich die säurekatalysierte Aminierung mit einem höhersiedenden Amin direkt unter Wasserabspaltung erreichen, während die Umsetzung dieser aromatischen Hydroxyverbindungen mit Tetrakis-

methylsilylchlorid silyliert und der Überschuß an Reagentien bei 150°C Badtemperatur abdestilliert. Der Rückstand wurde anschließend mit 25 ml (0.3 mmol) Pyrrolidin und 2.715 g (0.01 mmol) HgCl₂ 48 Std. unter Stickstoff auf 120°C erhitzt, dann 3 Std. mit 200 ml Methanol gekocht und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den dunklen Rückstand extrahierte man viermal mit 150 ml kochendem Pentan. Der schwach gelbe Extrakt lieferte

[*] Dr. H. Vorbrüggen
 Forschungslaboratorien der Schering A.G.
 1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172