

tur wurde die Mischung mit Ether extrahiert ( $3 \times 25$  mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingeelegt. Reinigung durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , 200 g, Hexan/Ether 10:1) lieferte **3j** als farbloses Öl (7.8 g, 95%).  $^1\text{H-NMR}$  (250.132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 0.11$  (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.93 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.19 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H5), 7.31 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H2), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, m-H( $\text{NO}_2$ )), 8.11 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, o-H( $\text{NO}_2$ ));  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.896 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.81$  (q,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.52 (t,  $\text{CH}_2$ ), 118.90 (s, C4), 123.22, 123.35 (beide d, beide 1C, o-C( $\text{NO}_2$ )), 126.02 (s, C3), 129.29, 129.58 (beide d, beide 1C, m-C( $\text{NO}_2$ )), 141.34 (d, C2), 146.58 (s, p-C( $\text{NO}_2$ )), 148.05 (s, CNO<sub>2</sub>), 148.88 (d, C5). EI-MS (70 eV):  $m/z$  275 ( $M^+$ , 29%), 260 ( $M^+ - \text{Me}$ , 100), 199(30), 180(33), 137(18), 73 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$ , 27).

**4j:** Zu einer Lösung von **3j** (7 mmol) in  $\text{CH}_3\text{Cl}_2$  (200 mL) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur langsam eine 1.0 M Lösung von  $\text{BCl}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 mL) getropft. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer 2 M Lösung von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  beendet und die Mischung mit Ether extrahiert ( $3 \times 20$  mL). Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde chromatographiert ( $\text{SiO}_2$ , 250 g, Hexan/Ether 1:1), und man erhielt **4j** als viskosen Feststoff (0.98 g, 61%).  $^1\text{H-NMR}$  (250.132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 4.11$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.16 (s, 1H, H5), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, m-H( $\text{NO}_2$ )), 7.83 (s, 1H, H2), 8.08 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, o-H( $\text{NO}_2$ ));  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.896 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.80$  ( $\text{CH}_2$ ), 113.85 (brs, C3), 123.45, 123.61 (beide d, beide 1C, o-C( $\text{NO}_2$ )), 126.11 (s, C4), 129.11, 129.33 (beide d, beide 1C, m-C( $\text{NO}_2$ )), 141.98 (d, C5), 146.80 (s, p-C( $\text{NO}_2$ )), 148.17 (s, CNO<sub>2</sub>), 155.19 (d, C2). EI-MS (70 eV):  $m/z$  687 ( $M^+$ , 19%), 203(75), 128(100).

**5j:** Eine Mischung aus **4j** (0.32 mmol), 9-Bromphenanthren (0.96 mmol) und  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (0.1 mmol) in Methanol/Toluol (30 mL, 1:1) wurde 5 min gerührt. Anschließend wurde eine 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (3 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weiter gerührt und 5 h bei 140 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (50 mL) und Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Ether extrahiert ( $3 \times 20$  mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingeelegt. Reinigung durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , 20 g, Hexan/Ether 7:1) lieferte **5j** als viskosen Feststoff (317 mg, 87%).  $^1\text{H-NMR}$  (250.132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 3.51$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.80 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, m-H( $\text{NO}_2$ )), 7.24–7.68 (m, 10H), 8.53 (t, 2H,  $J = 8.0$ , o-H( $\text{NO}_2$ ));  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.896 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.23$  ( $\text{CH}_2$ ), 122.52, 122.85, 123.13, 126.41, 126.57, 126.90, 128.40, 128.89, 129.25 (beide d, beide 1C), 124.21, 124.89, 127.98, 130.15, 130.42, 131.25, 131.54 (beide s, beide 1C), 140.43 (d, C2), 141.52 (d, C5), 146.31 (s, p-C( $\text{NO}_2$ )), 147.37 (s, CNO<sub>2</sub>). EI-MS (70 eV):  $m/z$  379 ( $M^+$ , 100%), 255(26), 184(33), 119(42), 118(42).

