

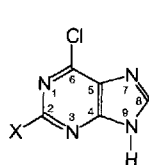
Regiospezifische Alkylierung von 6-Chlor- und 2,6-Dichlorpurin an N⁷ unter Verwendung von Methylcobaloxim als Schutzgruppe**

Von Christine Dalby, Christine Bleasdale, William Clegg, Mark R. J. Elsegood, Bernard T. Golding* und Roger J. Griffin

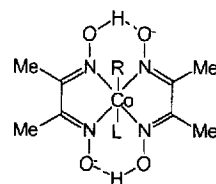
Wir berichten hier über die regiospezifische Alkylierung von 6-Chlor- und 2,6-Dichlorpurin an N-7 nach vorherigem Schutz der N-3- und N-9-Position mit Methylcobaloxim. Die direkte Alkylierung dieser Purine ergibt ein Gemisch aus N-7- und N-9-alkylierten Produkten, wobei die letztgenannten überwiegen. 2- und 6-Chlor-substituierte Purine sind wertvolle Ausgangsmaterialien zur Synthese von 2- und/oder 6-substituierten Derivaten des Adenins und Guanins (z.B. 6-Alkoxypurinen), die als potentielle Enzyminhibitoren von Interesse sind^[1]. Wir haben nun ein Verfahren zur Darstellung von ausschließlich N-7-alkylierten Derivaten entwickelt.

Marzilli et al.^[2] gelang vor fast zwanzig Jahren eine selektive N-7-Alkylierung von Xanthin und Hypoxanthin durch Koordination des Purin-Anions an das Cobalt(III)-Ion des Komplexkations Bis(dimethylglyoximato)(tributylphosphan)cobalt („Tributylphosphancobaloxim“) und nachfolgende Methylierung oder Benzylierung. Die Struktur der einfach alkylierten Produkte wurde in allen Fällen ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Da aber keine Vergleichsproben und/oder NMR-Literaturdaten von alkylierten Purinen vorlagen, war nicht sicher, ob die Alkylierung wirklich an N-7 stattfand. Wir konnten am Beispiel von 6-Chlorpurin **1** und 2,6-Dichlorpurin **2** zeigen, daß mit dieser Methode ausschließlich die 7-alkylierten Produkte erhalten wurden. Das Marzilli-Verfahren ermöglicht somit einen sehr guten Zugang zu 7-alkylierten Purinen.

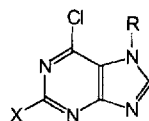
Um die N-7-Position von Xanthin und Hypoxanthin zu schützen, verwendeten Marzilli et al.^[2] das Aqua(tributylphosphan)cobaloxim-Kation **3a**, das in situ (als Acetat) durch Umsetzung des entsprechenden Chlorkomplexes **3b** mit Silberacetat hergestellt wurde. **3b**^[3] ist jedoch nicht so einfach zugänglich wie das Aqua(methyl)cobaloxim **3c**^[4, 5], das wir deshalb als ein alternatives Reagens für die Purinkomplexierung untersucht haben. **3c** ist in schwach koordinierenden Lösungsmitteln wie Dichlormethan und Acetonitril löslich, und der H₂O-Ligand wird durch andere Lewis-Basen, so auch durch die Stickstoffheterocyclus, sehr schnell ausgetauscht^[6]. Rührt man beispielsweise eine Lösung der Chlorpurine **1** oder **2** mit **3c** in Acetonitril, so bildet sich sofort ein Niederschlag des Purincobaloxim-Komplexes. Zu der Suspension gibt man Kaliumcarbonat und das entsprechende Alkylhalogenid, läßt die Mischung mehrere Stunden bei Raumtemperatur rühren und chromatographiert das Reaktionsgemisch über Kieselgel. Die N-7-alkylierten Purine (**4a–4d** aus **1**, **5a–5b** aus **2**) können auf diesem Weg in sehr guten Ausbeuten und nach einmaligem Umkristallisieren analysenrein erhalten werden (Tabelle 1). Zum Vergleich wurden die N-7- und N-9-alkylierten Purine **4a–4d**, **5a**, **5b** bzw. **6a–6d**, **7a**, **7b** durch direkte Alkylierung^[7] von 6-Chlorpurin **1** bzw. 2,6-Chlorpurin **2** in Acetonitril (Reaktionsbedingungen wie oben, aber Abwesenheit des Cobaloxims) synthetisiert. Kieselgelchromatographie ergab die N-7- und N-9-alkylierten Purine im Verhältnis von



