

K. H. Kleine und R. Haller

7-[2-Hydroxy-3-halogenpropyl]-tetrahydropurine und ihre Umsetzung mit Aminen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 19. Mai 1970)

Purinderivate mit einem 2-Hydroxy-3-halogenpropyl-Substituenten an N-7 werden dargestellt; die Struktur der Seitenkette wird sowohl durch chemische Methoden als auch durch ¹H-NMR-Spektren aufgezeigt. Ihre Umsetzung mit Aminen führt zu Aminoalkoholen, die identisch mit den bei der aminolytischen Spaltung von Hexahydro-oxazolopurinen isolierten Verbindungen sind.

7-[2-Hydroxy-3-halogenpropyl]-tetrahydropurines and their Reaction with Amines

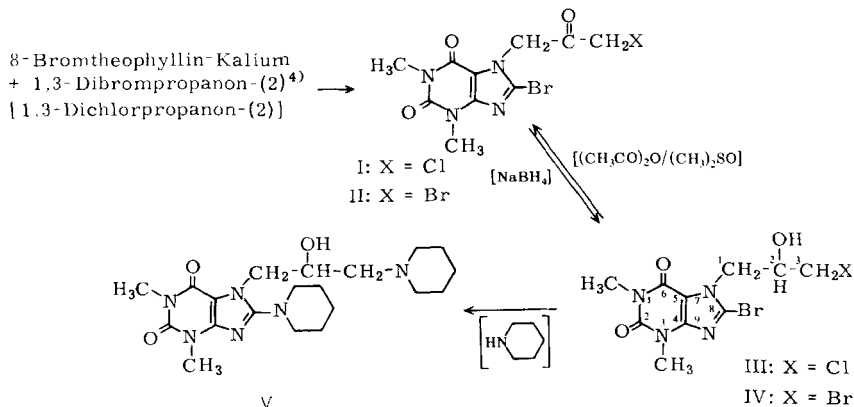
Purine derivatives with a 2-hydroxy-3-halogenpropyl substituent at N-7 are synthesized; the structure of the side chain is proved by chemical methods and ¹H-NMR-spectra. The reaction with amines affords amino alcohols; these and the compounds isolated in the aminolytic cleavage of hexahydro-oxazolopurines are identical.

Die Aminolyse von halogenmethyl-substituierten Hexahydrooxazolopurinen führt unter Spaltung des Oxazolinrings und Austausch des Halogens gegen entsprechende stickstoffhaltige Substituenten zu 7-[3-N-Amino-2-hydroxypropyl-(1)]-8-N-amino-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurinen²⁾. Dieselben Aminoalkohole (z. B. V) lassen sich darstellen durch Reaktion der betreffenden Amine mit den Purinderivaten III oder IV, die einen Halogensubstituenten an C-8 sowie eine 2-Hydroxy-3-halogenpropyl-Seitenkette an N-7 aufweisen. Damit ist erwiesen, daß bei diesen Aminoalkoholen (z. B. V) in der Seitenkette die Struktur eines sekundären Alkohols vorliegt. Aus diesem Ergebnis folgt, daß die Hexahydro-oxazolopurine^{2) 3)}, bei deren aminolytischer Spaltung die erwähnten Aminoalkohole entstehen, am C-7 halogenmethyl-substituiert sind. Eine mögliche isomere Struktur mit Substitution an C-6 scheidet somit auf. Die Struktur der 7-[2-Hydroxy-3-halogenpropyl]-tetrahydropurine III, IV läßt sich sowohl auf chemischem Wege durch eindeutige Synthesen als auch an Hand der ¹H-NMR-Spektren klären.