Eingegangen am 5. Oktober 1992 [Z 5613]

- [1] W. Kreiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1981**, 29, 118–120; B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795–819.
- [2] H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React. (NY)* **1979**, 26, 1–360; F. M. Dean, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, 30, 167–238; F. M. Dean, *ibid.* **1982**, 31, 237–344; D. M. X. Donnelly, M. J. Meegan in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Part 3 (Hrsg.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 657–712.
- [3] M. E. Garst, T. A. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 250–252; E. J. Corey, D. N. Crouse, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2140–2141; J. Hutton, B. Potts, P. F. Southern, *Synth. Commun.* **1979**, 9, 789–797; H. König, F. Graf, V. Weberndörfer, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 668–682; H. J. Reich, R. E. Olson, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2315–2317; M. E. Price, N. E. Schore, *ibid.* **1989**, 54, 2777–2778; S. Y. Yu, B. A. Keay, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2600–2601; B. A. Keay, J.-L. J. Bonfront, *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 1326–1330; V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413–432.
- [4] M. S. Ho, H. N. C. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1238–1240.
- [5] W. Gerrard, *The Organic Chemistry of Boron*, Academic Press, London, **1961**, S. 68; A. G. Avent, M. F. Lappert, B. Skelton, C. L. Raston, L. M. Engelhardt, S. Harvey, A. H. White, in *Heteroatom Chemistry* (Hrsg.: E. Block), VCH, Weinheim, **1990**, Kap. 15, S. 275–285; P. A. McCusker, E. C. Ashby, H. S. Makowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5179–5181; P. A. McCusker, H. S. Makowski, *ibid.* **1957**, 79, 5185–5188; L. Barton, F. A. Grimm, R. F. Porter, *Inorg. Chem.* **1966**, 5, 2076–2078; R. Boese, M. Polk, D. Bläser, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 239–241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 245–247.
- [6] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513–519; N. Miyaura, K. Yamada, H. Sugimoto, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972–980; A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419–422.
- [7] H. Bredereck, R. Gompper, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 700–707.
- [8] T. J. Barton, G. P. Hussmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6316–6318.
- [9] D. Seyerth, D. L. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3132–3138; D. Seyerth, D. L. White, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 34, 119–128.
- [10] Z. Z. Song, H. N. C. Wong, unveröffentlicht.
- [11] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918–920; Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1711–1714; Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 268–270; Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2719–2722.
- [12] F. H. Pinkerton, S. F. Thames, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 747–750; C. Eaborn, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 43–57; F. Effenberger, D. Hä-

bich, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 842–857; J. B. Lambert, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2677–2689.

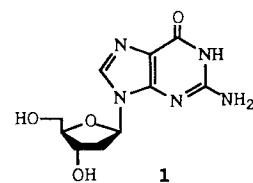
- [13] M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5093–5096; D. Kaufmann, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 853–854; *ibid.* **1987**, 120, 901–905.
- [14] B. P. Roques, D. Florentin, M. Callanquin, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 195–196; D. Florentin, M. C. Fournie-Zaluski, M. Callanquin, B. P. Roques, *ibid.* **1976**, 13, 1265–1272.
- [15] Kristalldaten von **2**: orthorhomatisch,  $P_{2}1_2_1$  (Nr. 19),  $a = 10.685(5)$ ,  $b = 11.524(2)$ ,  $c = 23.752(7)$  Å,  $V = 2149.5(1.5)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ;  $R = 0.054$ ,  $R_w = 0.070$  für 298 Parameter und 1495 beobachtete Reflexe  $[\|F_0\| > 6\sigma(\|F_0\|)]$  bei 18 °C ( $\text{MoK}_{\alpha}$ ,  $3^\circ < 2\theta < 52^\circ$ ) auf einem Nicolet-R3m-Diffraktometer gesammelt. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden auf festgehaltenen idealisierten Positionen isotrop verfeinert. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [16] R. P. Dickinson, B. Iddon, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1926–1928; H. C. Brown, C. G. Rao, S. U. Kulkarni, *Synthesis* **1979**, 704–705.
- [17] *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5. Aufl. (Überarbeitung: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell), Longman, Harlow, Essex, England, **1989**, S. 971–975.

