

Benzoessäure und Salicylsäure enthaltenden Präparate werden die entnommenen Mengen der Untersuchungslösungen nach Ansäuern auf pH 1,0 und entsprechenden Verdünnen direkt spektralphotometrisch (Benzoessäure 274 nm, Salicylsäure 303 nm) bestimmt. Auch hier wird etwa ausgefallene Deoxycholsäure vor der Bestimmung abgetrennt.

Half Change-Methode

Die „Half Change-Methode“ nach Münzel¹⁰⁾ wurde im wesentlichen nach der Modifizierung entspr. ¹⁴⁾ durchgeführt, wobei ein 600-ml-Becherglas mit Rührereinrichtung (59 U/Min.) und 350 ml Untersuchungslösung verwendet wurde. Die analytischen Bestimmungen erfolgten wie oben angegeben.

Die Bestimmung der pH-Werte in den entnommenen Proben erfolgte mit der Glaselektrode.

¹⁴⁾ W. A. Ritschel und H. Orth, Pharmaz. Ind. 28, 454 (1966).

Anschrift: Prof. Dr. K.-H. Frömming, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2—4.

[Ph 760]

K. H. Kleine und R. Haller

Aminolyse des Oxazolinrings bei halogenmethyl-substituierten Hexahydro-oxazolopurinen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 27. Juli 1969)

Die Reaktion von halogenmethyl-substituierten Hexahydro-oxazolopurinen mit primären oder sekundären Aminen führt zu einer aminolytischen Spaltung des Oxazolinrings; zwei Aminreste werden in das Molekül eingeführt. Die Struktur der entstandenen Verbindungen wird kernresonanzspektroskopisch untersucht.

Aminolysis of the Oxazoline Ring of halogenmethyl-substituted Hexahydro-oxazolopurines

In the reaction of halogenmethyl-substituted hexahydro-oxazolopurines with primary or secondary amines, an aminolytic cleavage of the oxazoline ring is observed; two amino groups are introduced. The structure of the compounds isolated in this reaction is studied by ¹H-NMR-spectra.

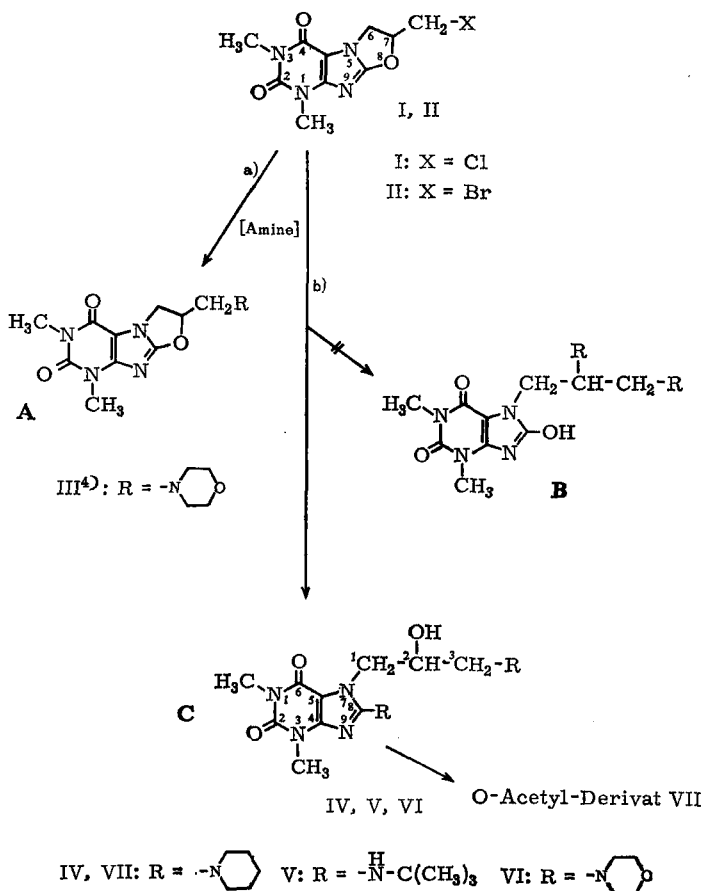
Die Reaktion der bei Umsetzung von 8-Halogentheophyllinen mit 3-Halogen-1,2-epoxypropanen erhaltenen 2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-halogenmethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-oxazolo-[2,3-f]-purine I und II²⁾ ³⁾ mit verschiedenen primären und sekundären Aminen kann grundsätzlich nach verschiedenen Wegen verlaufen:

¹⁾ Aus der Dissertation K. H. Kleine, Freiburg i. Br. 1969.