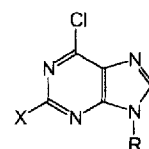
- 1 X = H
2 X = Cl



- 3a R = OH₂⁺, L = PBu₃
3b R = Cl, L = PBu₃
3c R = Me, L = OH₂



- 4a X = H, R = PhCH₂
4b X = H, R = PhCOCH₂
4c X = H, R = CH₂CH=CH₂
4d X = H, R = CH₂COCH₃



- 5a X = Cl, R = PhCH₂
5b X = Cl, R = PhCOCH₂
6a X = H, R = PhCH₂
6b X = H, R = PhCOCH₂
6c X = H, R = CH₂CH=CH₂
6d X = H, R = CH₂COCH₃
7a X = Cl, R = PhCH₂
7b X = Cl, R = PhCOCH₂

annähernd 1:2. Die Anwesenheit von Aqua(methyl)cobaloxim **3c** ermöglicht somit eine selektive Purinalkylierung. Alkylierungen in Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO)^[7] führen zu einem niedrigeren N-7-/N-9-Verhältnis als in Acetonitril; in DMF z.B. haben

Tabelle 1. Alkylierungen der Purincobaloxim-Komplexe [a].

Substrat	Reagens	direkte Alkylierung an N-9	an N-7	Cobaloxim-Verfahren
1	Benzylbromid	6a , 70% Schmp. 87–88 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 265 nm (8200)	4a , 30% Schmp. 151–153 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 270 nm (6800)	4a , 63% Schmp. 151–152 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 270 nm (8000)
		7a , 61% Schmp. 153–154 °C $\lambda_{\max} = 274$ nm	5a , 23% Schmp. 152–153 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 283 nm (5200)	5a , 54% Schmp. 151–152 °C [b] $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 283 nm (5400)
2	ω -Bromacetophenon	6b , 75% Schmp. 177–178 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 249 nm (13 200), $\lambda_{\text{sh}} = 263$ nm (9000)	4b , 23% Schmp. 195–196 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 248 nm (23 300), 268 nm (11 700)	4b , 66% Schmp. 196–197 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 247 nm (21 000), 270 nm (10 500)
		7b , 84% Schmp. 140–142 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 241 nm (22 800), 274 nm (14 200)	5b , 15% Schmp. 211–213 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 246 nm (15 900), 282 nm (7000)	5b , 50% Schmp. 219–220 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 246 nm (16 300), 284 nm (7900)
1	Allylbromid	6c , 54% Schmp. 78–79 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 265 nm (8400)	4c , 24% Schmp. 93–94 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 270 nm (7700)	4c , 68% Schmp. 89–90 °C $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 270 nm (8500)
		6d , 70% Schmp. 170–171 °C $\lambda_{\max}(\epsilon) = 265$ nm (10 600)	4d , < 3% nicht charakterisiert	4d , 30% [c]

[*] Prof. Dr. B. T. Golding, C. Dalby, Dr. C. Bleasdale, Prof. Dr. W. Clegg, Dr. M. R. J. Elsegood, Dr. R. J. Griffin
Department of Chemistry, Bedson Building
University of Newcastle
Newcastle upon Tyne NE1 7RU (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde von der North of England Cancer Research Campaign und vom britischen Science and Engineering Research Council gefördert.

[a] Alle UV-Spektren wurden in Ethanol aufgenommen. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte durch ¹H-NMR- und Massenspektroskopie sowie Verbrennungsanalyse. [b] Mischschmelzpunkt: 122–126 °C mit authentischem N-9-Isomer, 152–153 °C mit authentischem N-7-Isomer. [c] Als 2,4-Dinitrophenylhydrazon isoliert: Schmp. 199–201 °C; $\lambda_{\max}(\epsilon) = 265$ (20 700), 350 nm (25 000).

wir für die Benzylierung von **1** ein Verhältnis von 1:9 bestimmt.