## Die Aktivierung der C-2-Position von Purin durch die Trifluormethansulfonatgruppe: Synthese von N<sup>2</sup>-alkylierten Desoxyguanosinen\*\*

Von Thomas Steinbrecher, Christa Wameling, Franz Oesch und Albrecht Seidel\*

Die kovalente Bindung von elektrophil reaktiven Stoffwechselprodukten an die nucleophilen Zentren der Pyrimidin- und Purinbasen in der DNA spielt bei der biologischen Wirkung chemischer Cancerogene eine zentrale Rolle<sup>[1]</sup>. Durch cancerogen wirkende Epoxide, die in einer Zelle meistens erst unter Katalyse der Cytochrom-P450-Enzyme aus olefinischen oder aromatischen Strukturen entstehen, wird in vivo dabei häufig die exocyclische Aminogruppe des Desoxyguanosins **1** angegriffen<sup>[2]</sup>. Demgegenüber sind N<sup>2</sup>-alkylierte Desoxyguanosine über eine direkte Reaktion mit elektrophilen Agentien nur schwer selektiv zugänglich<sup>[3]</sup>. Deshalb werden sie üblicherweise durch die Umsetzung von entsprechend substituierten Aminen mit 2-Halogenthypoxanthinen hergestellt<sup>[4]</sup>. Einen alternativen Syntheseweg beschrieben kürzlich Casale und McLaughlin<sup>[5]</sup>. Sie nutzten die chemoselektive Alkylierung von 2'-Desoxy-4-desmethylwyosin in der N<sup>5</sup>-Position aus und überführten die Reaktionsprodukte in N<sup>2</sup>-Alkyldesoxyguanosinderivate. Wir berichten nun über eine sehr effiziente generelle Synthese von vollgeschützten N<sup>2</sup>-alkylierten Desoxyguanosinen. Die Schutzgruppen sind so gewählt, daß die Desoxyguanosinderivate für eine Oligonucleotidsynthese Verwendung finden können.

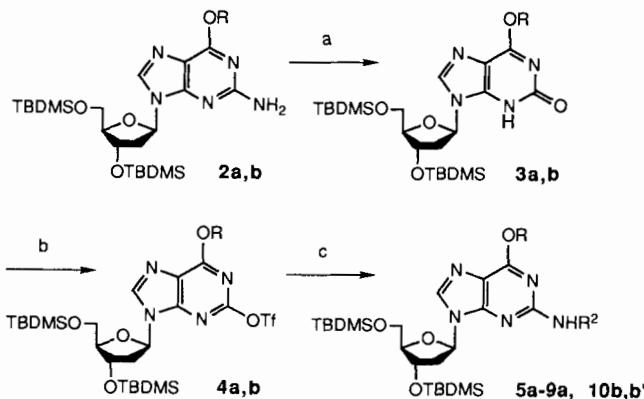
Desoxyguanosin **1** wird in O<sup>6</sup>-(p-Nitrophenylethyl)-3',5'-bis(*tert*-butyldimethylsilyl)desoxyguanosin **2a** überführt.



[\*] Dr. A. Seidel, Dr. T. Steinbrecher, Dipl.-Chem. C. Wameling, Prof. Dr. F. Oesch  
Institut für Toxikologie der Universität  
Obere Zahlbacher Straße 67, W-6500 Mainz

[\*\*] Chemic cancerogener Metabolite, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 302) gefördert. Wir danken der Firma Boehringer Mannheim für Chemikalienspenden. T. S. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Doktorandenstipendium. – 1. Mitteilung: W. Bochnitschek, A. Seidel, H. Kunz, F. Oesch, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 703; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 699.

