

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

Von Ryszard W. Adamiak\*, Ewa Biała 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<sub>3</sub> in Gegenwart von *N,N*-Diethylanilin<sup>[1]</sup>, aus den reaktiveren Trialkyl(6-purinyl)ammoniumsalzen<sup>[2]</sup> oder aus 6-Alkylsulfonpurinen<sup>[3]</sup> hergestellt.

Wir haben vor kurzem die praktisch quantitative Umwandlung von 2',3',5'-Tri-*O*-acetylinsosin **1a** und 9-Methylhypoxanthin **1b** in fluoreszierende, wasserlösliche *N*-(6-Purinyl)pyridiniumsalze **2a** bzw. **2b** mitgeteilt (87 bzw. 75% Ausbeute)<sup>[4]</sup>. 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<sup>[5]</sup>.

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-

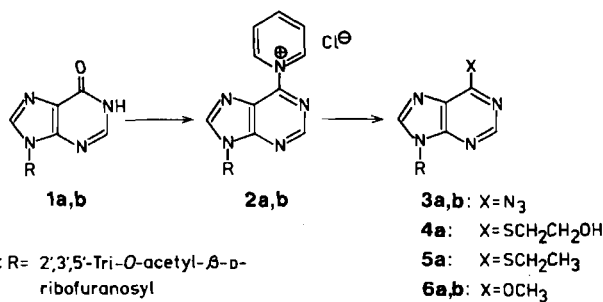


Tabelle 1. Einige Daten der Produkte **3a, b**, **4a**, **5a** und **6b**.

<b>3a:</b> λ <sub>max</sub> (MeOH) = 252, 260, 287 nm (ε = 4200, 4600, 8100); λ <sub>min</sub> = 240, 255, 264 (3400, 4100, 4300); <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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]
<b>3b:</b> Fp = 197°C; UV ähnlich wie <b>3a</b> ; <sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ]DMSO): δ = 10.10 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 4.01 (3 H, s); <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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]
<b>4a:</b> λ <sub>max</sub> (MeOH) = 286, 290 nm (ε = 18200, 18200); <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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)
<b>5a:</b> λ <sub>max</sub> (MeOH) = 284, 290 nm (ε = 18300, 18300); <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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)
<b>6b:</b> Fp = 147°C; λ <sub>max</sub> (H <sub>2</sub> O) = 253 nm (ε = 11000); λ <sub>min</sub> = 222 nm (ε = 2300); <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8.56 (1 H, s), 7.89 (1 H, s), 4.19 (3 H, s), 3.89 (3 H, s)

[a] Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> ist mit einem Gleichgewicht zwischen dem 6-Azid und einem Tetrazol in Einklang (siehe [3]).

[\*] Doz. Dr. R. W. Adamiak, Dr. E. Biała  
 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 1.1.7.10).

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**<sup>[4]</sup> 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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren).

Die zweistufige Synthese von **3a, b**, **4a**, **5a** und **6a, b** hat gegenüber älteren Verfahren<sup>[2,3]</sup> 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<sup>[4]</sup> (Zincke-Reaktion)<sup>[6]</sup>.

## Arbeitsvorschrift

**3a, b:** 983 mg (2 mmol) **2a** oder 495 mg (2 mmol) **2b** in 10 mL wasserfreiem Dimethylformamid werden mit 195 mg (3 mmol) NaN<sub>3</sub> versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 5–10 min gerührt, im Vakuum bei 35°C eingeeengt und anschließend zwischen 10 mL Wasser und 3 × 15 mL Chloroform verteilt. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wird die organische Schicht eingedampft; Ausbeute 788 mg (94%) **3a** bzw. 315 mg (90%) **3b**.

**5a:** 788 mg (2 mmol) **1a** in 10 mL wasserfreiem Pyridin werden im Dunkeln zunächst bei +5°C (10 min), dann bei Raumtemperatur (12 h) mit 0.56 mL (3 mmol) 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OP(O)Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Nach Abziehen von Pyridin bei 35°C gibt man 10 mL eiskaltes Wasser zum Rückstand, wartet 10 min, setzt 5 mL Dioxan und 0.70 mL (10 mmol) Ethanthiol zu und rührt die emulgierte Mischung 12 h. Nach Einengen auf die Hälfte wird mit NaCl gesättigt und mit 3 × 5 mL Chloroform extrahiert. Die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete und etwas eingeeengte organische Schicht wird durch eine Kieselgelschicht (Merck H 60) in Chloroform mit 0–5% Methanol gegeben. Die erhaltenen Fraktionen werden eingeeengt (auf 2 mL) und in 150 mL Hexan getropft; Ausbeute 745 mg (85%) **5a**.

**6a, b:** 983 mg (2 mmol) **2a** oder 495 mg (2 mmol) **2b** in 50 mL wasserfreiem Methanol werden portionsweise unter Rühren mit 100 mL (10 mmol) NaOCH<sub>3</sub> im gleichen Lösungsmittel versetzt. Nach 6–8 h wird die Mischung mit Essigsäure neutralisiert (ca. 0.6 mL) und im Vakuum vollständig eingedampft. – **6a:** Der Rückstand wird in 50 mL wasserfreiem Pyridin gelöst und nach Einengen auf ca. 20 mL mit 10 mL Acetanhydrid umgesetzt. Nach 1 h werden kaltes Wasser und Ethanol zugesetzt. Beim Eindampfen verbleibt ein ölgiger Rückstand, aus dessen Lösung in Ethanol **6a** mit Hexan gefällt wird; Ausbeute 702 mg (86%). – **6b:** Der Rückstand wird zwischen 10 mL Wasser und 3 × 15 mL Chloroform verteilt. Die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete organische Schicht wird eingedampft und **6b** aus Chloroform umkristallisiert; Ausbeute 280 mg (92%).

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

- [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. Wetzl, F. Eckstein, *J. Org. Chem.* 40 (1974) 658.
- [4] R. W. Adamiak, E. Biała, 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.