²⁾ K. H. Kleine und R. Haller, Mh. Chem. 100, 1797 (1969).

³⁾ K. H. Kleine und R. Haller, Veröffentlichung in Vorbereitung; vgl. K. H. Kleine, Dissertation Freiburg i. Br. 1969.

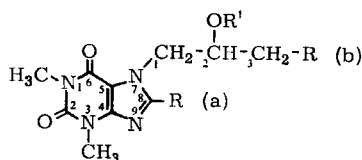
Durch Umsetzung des chlormethylsubstituierten Hexahydrooxazolopurins I mit Morpholin im Molverhältnis 1 : 2 hatte *Eckstein*⁴⁾ unter Erhaltung des Oxazolinrings und Austausch des Halogensubstituenten gegen den Aminrest (Reaktionsweg a) 2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-N-morpholinomethyl-[2,3-f]-purin (III, Struktur A) dargestellt.



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

Bei Einsetzen verschiedener Amine in 10–15fachem Überschuß in siedendem Äthanol wurde aus I eine Verbindung der Struktur A nicht isoliert. Das bei Umsetzung von I mit Piperidin isolierte Reaktionsprodukt IV enthält zwei Aminreste; dies ergibt sich 1. aus der Summenformel (Elementaranalyse), 2. aus dem ^1H -NMR-Spektrum*) (Tab. 1) durch Integration der Signalintensitäten für die Protonen der Piperidinreste. Ein ganz entsprechendes Ergebnis wurde bei Umsetzung von I mit tert.-Butylamin erhalten. Die bei dieser Reaktion isolierte Verbindung V weist zwei tert.-Butylamino-Substituenten auf.

Tabelle 1

 ^1H -NMR-Daten der Verbindungen IV, V und VII

	IV	VII	V
R			H $-\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
R'	H	COCH_3	H
N-CH ₃ (N-3)	6,49	6,57	6,50
N-CH ₃ (N-1)	6,65	6,71	6,70
N-CH ₂ (N-7)	5,90	5,70	6,0
>CH-O	5,59	4,56	
-CH ₂ -R	7,6	7,6	7,20/7,52
H(2,6) } a	6,75	6,85	
H(3,4,5) } a	8,33	8,39	
H(2,6) } b	7,6	7,6	
H(3,4,5) } b	8,5	8,5	
C(CH ₃) ₃ a			8,56
C(CH ₃) ₃ b			8,94
COCH ₃		8,20	
J _{2,3}			2
J _{2,3'}			4
J _{3,3'}			6

Anmerkung: Chemische Verschiebungen in τ (ppm), Tetramethylsilan als innerer Standard. Kopplungskonstanten J in Hz. Lösungsmittel: CDCl_3 (+ 25°).

*) Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100; Meßfrequenz 100 MHz.

Das durch Reaktion mit Piperidin aus den halogenmethylsubstituierten Hexahydro-oxazolopurinen I und II erhaltene IV konnte nicht nur durch eine solche aminolytische Spaltung des Oxazolinrings, sondern auch aus verschiedenen 7-[3-Halogen-2-hydroxypropyl-(1)]-8-halogen-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurinen dargestellt werden³⁾, und zwar durch Austausch der Halogen- gegen Amins substituenten. Damit ergibt sich zwangsläufig eine Struktur C für die Verbindung IV; B kann ausgeschlossen werden. Für die aus I und Morpholin erhaltene Verbindung VI gilt sinngemäß dasselbe.