Dazu werden die Hydroxygruppen durch Silylierung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) und die *O*<sup>6</sup>-Position im Purin durch eine Mitsunobu-Reaktion mit 2-(*p*-Nitrophenyl)ethanol (NPE-OH)<sup>[6]</sup> oder mit Allylalkohol ( $\rightarrow$  **2b**) geschützt. **2b** wurde bisher wesentlich aufwendiger durch nucleophile Substitution des zur Aktivierung der C-6-Position verwendeten Mesitylsulfonatrestes mit Allylalkohol dargestellt<sup>[7]</sup>. Allylether sind unter milden Bedingungen spaltbar<sup>[7, 8]</sup>. Aus **2a** und **2b** erhält man die Desoxyxantho-



Schema 1. a)  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{ONO}$ ; b)  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c)  $\text{R}^2\text{NH}_2$ , DMF; a:  $\text{R} = p\text{-Nitrophenylethyl}$ ; b:  $\text{R} = \text{Allyl}$ .

sinderivate **3a, b** über eine Desaminierung mit *n*-Pentylnitrit. **3a** und **3b** werden mit Trifluormethansulfonylchlorid (Tf-Cl) zu **4a** bzw. **4b** umgesetzt. **4a** reagiert mit den Aminen **5–7** und den Aminoalkoholen **8, 9** in Dimethylformamid (DMF) unter milden Bedingungen und in ausgezeichneten Ausbeuten zu den entsprechenden  $\text{N}^2$ -substituierten Desoxyguanosinen **5a–7a** bzw. **8a, 9a** (Tabelle 1).

Die Reaktion von **4a** mit 1-Aminomethylpyren **6** und (*S*)-(+)-2-Amino-2-phenylethanol **9** führt zu den geschützten  $\text{N}^2$ -Desoxyguanosinaddukten **6a** bzw. **9a** in 81 % bzw. 88 % Ausbeute. Demgegenüber berichteten Lee et al.<sup>[9a]</sup> für die

Tabelle 1. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Umsetzung von **4a** und **4b** mit Aminen und Aminoalkoholen gemäß Schema 1. Ausgewählte physikalische Daten der Produkte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Amin ( $\text{R}^2\text{NH}_2$ )	Produkt	$T$ [°C]	Ausb. [%]	R <sup>1</sup>
	<b>5</b>	25	75	NPE
	<b>6</b>	25	81	NPE
	<b>7</b>	25	81	NPE
	<b>8</b>	25	82	NPE
	(+)- <b>9</b>	25	88	NPE
	( $\pm$ )- <b>10</b>	60	5	Allyl

Reaktion von **6** mit *O*<sup>6</sup>-NPE-2-fluorodesoxyinosin unter vergleichbaren Bedingungen eine Ausbeute von 70 %, während für ähnliche Umsetzungen eines partiell geschützten 2-Fluorodesoxyinosins mit dem *trans*-konfigurierten 1-Amino-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen kürzlich von Zajc et al.<sup>[9b]</sup> eine Ausbeute von 55 % angegeben wurde.

Desoxyguanosinaddukte des Strukturtyps **6a** und **9a** wurden als Reaktionsprodukte der DNA-Alkylierung mit 1-Pyrenylmethsulfat<sup>[10]</sup> bzw. 1-Styroloxid<sup>[11]</sup> nachgewiesen. Die Umsetzung von **4b** mit dem acetylierten *trans*-Aminoalkohol ( $\pm$ )-**10**<sup>[12]</sup> des Benzo[a]pyrens, der infolge der axial orientierten Aminogruppe in der Bay-Region<sup>[13]</sup> nur eine geringe Nucleophilie aufweist, liefert ein Diastereomerengemisch der  $\text{N}^2$ -Desoxyguanosinaddukte **10b** und **10b'**. Diese

Tabelle 2. Ausgewählte physikalische Daten der  $\text{N}^2$ -alkylierten Desoxyguanosine **5a–9a** und **10b, b'**.