1 Vgl. Dissertation K. H. Kleine, Freiburg i. Br. 1969.

2 K. H. Kleine und R. Haller, Arch. Pharmaz. 303, 378 (1970).

3 K. H. Kleine und R. Haller, Mh. Chem. 100, 1797 (1969).



In Gegenwart von Pyridin als Katalysator hatte Eckstein⁵⁾ aus 8-Bromtheophyllin (bzw. 8-Chlortheophyllin) und Epichlorhydrin Purinderivate mit einer 2-Hydroxy-3-halogenpropyl-Seitenkette erhalten, z. B. III. Bei solchen Reaktionen kann die Bildung der isomeren, primären Alkohole mit 3-Hydroxy-2-halogenpropyl-Seitenkette aber nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Eine andere Synthese von III und IV, aus welcher eindeutig auf das Vorliegen der sekundären Alkoholstruktur zu schließen ist, geht aus den von halogensubstituierten Ketonen I und II, die aus dem Kaliumsalz von 8-Bromtheophyllin und 1,3-Dichlorpropanon bzw. 1,3-Dibrompropanon erhalten werden⁴⁾. Die Reduktion von I und II mit Natriumborhydrid führt zu den sekundären Alkoholen III und IV. III erwies sich als identisch mit der Verbindung, die nach⁵⁾ aus 8-Bromtheophyllin und Epichlorhydrin dargestellt worden war. Der Alkohol III läßt sich oxidativ durch das Gemisch Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid in I überführen.

Die ¹H-NMR-Spektren der Alkohole III und IV (Tab. 1) unterscheiden sich lediglich in der chemischen Verschiebung des Resonanzsignals einer Methylengruppe (C-3). Im Vergleich zu IV beträgt die Verschiebung nach tieferem Feld bei III für dieses Signal ~ 0,2 ppm, ein Wert, der beim Austausch eines Brom- gegen einen Chlorsubstituenten an einer Methylengruppe allgemein festgestellt wurde (vgl. ³⁾⁴⁾). Damit ergibt sich gleichzeitig die Zuordnung (Tab. 1) für die Signale der N-CH₂-Gruppe (C-1) sowie des Methinprotons (C-2). Wie sich aus dem Spektrum der nach⁶⁾ aus 8-Chlortheophyllin und Epichlorhydrin synthetisierten Verbindung VI ergibt, ist ein Wechsel des Brom- gegen einen Chlorsubstituenten an C-8 ohne erkennbaren Einfluß auf das Spektrum (Tab. 1); die Spektren von III und VI stimmen praktisch überein.

Im Spektrum des von IV abgeleiteten Acetylderivats VII (Abb. 1; Tab. 1) ergibt sich ein weiterer Hinweis auf die Struktur der Seitenkette. Für das Signal des Me-

4 K. H. Kleine, G. Gräfe und R. Haller, Arch. Pharmaz. 302, 16 (1969).

5 M. Eckstein, Dissertat. Pharmaceuticae (Warszawa) 14 (4), 425 (1962); C. A. 60, 8030 (1964).

6 M. Eckstein, Dissertat. Pharmaceuticae (Warszawa) 14 (4), 431 (1962); C. A. 60, 8030 (1964).

thinprotons (an C-2) wird im Spektrum von VII eine paramagnetische Verschiebung um 1,24 ppm gegenüber dem Spektrum des entsprechenden Alkohols IV beobachtet. Diese deutliche Verschiebung des Signals eines Protons nach tieferem Feld ist für das Acetylderivat eines sekundären Alkohols zu erwarten.

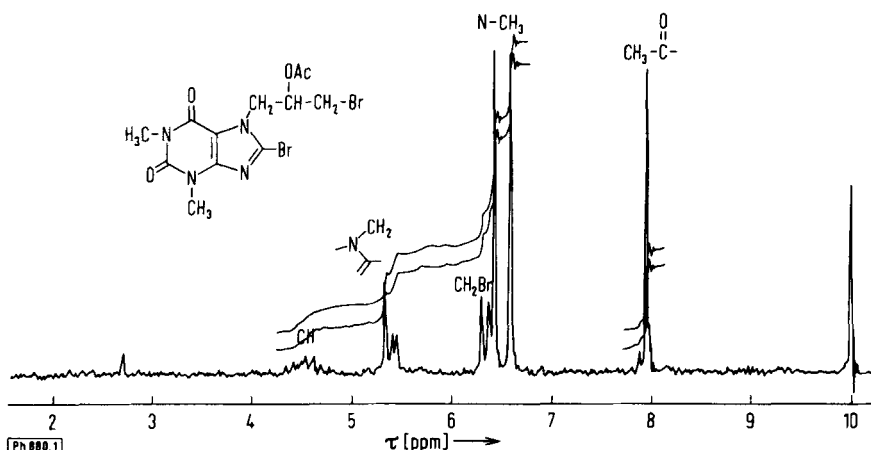


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektrum von VII (in CDCl_3)