Marzilli et al.^[2] erklärten die selektive N-7-Alkylierung damit, daß bei der Bildung des intermediären Purincobaloxim-Komplexes eine N-9-Co-Koordination bevorzugt ist. Diese konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse von Bis(dimethylglyoximato)(tributylphosphan)(xanthinato)cobalt(III) eindeutig nachgewiesen werden.^[2] Die Bevorzugung der Koordination an N-9 (gegenüber der an N-7) wurde mit einer sterischen Abschirmung von N-7 durch das O-6-Atom erklärt. Die Verbrennungsanalyse des aus der Reaktion von 6-Chlorpurin mit **3c** isolierten kristallinen Produkts bestätigt die Bildung eines 1:1-Komplexes. Das Ergebnis der Kristallstrukturbestimmung^[8] dieses Komplexes (Abb. 1) untermauert die Hypothese von Marzilli et al.^[2], daß der C-6-Substituent die Bindung des Cobalts zu N-7 verhindert.

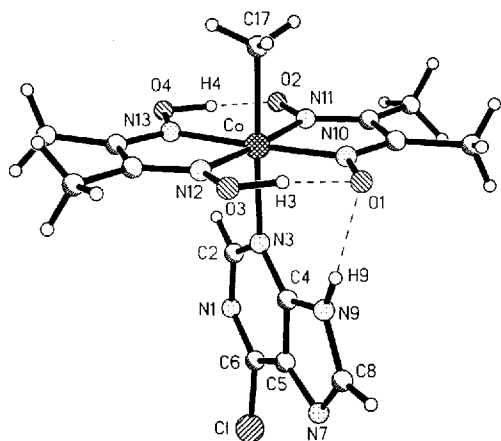


Abb. 1. Struktur des Methylcobaloxim-Komplexes von **1** im Kristall.

In diesem Fall liegt jedoch keine Koordination zum Purin-N-9-Atom vor, sondern eine zum N-3-Atom. Der Komplex enthält eine intramolekulare N-H...O Wasserstoffbrückenbindung vom Purin-N-9 zum Dimethylglyoximato-O-1. Diese indirekte Abschirmung von N-9 dürfte, sofern diese Struktur auch in Acetonitril vorliegt, verhindern, daß die Alkylierung an N-9 stattfindet. Der Alkylierungsschritt könnte entweder über einen direkten Angriff an N-7 (Bildung eines Intermediates, von dem dann das N-9-Proton abgespalten wird) oder über eine Deprotonierung an N-9 mit anschließendem Angriff des Alkylierungsreagens verlaufen. Die letztgenannte Möglichkeit wird durch die Beobachtung unterstützt, daß ohne Kaliumcarbonat im Reaktionsgemisch von **1**, **3c** und Benzylbromid in Acetonitril weder **4a** noch **6a** gebildet werden (die Anwesenheit einer Base ist für Alkylierungen ohne Aqua(methyl)cobaloxim **3c** von Vorteil; ohne **3c** wird das Chlorpurin nicht umgesetzt).

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von **3c** (500 mg, 1.55 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (10 mL) werden unter Lichtausschluß **1** oder **2** (1.55 mmol) unter heftigem Rühren hinzugegeben. Es bildet sich sofort ein oranger Niederschlag. Nach Zugabe von wasserfreiem Acetonitril und K_2CO_3 (214 mg, 1.55 mmol) wird die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Nach Addition des Alkylierungsreagens (1.55 mmol) wird das Gemisch so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis dünn-schichtchromatographisch (DC) kein Chlorpurin mehr nachzuweisen ist (1–4 d). Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel entfernt und mit 4 M wäßriger Natriumhydroxidlösung (20 mL) [Reaktionen mit 6-Chlorpurin] oder Wasser (20 mL) [Reaktionen mit 2,6-Dichlorpurin] hydrolysiert. Das Produkt wird mit Dichlormethan (3×30 mL) extrahiert, die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Die Produkte sind DC- und 1H -NMR-spektroskopisch rein, ana-

lysenreine Produkte werden durch Umkristallisation als weiße kristalline Materialien erhalten.