In den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen IV, V (Abb. 1) und VII (Abb. 2) war die Zuordnung der Signale der Protonen der Propylseitenkette sowie der beiden N-Methyl-Gruppen, wie sie in Tab. 1 getroffen wird, auf Grund von ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen an verschiedenen Purinderivaten gesicherter Struktur möglich²⁾ ³⁾ ⁵⁾. Die beobachtete Nichtäquivalenz der Protonen bei beiden Methylengruppen (vgl. Abb. 1) folgt aus der Bindung dieser Gruppen an das asymmetrische Kohlenstoffatom.

Die ^1H -NMR-Spektren des Aminoalkohols IV und des Acetylderivats VII (Abb. 2) unterscheiden sich in der Lage des Resonanzsignals einer Methingruppe (s. Tab. 1). Eine solche paramagnetische Verschiebung (um ~ 1 ppm) des Signals eines Protons nach Acetylierung ist für das Acetyl-Derivat eines sekundären Alkohols zu erwarten (vgl. ²⁾ ³⁾). Dieses Ergebnis spricht ebenfalls für eine Struktur C des aminolytischen Spaltprodukts.

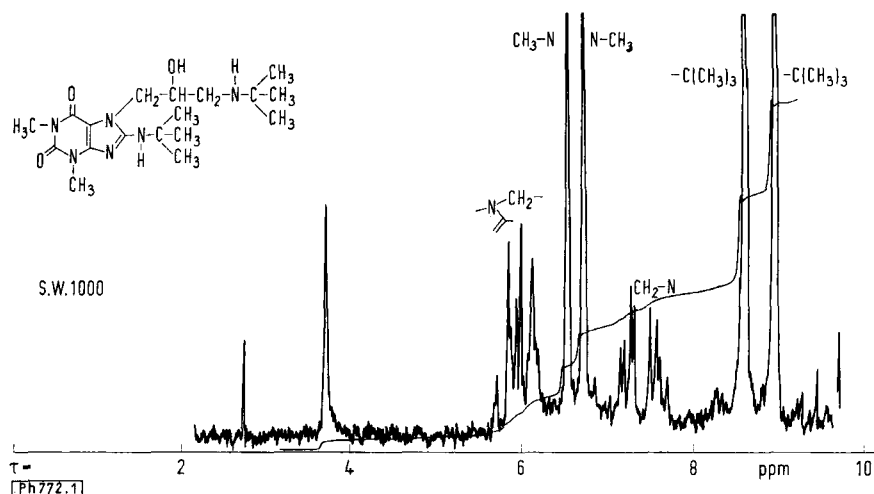
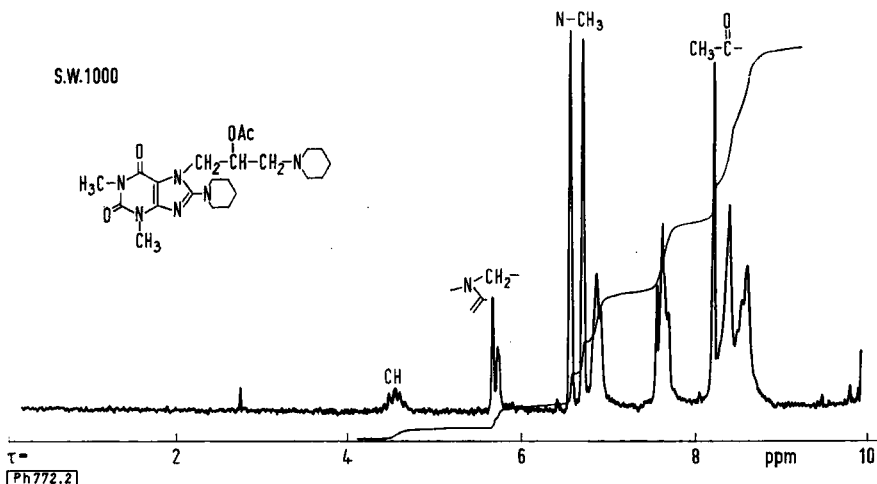


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektrum von V (in CDCl_3)

⁵⁾ K. H. Kleine, G. Gräfe und R. Haller, Arch. Pharmaz. 302, 16 (1969).