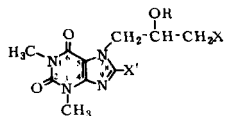


Tabelle 1. Chemische Verschiebungen

	III	IV	VI	VII
X	Cl	Br	Cl	Br
X'	Br	Br	Cl	Br
R	H	H	H	COCH_3
N-CH ₃ (N-3)	6,42	6,44	6,44	6,44
N-CH ₃ (N-1)	6,59	6,60	6,60	6,62
N-CH ₂ (N-7)	5,41	5,41	5,43	5,36
CH-O	5,72	5,74	5,73	4,50
CH ₂ Br		6,44		6,35
CH ₂ Cl	6,26		6,26	
COCH ₃				7,95

Chemische Verschiebungen in τ (ppm); innerer Standard: TMS Lösungsmittel: CDCl_3 (+ 25°)

Die Umsetzung der halogensubstituierten Alkohole III, IV oder VI mit Piperidin in hohem Überschuß im geschlossenen Rohr ergab als Reaktionsprodukt, unabhängig von der Ausgangsverbindung, jeweils den Aminoalkohol V. Die auf diesem Weg erhaltene Verbindung erwies sich als identisch (IR-Spektrum, DC, Mischschmp.) mit dem aminolytischen Spaltprodukt, das bei der Reaktion eines chlormethyl- oder brom-

methyl-substituierten Hexahydro-oxazolopurins mit Piperidin erhalten wird²⁾. Das- selbe gilt für den bei entsprechenden Umsetzungen mit Morpholin isolierten Amino- alkohol VIII.

Bei der Reaktion von VI mit einem primären Amin – Methylamin in zehnfachem Überschuß – wurden ebenfalls beide Halogensubstituenten durch Aminogruppen er- setzt; isoliert wurde der Aminoalkohol IX. Die Bildung eines ankondensierten Sechs- ringes mit Stickstoff als Ringglied, die im Gegensatz zu den Reaktionen mit sekun- dären Aminen hier möglich ist, wurde in diesem Beispiel nicht beobachtet.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Gerät aufgenommen.

7-[3-Brom-2-hydroxypropyl-(1)]-8-brom-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (IV)

Eine gekühlte Lösung von 0,39 g (1 mMol) des Ketons II⁴⁾ in 20 ml Dioxan und 5 ml Dime- thyldiglykol wurde tropfenweise mit 3 ml einer wäßrigen 5proz. NaBH₄-Lösung versetzt. Nach 15 Min. wurde mit verd. Schwefelsäure auf pH 3–4 gebracht, wiederholt mit Methylenchlorid aus- geschüttelt und diese Lösung i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in der Siedehitze in 10 ml Äthanol/Wasser (1 : 1) aufgenommen, der nach dem Erkalten erhaltene Niederschlag aus Äthanolumkristallisiert. Ausbeute: 0,27 g (69 % d. Th.); Schmp. 151° (Kofler-Mikroheiz- tisch).

C ₁₀ H ₁₂ Br ₂ N ₄ O ₃ (396,0)	Ber.: C 30,33	H 3,05	N 14,15
	Gef.: C 30,56	H 3,17	N 13,88

7-[3-Brom-2-acetoxypopyl-(1)]-8-brom-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (VII)

1 g (2,5 mMol) IV wurde mit 0,2 g wasserfreiem Natriumacetat in 20 ml Acetanhydrid 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde aus Methanol/Äthanol/Wasser (1 : 1 : 1) 0,93 g (85 % d. Th.) VII erhalten. Schmp. 156°.