**5a:** Fp = 77–79 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400-MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8.09 (d, 2 H, Ph), 7.83 (s, 1 H, Purin), 7.38–7.23 (m, 7 H, Ph), 6.28 (pseudo-t, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 5.28 (t, 1 H, NH), 4.65 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 4.59 (d, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.54–4.51 (m, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 3.96–3.93 (m, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 3.78 (dd, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.72 (dd, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.19 (t, 2 H,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 2.58–2.53 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 2.30–2.26 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 0.88 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.87 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.05 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.04 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ); MS (FD):  $m/z$  735 ( $M^+$ )

**6a:** Fp = 104–106 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400-MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8.31 (d, 1 H,  $\text{H}_{10}$ ), 8.18–7.86 (m, 9 H, aromat), 7.43 (d, 2 H,  $\text{Ph}-\text{NO}_2$ ), 6.37 (pseudo-t, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 5.21 (d, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 4.58–4.54 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}-\text{NO}_2$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.96–3.94 (m, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 3.83–3.74 (m, 2 H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.10–3.01 (m, 2 H,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 2.62–2.57 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 2.36–2.30 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 0.89 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.88 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.06 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.05 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ); MS (FD):  $m/z$  860 ( $M^+$ )

**7a:** Fp = 141–143 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400-MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8.12 (d, 2 H, Ph), 7.79 (s, 1 H, Purin), 7.44 (d, 2 H, Ph), 6.28 (pseudo-t, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 4.69 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 4.56–4.54 (m, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 3.94–3.92 (m, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 3.76–3.72 (m, 6 H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.25 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 2.66–2.62 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 2.31–2.29 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 1.62–1.57 (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 0.89 (s, 18 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.87 (s, 18 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.08 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.05 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ); MS (FD):  $m/z$  713 ( $M^+$ )

**8a:** viskoses Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8.11 (d, 2 H, Ph), 7.86 (s, 1 H, Purin), 7.43 (d, 2 H, Ph), 6.27 (pseudo-t, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 5.35 (t, 1 H, NH), 4.66 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 4.55–4.52 (m, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 3.95–3.92 (m, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 3.88–3.78 (m, 4 H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.59–3.54 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.23 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-\text{NO}_2$ ), 2.51–2.46 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 2.34–2.59 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 0.87 (s, 18 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.06 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.05 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ); MS (FD):  $m/z$  689 ( $M^+$ )

**9a:** Fp = 124–125 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400-MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8.09 (d, 2 H,  $\text{Ph}-\text{NO}_2$ ), 7.80 (s, 1 H, Purin), 7.35–7.21 (m, 7 H,  $\text{Ph}-\text{NO}_2$ , Ph), 6.20 (pseudo-t, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 5.73 (d, 1 H, NH), 5.04–5.00 (m, 1 H,  $\text{CH}-\text{NH}$ ), 4.65 (m, 3 H,  $\text{Ph}-\text{NO}_2$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.96–3.88 (m, 3 H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.79 (dd, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.72 (dd, 1 H,  $\text{H}_5$ ), 3.12 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 2.53–2.15 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 0.89 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.88 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.07 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.06 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ); MS (FD):  $m/z$  764 ( $M^+$ )

**10b** (abgeleitet vom (*-*)-*anti*-BPDE): Zers. 125 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -179$  ( $c = 0.076$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $[\theta]_{281} = -265^\circ$ ,  $[\theta]_{244} = +346^\circ$ ; UV( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon [\text{cm}^2\text{mmol}^{-1}]$ ) = 245 (90 660) 278 (63 920); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8.20–7.99 (m, 8 H, aromat), 7.95 (s, 1 H, Purin), 6.75 (d, 1 H,  $\text{H}_7$ ), 6.35–6.25 (m, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 6.14 (pseudo-t, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 6.10 (dd, 1 H,  $\text{H}_9$ ), 6.15–6.08 (m, 1 H,  $\text{Allyl-H}_1$ ), 5.95 (dd, 1 H,  $\text{H}_8$ ), 5.40 (d, 1 H,  $\text{Allyl-H}_1$ ), 5.20 (d, 2 H,  $\text{Allyl-H}_1$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 5.10–4.92 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.53 (s, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 3.92 (s, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 3.74–3.80 (m, 2 H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_5$ ), 2.27–2.33 (m, 2 H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2$ ), 2.28 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.08 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.00 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 0.85 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.80 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.05 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.03 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ); MS (FAB):  $m/z$  964 ( $M^+$ )