Eingegangen am 24. Mai 1993 [Z 6102]

- [1] R. C. Moschel, M. G. McDougall, M. E. Doan, L. Stine, A. E. Pegg, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4486.
- [2] L. G. Marzilli, L. A. Epps, T. Sorrell, T. J. Kistenmacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3351.
- [3] G. Costa, G. Tazzer, A. Puxeddu, *Inorg. Chim. Acta* **1969**, *3*, 45.
- [4] G. N. Schrauzer, *Inorg. Synth.* **1968**, *11*, 61.
- [5] B. T. Golding, T. J. Kemp, P. J. Sellars, E. Nocchi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 1266.
- [6] K. L. Brown, D. Lyles, M. Pencovici, R. G. Kallen, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7338.
- [7] J. A. Montgomery, C. Temple, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 630.
- [8] $C_{14}H_{20}ClCoN_9O_4$, $M_r = 458.76$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 16.115(4)$, $b = 7.570(2)$, $c = 15.168(4)$ Å, $\beta = 93.97(5)^\circ$, $V = 1845.9(8)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.651$ g cm⁻³, $F(000) = 944$, $MoK\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $\mu = 1.116$ mm⁻¹. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und verfeinert nach F^2 ; alle 3206 unabhängigen Reflexe (bei 160 K mit einem Stoe-Siemens-Diffraktometer ($2\theta_{\text{max.}} = 50^\circ$) vermessen) wurden verwendet, alle Nicht-H-Atompositionen wurden mit anisotropen Parametern verfeinert, die isotropen Wasserstoffatome wurden auf berechnete Positionen in die Verfeinerung mit einbezogen; $\omega R_2 = [\sum \omega(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum \omega(F_o^2)^2]^{1/2} = 0.1310$, Standard-R-Wert [nach F -Werten für 2738 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$] = 0.0333, S (nach F^2) = 1.087 für 264 Parameter. 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.

Monoklines und triklines Tetraisopropyl-*para*-phenylendiamin: Wie strukturbestimmend sind n_N/π -Wechselwirkungen? **

Von Hans Bock*, Ilka Göbel, Christian Näther,
Zdenek Havlas, Angelo Gavezzotti und Guiseppe Filippini
Professor Robert Corriu gewidmet

Die Strukturen polymorpher Konformationen derselben Verbindung liefern vielfältige Informationen über schwache Wechselwirkungen in und zwischen organischen Molekülen^[1]. Wir berichten hier über die unerwartet entdeckten, monoklinen und triklinen Kristalle von Tetraisopropyl-*p*-phenylendiamin^[2], welche verschiedenartige Konformere mit und ohne n_N/π -Wechselwirkungen zwischen den Stickstoff-Elektronenpaaren n_N und dem Benzol- π -System enthalten (Abb. 1 Mitte: Diederwinkel $\omega(C_2N-C_6) = 28$ oder 74°)^[3, 4].

Die Molekülstrukturen (Abb. 1 oben und Mitte) zeigen, daß im monoklin kristallisierenden Konformer die Achsen der N-Elektronenpaare aus denen des π -Systems senkrecht zur Sechsebene um Diederwinkel von jeweils 28° ausgelenkt sind; daher $[\cos^2(28^\circ) = 0.78]$ wird eine etwa zehnfach stärkere n_N/π -Delokalisation als im triklin kristallisierenden

[*] Prof. Dr. H. Bock, Dipl.-Chem. I. Göbel, Dipl.-Chem. C. Näther
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/5800-9188

Dr. Z. Havlas
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Tschechischen Akademie der Wissenschaften
Flemingova Nam 2, CS-Praha (Tschechische Republik)

Prof. Dr. A. Gavezzotti, Dr. G. Filippini
Institut für Physikalische Chemie der Universität
Via Golgi, I-20133 Milano (Italien)

[**] Strukturen ladungsgestörter und räumlich überfüllter Moleküle sowie Wechselwirkungen in Kristallen, 30. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Land Hessen und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 29. Mitteilung: Lit. [4].