

Ute Werner und Rolf Haller

Fluoralkyl-substituierte Purinderivate

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 19. September 1975).

Purinderivate mit 3'-Fluor-2'-hydroxy- bzw. 2'-oxo-propyl-Substituenten an N-7 werden dargestellt. Aus ersterem entsteht in alkalischem Medium ein fluormethylsubstituiertes Hexahydro-oxazolopurin. Die Struktur dieser Verbindungen sowie eines durch aminolytische Spaltung erhaltenen sekundären Alkohols wird $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch geklärt.

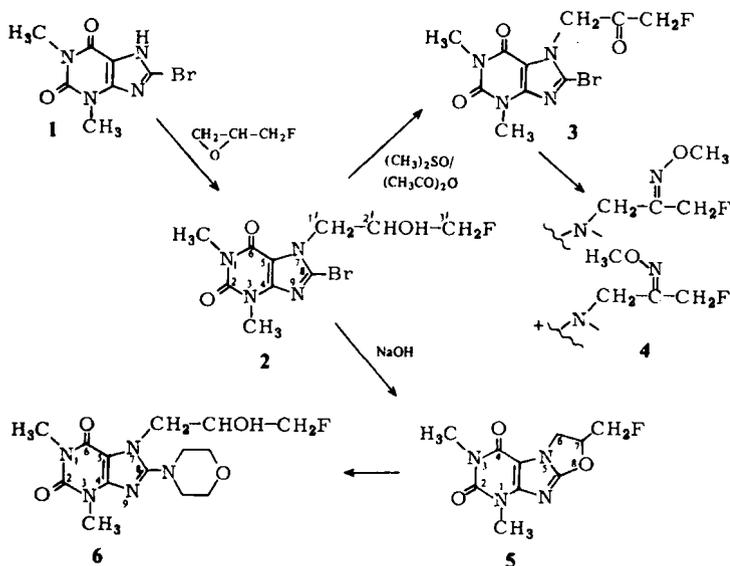
Fluoroalkyl-Substituted Purine Derivatives

Purine derivatives containing a 3'-fluoro-2'-hydroxy or 2'-oxo-propyl substituent at N-7 are synthesized. In alkaline medium, ring closure yielding a fluoromethyl-substituted hexahydro-oxazolopurine is observed. The structures of these compounds and of a secondary alcohol obtained by aminolytic cleavage are studied by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy.

Bei der Umsetzung von 8-Chlor- und 8-Bromtheophyllin mit 3-Chlor- oder 3-Brom-1,2-epoxypropan sind in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen Verbindungen mit einer sekundären alkoholischen Gruppe in der Seitenkette, 7-[3-Halogen-2-hydroxypropyl-(1)]-8-halogen-tetrahydropurine¹⁻⁴), oder aber Verbindungen mit einer Epoxidgruppe in der Seitenkette⁵) isoliert worden. Darüber hinaus kann eine Ringschlußreaktion unter Einbeziehung von C-8 des Purins direkt zu 7-Chlormethyl- bzw. 7-Brommethyl-hexahydro-oxazolopurinen führen²). Die Reaktion von 8-Bromtheophyllin (1) mit 3-Fluor-1,2-epoxypropan in verdünnter äthanolischer Lösung in Gegenwart von Pyridin führt nur zum entsprechenden an N-7 3'-fluor-2'-hydroxypropyl-(1)-substituierten Purinderivat 2.

Dessen Struktur folgt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Tab. 1), das für die $-\text{CH}_2-\text{F}$ -Protonen ein Quartett, für die N-CH_2 -Protonen ein Dublett, für das CH-O -Proton ein breites Multiplett ($J_{\text{CH, OH}} = 7 \text{ Hz}$) aufweist. Im Vergleich zu entsprechenden Chlor- bzw. Bromalkyl-Derivaten sind bei 2 sowie auch bei 3-6 die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durch H,F-Kopplungen (Tab. 1b) komplizierter. Die Struktur der 3'-chlor- und

-
- 1 M. Eckstein, Dissertat. Pharmaceuticae (Warszawa) 14, (4), 425, 431 (1962); C.A. 60, 8030 (1964).
 - 2 K.H. Kleine und R. Haller, Monatsh. Chem. 100, 1797 (1969).
 - 3 K.H. Kleine und R. Haller, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 109 (1971).
 - 4 G. Serchi und G. Bichi, Farmaco, Ed. Sci. 12, 594 (1957); C.A. 53, 18957 (1960).
 - 5 N.H. Leake und M.L. Fielden, U.S.Pat. 2928833 (v. 5.3.1960); C.A. 54, 17432 (1961).