**10b'** (abgeleitet vom (+)-*anti*-BPDE): Zers. 102 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +25.6$  ( $c = 0.12$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $[\theta]_{281} = +298^\circ$ ,  $[\theta]_{246} = -143^\circ$ ; UV( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon [\text{cm}^2\text{mmol}^{-1}]$ ) = 245 (75 500) 278 (56 570); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 8.20–7.99 (m, 9 H, Purin, aromat.), 6.75 (d, 1 H,  $\text{H}_7$ ), 6.23–6.10 (m, 4 H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{Allyl-H}_1$ ,  $\text{H}_1$ ), 5.94 (dd, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 5.38–5.31 (m, 1 H,  $\text{Allyl-H}_1$ ), 5.24–5.10 (m, 2 H,  $\text{Allyl-H}_1$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 5.11–4.95 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.54 (s, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 4.00–3.91 (m, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 3.86–3.68 (m, 2 H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_5$ ), 2.53 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 2.28 (m, 4 H,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{H}_2$ ), 2.08 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.01 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 0.88–0.81 (m, 18 H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.05–0.04 (m, 12 H,  $\text{SiCH}_3$ ); MS (FAB):  $m/z$  964 ( $M^+$ )

leiten sich von dem *in vivo* durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen gebildeten ( $\pm$ )-*r*-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyren [ $(\pm)$ -*anti*-BPDE] ab<sup>[14]</sup>. Die beiden Diastereomere **10b**/**10b'** lassen

sich mit präparativer HPLC an einer Kieselgel-Säule trennen. Die absolute Konfiguration von **10b** und **10b'** wurde abgesichert durch einen qualitativen Vergleich mit den bekannten CD-Spektren der *trans*-konfigurierten Addukte<sup>[14]</sup>, die aus in vitro Umsetzungen von (+)- und (-)-*anti*-BPDE mit Kalbsthymus-DNA, enzymatischem Abbau der DNA und Trennung der anfallenden *cis/trans*-Produkte erhalten wurden. Während das zuerst eluierende Diastereomer **10b** mit (10*R*)-Konfiguration dem *trans*-geöffneten Addukt des (-)-*anti*-(7*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-BPDE zuzuordnen ist, entspricht das polarere Diastereomer **10b'** mit (10*S*)-Konfiguration dem analogen Addukt des ultimal cancerogenen (+)-*anti*-(7*R*,8*S*,9*S*,10*R*)-BPDE<sup>[14]</sup>.

Die hier beschriebene Synthesestrategie ermöglicht an der exocyclischen Aminogruppe alkulierte Desoxyguanosine gezielt herzustellen. N<sup>7</sup>-Desoxyguanosinderivate von Epoxiden sind so mit gesicherter Struktur zugänglich. Die Trifluormethansulfonatgruppe bietet dabei gegenüber dem Fluorosubstituenten hinsichtlich der Reaktivität und der problemlosen Einsetzbarkeit von Silylschutzgruppen am Desoxyriboseteil methodische Vorteile. Die Orthogonalität der verwendeten Schutzgruppen eröffnet hierbei die Möglichkeit eines sequenzselektiven Einbaus dieser Addukte in Oligonucleotide<sup>[19a,b]</sup>, die als interessante Werkzeuge<sup>[15]</sup> zur mechanistischen Untersuchung der durch definierte Addukte ausgelösten Mutationseignisse in der DNA dienen können.

### Experimentelles

**3a:** 2.00 g (3.1 mmol) **2a** werden portionsweise bei 0 °C in 25 mL *n*-Pentylnitrit eingerührt. Während sich der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt, geht der Feststoff unter Stickstoffentwicklung in Lösung. Es wird sofort unter Hochvakuum eingeengt und das Rohprodukt über Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/Petrolether, 1:1) gereinigt. **3a** wird als viskoses Öl erhalten. Aush.: 0.95 g (50%).  $[\alpha]_D^{20} = +4.5$  (*c* = 0.3, Methanol); NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.12 (d, 2H, Ph), 7.89 (s, 1H, Purin), 7.46 (d, 2H, Ph), 6.33 (pseudo-t, 1H, H<sub>1</sub>), 4.84 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>), 4.55–4.51 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.94 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.89 (dd, 1H, H<sub>5</sub>), 3.77 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.25 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.52–2.49 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.48–2.26 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 0.80 (s, 18H, tBu), 0.03 (s, 12H, SiCH<sub>3</sub>); MS (FD): *m/z* 646 (*M*<sup>+</sup>).

