

Synthese 6-substituierter Purine und Ribonucleoside mit *N*-(6-Purinyl)pyridiniumsalzen**

Von Ryszard W. Adamiak*, Ewa Biala und Bohdan Skalski

6-substituierte Purine und Nucleoside – Zielmoleküle für biologische und pharmazeutische Untersuchungen – werden üblicherweise durch nucleophilen Austausch an C-6 des Purinrings synthetisiert. Die dafür bevorzugten 6-Chlorpurine werden aus Hypoxanthinen mit POCl_3 in Gegenwart von *N,N*-Diethylanilin^[1], aus den reaktiveren Trialkyl(6-purinyl)ammoniumsalzen^[2] oder aus 6-Alkylsulfonylpurinen^[3] hergestellt.

Wir haben vor kurzem die praktisch quantitative Umwandlung von 2',3',5'-Tri-O-acetylinosin **1a** und 9-Methylhypoxanthin **1b** in fluoreszierende, wasserlösliche *N*-(6-Purinyl)pyridiniumsalze **2a** bzw. **2b** mitgeteilt (87 bzw. 75% Ausbeute)^[4]. Diese Reaktion gelingt durch Umsetzung mit 4-Chlorphenyl-phosphorodichloridat in Gegenwart von Pyridin. Wässrige Lösungen von **2a** und **2b** sind im pH-Bereich 1.5–6.5 unter Lichtausschluß stabil^[5].

Der leichte Zugang zu diesen Purinen mit ihrer guten Abgangsgruppe an C-6 veranlaßte uns, ihre Reaktivität gegenüber Nucleophilen zu untersuchen. Wir berichten über eine sehr wirkungsvolle zweistufige Synthese der 6-Azido-**3a, b**, 6-Alkylthio- **4a, 5a** und 6-Methoxy-Derivate **6a, b** (Tabelle 1).

2a und **2b** reagieren mit Natriumazid in wasserfreiem Dimethylformamid in wenigen Minuten zu 6-Azido-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin **3a** bzw. 6-

Azido-9-methylpurin **3b**, die in 94 bzw. 90% Ausbeute isoliert werden konnten. Der Austausch mit dem Azid-Ion ist – wesentlich langsamer – auch in wässriger Lösung möglich.

Aus einer wässrigen Lösung von **2a**^[4] kann mit 2-Mercaptoethanol innerhalb einer Stunde das Purin-Derivat **4a** mit 90% Ausbeute hergestellt werden. Das Ethylthio-Derivat **5a** läßt sich in einer Eintopfreaktion direkt aus **1a** mit 85% Gesamtausbeute gewinnen.

Die Methoxy-Derivate **6a** und **6b** werden aus **2a** bzw. **2b** mit Natriummethanolat in wasserfreiem Methanol innerhalb weniger Stunden erhalten.

Alle beschriebenen Reaktionen verlaufen quantitativ unter sehr milden Bedingungen (Prüfung durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten in Chloroform mit 1–10% Methanol). Durch Eindampfen, falls nötig, und Wasser/Chloroform-Extraktion (außer bei **6a**) lassen sich die Produkte in über 95% Reinheit isolieren (Prüfung durch Dünnschichtchromatographie, Elementaranalyse und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren).

Die zweistufige Synthese von **3a, b**, **4a**, **5a** und **6a, b** hat gegenüber älteren Verfahren^[2, 3] die Vorteile, daß sie weniger Schritte benötigt und höhere Gesamtausbeuten liefert.

Wie erwartet können die unsubstituierten α -Positionen am Pyridiniumring von **2a, b** ebenfalls nucleophil angegriffen werden; der Anwendungsbereich der Reagentien ist dadurch etwas eingeschränkt. Stark basische Nucleophile wie das Hydroxid-Ion oder einige Amine setzen sich mit **2a, b** quantitativ zu 6-Aminopurinen um^[4] (Zincke-Reaktion)^[6].