Abb. 2. ^1H -NMR-Spektrum von VII (in CDCl_3)

Der Aminrest an C-8 des Puringerüsts wird als a (s. Tab. 1), derjenige an C-3 der Propylseitenkette als b bezeichnet. Die Ergebnisse kernresonanzspektroskopischer Untersuchungen von Verbindungen mit nur einem entsprechenden Aminrest im Molekül (an C-8)³ erlauben auch für IV, V (Abb. 1) und VII (Abb. 2) die Zuordnung der Signale der Protonen der beiden Aminosubstituenten a und b. Die bei tieferem Feld beobachteten Resonanzsignale der Protonen eines Piperidinrests — dies ist für die Protonen H (2,6) besonders deutlich (s. Tab. 1) — sowie der Protonen einer tert.-Butylamino-Gruppe sind demgemäß dem direkt an den Imidazolring (C-8) gebundenen Substituenten (a) zuzuordnen (Tab. 1).

Herrn Dr. H. Schmid vom Institut für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft, Freiburg i. Br., danken wir für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren und für wertvolle Diskussion.

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

Beschreibung der Versuche

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

a) 3,15 g (12 mMol) I und 13 g Piperidin wurden in 100 ml Äthanol 12 Std. am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 20 ml siedendem Äthanol aufgenommen. Nach Abkühlen auf 4° wurde der kristalline Niederschlag abgesaugt, mehrfach mit Äther ausgewaschen, zur Reinigung aus Salzsäure/Ammoniak umgefällt und aus Dimethylformamid/Wasser (1:1) umkristallisiert, Ausbeute: 2,5 g (53% d. Th.); Schmp. 157° (Kofler-Mikroheiztisch).

b) Aus 1,02 g (3,2 mMol) II und 4 g Piperidin; Darstellung entsprechend a). Ausbeute: 0,55 g (42% d. Th.).

Die nach a) und b) dargestellten Verbindungen sind nach IR-Spektrum, DC und Mischschmp. identisch.

$C_{20}H_{32}N_6O_3$ (404,5)	Ber.: C 59,38	H 7,97	N 20,77
	Gef.: C 59,38	H 7,85	N 20,71

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

1,6 g (4 mMol) IV wurden in 12 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Erkalten mit 8 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 24 Std. (Raumtemperatur) wurde die Lösung bei 2 Torr eingedampft (Rotationsverdampfer; Badtemp. 55°), der Rückstand bei 4° mit 2 n NH_3 versetzt; die erhaltenen Kristalle wurden mit Wasser ausgewaschen und 48 Std. bei 2 Torr/60° über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute: 1,0 g (57% d. Th.); Schmp. 94–95° (Zers.).

$C_{22}H_{33}N_6O_4$ (445,5)	Ber.: C 59,31	H 7,47	N 18,86
	Gef.: C 59,40	H 7,67	N 18,70

7-[3-Tert.-Butylamino-2-hydroxypropyl-(1)]-8-tert.-butylamino-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (V)

Die Darstellung erfolgte entsprechend der für IV angegebenen Methode aus 3,0 g (1,1 mMol) I und 12 g tert.-Butylamin. Die hygroskopische Substanz wurde 4 Tage bei 100° getrocknet. Ausbeute: 2,2 g (52% d. Th.); Schmp. 180–181°.

$C_{18}H_{32}N_6O_3$ (380,5)	Ber.: C 56,82	H 8,48	N 22,09
	Gef.: C 56,80	H 8,55	N 22,11

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

3,15 g (12 mMol) I und 13 g Morpholin wurden in 100 ml Äthanol 12 Std. am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 30 ml siedendem Äthanol aufgenommen. Nach Abkühlen auf 4° wurde der kristalline Niederschlag abgesaugt. Unter Zugabe einiger Tropfen verd. Salzsäure wurde in 20 ml Wasser gelöst und nach Alkalisieren mit 10proz. Natronlauge mehrfach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,5 g (32% d. Th.); Schmp. 177°.

$C_{18}H_{28}N_6O_5$ (408,5)	Ber.: C 52,92	H 6,91	N 20,57
	Gef.: C 52,99	H 6,97	N 20,47