

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

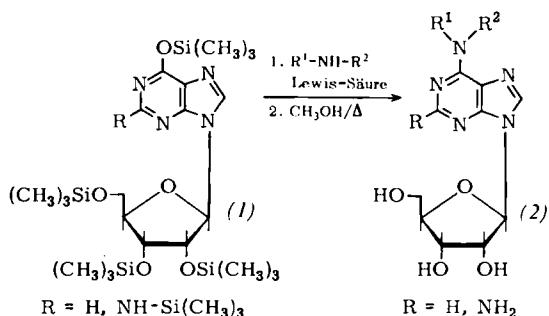
Eingegangen am 21. Januar 1972 [Z 594]

## Einfache neue Synthese von $N^6$ -substituierten Adenosinen und 2-Amino-adenosinen<sup>[\*\*]</sup>

Von Helmut Vorbrüggen<sup>[\*]</sup>

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

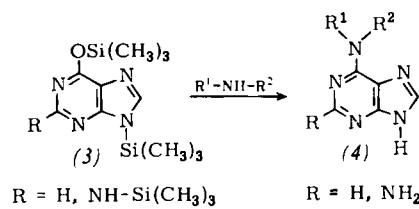
Bisher wurden die aus Inosin bzw. Guanosin in mehreren Reaktionsschritten dargestellten freien oder geschützten 6-Chlor-, 6-Brom- oder 6-Alkylthio-purinnucleoside<sup>[4]</sup> mit Aminen zu den *N*<sup>6</sup>-substituierten Adenosinen bzw. 2-Amino-adenosinen umgesetzt. Um diese Reaktionsfolge zu vereinfachen,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



*N<sup>6</sup>*-substituierten Adenosine oder 2-Amino-adenosine (2) überführen.

Als typische Additions-Eliminierungs-Reaktion an die Iminotrimethyl-silyläther-Teilstruktur<sup>[6]</sup> der Purine sollte sich die Umsetzung mit Aminen durch Angriff eines Protons oder einer Lewis-Säure an den basischen N<sup>1</sup>-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 „Eintopsreaktion“ in teils sehr guten Ausbeuten die N<sup>6</sup>-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)<sup>17</sup> übertragen, die mit Aminen in Anwesenheit von Quecksilber(II)-chlorid in guten Ausbeuten die *N*<sup>6</sup>-substituierten Purine (4) liefern.



Eine ähnliche Aktivierung durch Lewis-Säuren, insbesondere durch Quecksilber(II)-chlorid, beobachteten kürzlich Gracheva et al.<sup>[8]</sup> 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 <sup>1</sup> —NH—R <sup>2</sup>	Katalysator	T (°C)	t (Std.)	(2), Ausb. (%)	(2), Fp (°C)
a	H	Homoveratrylamin	HgCl <sub>2</sub>	145	20	68
b	H	β-Phenyläthylamin	SnCl <sub>4</sub>	145	22	70
c	H	β-Phenyläthylamin	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	145	21	50
d	H	β-Phenyläthylamin	BF <sub>3</sub> ·Äther	145	20	41
e	H	β-Phenyläthylamin	Hg(OAc) <sub>2</sub>	145	22	90
f	H	Pyrrolidin	HgCl <sub>2</sub>	120	72	54
g	NH <sub>2</sub> [a]	Pyrrolidin	SnCl <sub>4</sub>	120	22	41
h	NH <sub>2</sub> [a]	p-Anisidin	HgCl <sub>2</sub>	145	96	35
(3)				(4)		
a	H	β-Phenyläthylamin	HgCl <sub>2</sub>	140	60	62
b	H	Pyrrolidin	HgCl <sub>2</sub>	120	24	83
c	NH <sub>2</sub> [a]	Pyrrolidin	HgCl <sub>2</sub>	120	26	50

[a] Liegt in (1) und (3) in silylierter Form als  $(\text{CH}_3)_2\text{SiNH}$ -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

5.36 g (20 mmol) Inosin wurden durch 16-stündiges Kochen bei 155°C Ölbadtemperatur in 100 ml Hexamethyldisilazan und 0.5 ml Trimethylchlorsilan gelöst, die Reagentien unter Feuchtigkeitsausschluß im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 7.6 ml (60 mmol)  $\beta$ -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  
Forschungslabore 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*<sup>6</sup>-( $\beta$ -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 1670077. Boehringer Mannheim GmbH.

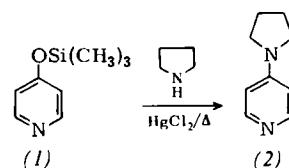
## Einfache Aminierung von aromatischen Hydroxy-Stickstoffheterocyclen

Von Helmut Vorbrüggen<sup>[a]</sup>

Zur Aminierung von aromatischen Hydroxy-Stickstoffheterocyclen werden meist die mit Phosphoroxidchlorid oder Phosphorpentachlorid hergestellten Chlorverbindungen<sup>[1]</sup> herangezogen. In einigen Fällen wie z.B.

(dimethylamino)titan<sup>[3]</sup> oder die Reaktion mit Aminen und fast äquimolekularen Mengen Titanetrachlorid<sup>[4]</sup> nur in geringen Ausbeuten zu den aromatischen Aminoderivaten führt.

Wir fanden, daß sich die von uns<sup>[5]</sup> beschriebene Aminierung von Purinen und Purin-nucleosiden auf die mit Hexamethyldisilazan/Trimethylchlorsilan sehr leicht zugänglichen Mono- und Poly-trimethylsilylather<sup>[6]</sup> von aromatischen Hydroxy-Stickstoffheterocyclen übertragen läßt. Die Silylderivate 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)<sup>[7]</sup> um.



Einige weitere Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

### 4-Pyrrolidino-pyridin<sup>[7]</sup>

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-heterocylus	Amin	Kata-lysator	T (°C)	t (Std.)	Produkt	Ausb. (%)	Fp (°C)
2-Hydroxy-chinolin	Benzylamin	HgCl <sub>2</sub>	145	24	2-Benzylamino-chinolin [8]	74	98–99
2-Hydroxyindol	Pyrrolidin	SnCl <sub>4</sub>	120	60	2-Pyrrolidino-3H-indol	36	134–137
Uracil	$\beta$ -Phenäthylamin	HgCl <sub>2</sub>	145	46	2,4-Bis( $\beta$ -phenäthylamino)pyrimidin	57	–
2-Thio-6-azauracil	Homoveratrylamin	SnCl <sub>4</sub>	145	48	3,5-Bis(3',4'-dimethoxy- $\beta$ -phenäthyl)-1,2,4-triazin	55	136–137
Cyanursäure	Pyrrolidin	HgCl <sub>2</sub>	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<sup>[2]</sup> 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) HgCl<sub>2</sub> 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