**4a:** 0.50 g (0.77 mmol) **3a** werden in 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 1 mL Triethylamin versetzt. Der Lösung werden bei 0 °C unter Röhren 130 mg (0.77 mmol) Trifluormethansulfonylchlorid zugesetzt. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung eingeengt und mittels Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/Petrolether, 1:2) gereinigt. Das zunächst ölige Produkt **4a** kristallisiert bei –20 °C innerhalb von 24 h. Ausb.: 510 mg (85%), *Fp* = 72 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +5.9$  (*c* = 2.6, Methanol); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.31 (s, 1H, Purin), 8.15 (d, 2H, Ph), 7.46 (d, 2H, Ph), 6.35 (pseudo-t, 1H, H<sub>1</sub>), 4.81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>), 4.57 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.00 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.84 (dd, 1H, H<sub>5</sub>), 3.75 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.30 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>), 2.59–2.54 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.45–2.41 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 0.89 (s, 9H, tBu), 0.87 (s, 9H, tBu), 0.08 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>); MS (FAB): *m/z* 778 (*M*<sup>+</sup>, 65%).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von **4a, b** mit Aminen und Aminoalkoholen: 0.13 mmol **4a, b** und 40 mmol Amin **5–7** oder Aminoalkohol **8–10** werden in 10 mL DMF solange gerührt (Reaktionstemperatur vgl. Tabelle 1), bis sich dünnschichtchromatographisch kein **4a, b** mehr nachweisen lässt. Das DMF wird im Hochvakuum abdestilliert. Die Rohprodukte reinigt man durch Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/Petrolether, 1:3 für die Aminderivate; 1:1 für die Aminoalkoholderivate); die Trennung in die diastereomeren Addukte **10b, 10b'** gelingt durch präparative HPLC (5 μ, SiO<sub>2</sub>) mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Aceton (98.5:1.5) als Eluens (**10b** ist das zu erst eluierende Addukt).

Eingegangen am 8. Juli,  
veränderte Fassung am 11. Dezember 1992 [Z 5453]

- [1] Übersichten: a) E. C. Miller, J. A. Miller, *Pharmacol. Rev.* **1966**, *18*, 805; b) J. A. Miller, *Cancer Res.* **1970**, *30*, 559.
- [2] Überichten: a) R. G. Harvey, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 218; b) A. Dipple, R. C. Moschel, C. A. H. Bigger in *Chemical Carcinogens (ACS Monogr.* **1984**, *182*, S. 41.
- [3] R. C. Moschel, W. R. Hudgins, A. Dipple, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4180.
- [4] a) Übersichten: P. C. Srivastava, R. K. Robins, R. B. Meyer in *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Vol. 1* (Hrsg.: L. B. Townsend), Plenum, New York, **1988**, S. 113–281; b) G. E. Wright, E. F. Baril, V. M. Brown, N. C. Brown, *Nucleic Acids Res.* **1982**, *10*, 4431; c) G. E. Wright, L. W. Dudycz, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 175; d) J. F. Gerster, R. K. Robins, *J. Am.*

*Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3752; e) M. J. Robins, B. Uznanski, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2608.