Arbeitsvorschrift

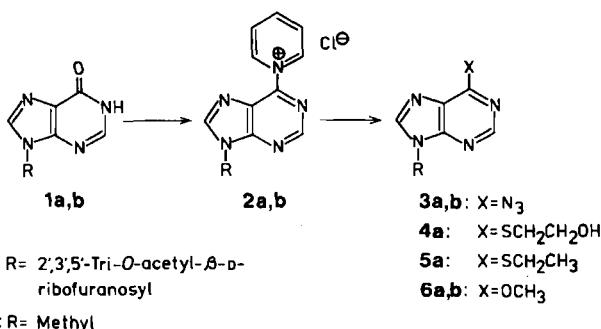


Tabelle 1. Einige Daten der Produkte **3a, b**, **4a**, **5a** und **6a**.

- 3a**: λ_{max} (MeOH)= 252, 260, 287 nm (ϵ = 4200, 4600, 8100); $\lambda_{\text{min}}= 240, 255, 264$ (3400, 4100, 4300); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.65 (1 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.24 (1 H, s), 6.40 (1 H, d, $J=5.2$ Hz), 6.25 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 6.02–5.90 (2 H, m), 5.74–5.63 (2 H, m), 4.45 (6 H, m), 2.17–2.10 (9 H, 3 s) [a]
3b: Fp=197°C; UV ähnlich wie **3a**; $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 10.10 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 4.01 (3 H, s); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.50 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 8.17 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 4.08 (3 H, s), 3.90 (3 H, s) [a]
4a: λ_{max} (MeOH)= 286, 290 nm (ϵ = 18200, 18200); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.68 (1 H, s), 8.18 (1 H, s), 6.22 (1 H, s, $J=5.0$ Hz), 5.96 (1 H, t), 5.66 (1 H, t), 4.42 (3 H, s), 3.99 (2 H, t), 3.55 (2 H, t), 2.15, 2.11, 2.08 (9 H, 3 s)
5a: λ_{max} (MeOH)= 284, 290 (ϵ = 18300, 18300); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.71 (1 H, s), 8.18 (1 H, s), 6.24 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 5.97 (1 H, t), 5.74 (1 H, t), 4.43 (3 H, br. s), 3.38 (2 H, q, $J=7.3$ Hz), 2.15, 2.11, 2.08 (9 H, 3 s), 1.45 (2 H, t, $J=7.3$ Hz)
6b: Fp=147°C; λ_{max} (H_2O)= 253 nm (ϵ = 11000); $\lambda_{\text{min}}= 222$ nm (ϵ = 2300); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.56 (1 H, s), 7.89 (1 H, s), 4.19 (3 H, s), 3.89 (3 H, s)

[a] Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 ist mit einem Gleichgewicht zwischen dem 6-Azid und einem Tetrazol in Einklang (siehe [3]).

[*] Doz. Dr. R. W. Adamiak, Dr. E. Biala
Institute of Bioorganic Chemistry, Polish Academy of Sciences
PL-61-704 Poznań, Noskowskiego 12/14 (Polen)

Dr. B. Skalski
Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University
PL-60-780 Poznań, Grunwaldzka 6 (Polen)

[**] Diese Arbeit wurde von der Polish Academy of Sciences unterstützt
(Projekt MR I.1.7.10).

- [1] S. J. Manning, L. B. Townsend: *Nucleic Acid Chemistry: Improved and New Synthetic Procedures*, Wiley-Interscience, New York 1978, S. 589.
[2] a) J. Kiburis, J. H. Lister, *J. Chem. Soc. C* 1971, 3942; b) M. J. Robins, B. Uznański, *Can. J. Chem.* 59 (1981) 2601.
[3] R. Wetzel, F. Eckstein, *J. Org. Chem.* 40 (1974) 658.
[4] R. W. Adamiak, E. Biala, B. Skalski, *Nucleic Acids Res.* 13 (1985) 2989.
[5] B. Skalski, R. W. Adamiak, S. Paszyc, *Nucleic Acids Symp. Ser.* 14 (1984) 293.
[6] a) T. Zincke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 330 (1903) 361; b) F. Kröhnke, *Angew. Chem.* 75 (1963) 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 380.

Eingegangen am 30. Mai,
veränderte Fassung am 20. September 1985 [Z 1318]