C ₁₂ H ₁₄ Br ₂ N ₄ O ₄ (438,0)	Ber.: C 32,90	H 3,23	N 12,79
	Gef.: C 33,09	H 3,30	N 12,63

7-[3-Chlor-2-hydroxypropyl-(1)]-8-brom-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (III)

Die Darstellung erfolgte entsprechend IV aus 0,4 g (1,1 mMol) des Ketons I⁴⁾. Ausbeute 0,3 g (75 % d. Th.). Schmp. 173–174°.

C ₁₀ H ₁₂ BrClN ₄ O ₃ (351,5)	Ber.: C 34,17	H 3,45	N 15,94
	Gef.: C 34,12	H 3,50	N 15,97

Die auf diesem Wege erhaltene Verbindung IV ist mit der nach⁵⁾ aus 8-Bromtheophyllin und Epichlorhydrin dargestellten identisch (IR-Spektrum, Mischschmp., DC).

7-[3-Chlor-2-oxopopyl-(1)]-8-brom-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (I)

2,5 g (7,1 mMol) III wurden in 25 ml Dimethylsulfoxid unter leichtem Erwärmen gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemp. mit 15 ml Acetanhydrid versetzt. Die Lösung wurde nach 24 Std.

bei 60–70°/1 Torr eingedampft und der ölige Rückstand in 15 ml siedendem Äthanol/Wasser aufgenommen; nach dem Erkalten wurden die entstehenden Kristalle abgetrennt, mit Wasser ausgewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 0,75 g (30 % d. Th.); Schmp. 169–171°.

$C_{10}H_{10}BrClN_4O_3$ (349,6) Ber.: C 34,35 H 2,88 N 16,03
 Gef.: C 34,27 H 3,09 N 16,10

Die Verbindung I ist mit der aus 8-Bromtheophyllin-Kalium und 1,3-Dichlorpropanon-(2) dargestellten⁴⁾ identisch (IR-Spektrum, Mischschmp. DC).

7-[3-N-Piperidino-2-hydroxypropyl-(1)]-8-N-piperidino-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (V)

1,5 g (5 mMol) VI, 6 g Piperidin und 15 ml absol. Äthanol wurden 10 Std. im geschlossenen Rohr auf 125–130° erhitzt. Die klare, braune Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 50 ml Äther suspendiert, nach Abkühlen auf 4° abgesaugt und unter Zugabe einiger Tropfen verd. Salzsäure in 20 ml Wasser gelöst. Nach Alkalisieren mit 10 proz. Natronlauge wurde mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, dieses i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Dimethylformamid/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausbeute: 0,8 g (40 % d. Th.); Schmp. 157°.

V wurde unter denselben Bedingungen auch aus III (Ausbeute 50 %) und IV (Ausbeute 78 %) dargestellt. – Zur Synthese von V durch aminolytische Spaltung von Hexahydrooxazolopurinen vgl.²⁾.

7-[3-N-Morpholino-2-hydroxypropyl-(1)]-8-N-morpholino-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (VIII)

Die Darstellung erfolgte entsprechend der für V angegebenen Vorschrift aus 5 mMol III oder VI und 6 g Morpholin. Die erhaltene Substanz wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 75 % d. Th.; Schmp. 177°. – Zur Darstellung von VIII durch aminolytische Spaltung vgl.²⁾.

7-[3-Methylamino-2-hydroxypropyl-(1)]-8-methylamino-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (IX)

1,5 g (5 mMol) VI, 9 g 33 proz. wäßr. Methylaminlösung und 10 ml Äthanol wurden 10 Std. bei 125–130° im geschlossenen Rohr erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. zur Trockne wurde in 25 ml heißem Äthanol/Wasser (3 : 1) aufgenommen, nach dem Erkalten der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Äther ausgewaschen. Unter Zugabe einiger Tropfen verd. Salzsäure wurde in 20 ml Wasser gelöst, nach Alkalisieren mit Natronlauge mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und dieses i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert und die hygroskopische Substanz bei 2 Torr/95° getrocknet. Ausbeute: 0,5 g (35 % d. Th.); Schmp. 186–187°.

$C_{12}H_{20}N_6O_3$ (296,3) Ber.: C 48,81 H 6,82 N 28,37
 Gef.: C 48,86 H 6,78 N 28,29