- [5] R. Casale, L. W. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5264.
- [6] F. Himmelbach, B. S. Schulz, T. Trichtinger, R. Charubala, W. Pfleiderer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 59.
- [7] Y. Hayakawa, M. Hirose, R. Noyori, *Nucleic Acids. Res. Symp. Ser.* **1990**, *22*, 1.
- [8] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224.
- [9] a) H. Lee, M. Hinz, J. J. Stezowski, R. G. Harvey, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6773; b) B. Zajc, M. K. Lakshman, J. M. Sayer, D. M. Jerina, *ibid.* **1992**, *33*, 3409; die Autoren berichten auch über eine Umsetzung von ( $\pm$ )-10-Amino-7,8,9-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]pyren mit einem silylierten 2-Fluorodesoxyinosinderivat ohne Charakterisierung der Produkte und Angabe der Ausbeute.
- [10] S. Monnerjahn, A. Seidel, P. Steinberg, F. Oesch, M. Hinz, J. J. Stezowski, A. Hewer, D. H. Phillips, H. R. Glatt in *Proc. Int. Meet. Postlabelling Methods for the Detection of DNA Adducts*, Lyon (Frankreich), **1992**, im Druck.
- [11] a) L. Latif, R. C. Moschel, K. Hemminki, A. Dipple, *Chem. Res. Toxicol.* **1988**, *1*, 364; b) K. Pongracz, S. Kaur, A. L. Burlingame, W. J. Bodell, *Carcinogenesis* **1992**, *13*, 315.
- [12] Zur stereoselektiven Synthese von ( $\pm$ )-**10** siehe: M. Lakshman, D. V. Nadkarni, R. E. Lehr, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4892. Eine O-N-Acylgruppenwanderung wird unter den Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.
- [13] M. K. Lakshman, J. M. Sayer, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6589.
- [14] a) S. C. Cheng, B. D. Hilton, J. M. Roman, A. Dipple, *Chem. Res. Toxicol.* **1989**, *2*, 334; b) J. M. Sayer, A. Chadha, S. K. Agarwal, H. J. C. Yeh, H. Yagi, D. M. Jerina, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 20.
- [15] A. K. Basu, J. M. Essigmann, *Chem. Res. Toxicol.* **1988**, *1*, 1.

### Tetracyanhydrochinon und sein Dimorpholinium-Salz, Wasserstoffbrücken O–H ··· N und O<sup>⊖</sup> ··· H–<sup>⊕</sup>N zu Stickstoff-Basen unterschiedlicher Stärke

Von Hans Bock\*, Wolfgang Seitz, Zdenek Havlas und Jan W. Bats

Gewidmet Professor Meir Lahav

Mehrere Wasserstoffbrücken in<sup>[1]</sup> und zwischen<sup>[2, 4]</sup> Molekülen wirken insbesondere bei kooperativer Steigerung ihrer meist geringen Energie-Einzelbeiträge strukturbestimmend. Die H-Brücken-Dynamik A–<sup>⊕</sup>H ··· B ↔ A ··· H<sup>⊕</sup>–B im Zeitbereich von etwa 10<sup>–9</sup> s ermöglicht über molekulare Erkennung zugleich die rasche, biochemisch wichtige und derzeit an Modellverbindungen vielfältig untersuchte Optimierung von Selbstorganisationsvorgängen<sup>[2, 3]</sup>. Die Struktur von Molekülen und Molekülaggregaten mit Wasserstoffbrücken lässt sich zusätzlich durch die relativen Elektronendichten an deren Protonendonor- und Protonenacceptor-Zentren beeinflussen<sup>[1–4]</sup>: So führt der Ersatz von Chlorid-Ionen als elektronenreichen *externen* H-Brücken-Acceptoren (Cl<sup>⊖</sup> ··· H–<sup>⊕</sup>N) in Tetrapyridylypyrazin-Dihydrochlorid durch nicht protonierbare Tetraphenylborat-Ionen zu einem eingebneten Molekülgerüst mit außerordentlich kurzen *intramolekularen* N ··· H–<sup>⊕</sup>N-Brücken zwischen benachbarten

[\*] Prof. Dr. H. Bock, Dipl.-Chem. W. Seitz  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Niederurseler Hang, W-6000 Frankfurt am Main 50

Dr. J. W. Bats  
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt  
Dr. Z. Havlas  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der  
Tschechoslowakischen Akademie  
der Wissenschaften in Prag (Tschechische Republik)

[\*\*] Strukturen ladungsgestörter und räumlich überfüllter Moleküle, 19. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Land Hessen gefördert. – 18. Mitteilung: Z. Havlas, S. Nick, H. Bock, *J. Int. Quantum Chem.* **1992**, *44*, 449.