3'-brom-2'-hydroxypropyl-substituierten Verbindungen ließ sich neben dem NMR-Spektrum auch auf chemischem Wege beweisen, und zwar durch die Identität der bei der Umsetzung von 8-Halogen-theophyllin und 3-Halogen-1,2-epoxypropan erhaltenen sekundären Alkohole mit Verbindungen, die durch NaBH_4 -Reduktion von 3'-chlor-(3'-brom)-2'-oxopropyl-substituierten Purinderivaten synthetisiert worden waren^{2,3}). Diese Ketone lassen sich leicht durch Umsetzung von 1,3-Dichlor- bzw. 1,3-Dibrompropanon-(2) mit 8-Halogen-theophyllin-Kalium erhalten^{3,6}); die Struktur dieser Verbindungen sowie der davon abgeleiteten Alkohole ergibt sich somit eindeutig aus der Synthese. Dieser Weg ist bei 3'-Fluoralkyl-purinen (z.B. 2) nicht in direkter Weise möglich, da primäre Alkylfluoride deutlich reaktionsträger sind als andere Alkylhalogenide und unter üblichen Reaktionsbedingungen, ausgehend von 1,3-Difluoraceton, eine Substitutionsreaktion unter Einführung einer 2'-Oxofluoralkylgruppe an N-7 eines Purinderivats nicht erfolgt. Hingegen kann der sekundäre Alkohol 2 durch Oxidation mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid in das Keton 3 überführt werden, dessen Struktur eindeutig durch das NMR-Spektrum bestätigt wird (Tab. 1).

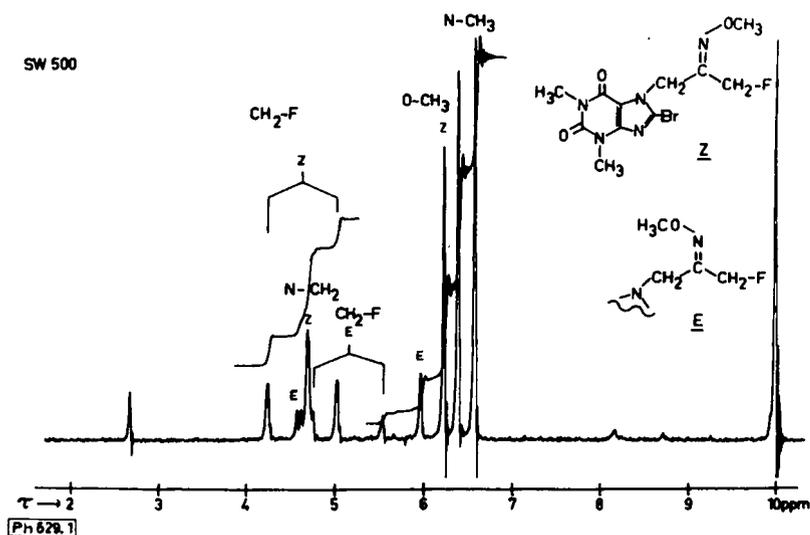
3 läßt sich in den O-Methyläther 4 des entsprechenden Oxims überführen; E- und Z-Form von 4 liegen im Verhältnis 1 : 3 nebeneinander vor (s. Abb. 1). Das Signal der CH_2F -Protonen (Dublett, bedingt durch H,F-Kopplung) des Z-Isomers tritt im NMR-Spektrum bei tieferem Feld, das Signal der N- CH_2 -Protonen bei höherem Feld

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 2–6a) Chemische Verschiebungen (τ , ppm). Lösungsmittel: CDCl_3 ; innerer Standard Tetramethylsilan

	2	3	4(E)	4(Z)	5	6
N-CH ₃ (N-1)	6,63	6,67	6,60	6,60	6,51	6,67
N-CH ₃ (N-3)	6,45	6,45	6,40	6,40	6,64	6,49
N-CH ₂	5,50	4,59	4,60	4,70	5,45/5,65	5,71
CH-O	5,70	—	—	—	4,40	~5,7
CH ₂ F	5,48	4,90	5,15	4,64	5,12/5,32	5,49
OH	6,27	—	—	—	—	4,96
OCH ₃	—	—	5,97	6,24	—	—

b) Kopplungskonstanten (in Hz)

	2	3	4	5	6
$J_{2',3'}$	4,5				4,5
$J_{1',2'}$	5				3,5
$2J_{\text{H,F}}$	47	47	47	47	47
$3J_{\text{H,F}}$				23	
$4J_{\text{H,F}}$		1,5	3		

Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von 4 (in CDCl_3)

auf als die entsprechenden Signale des E-Isomers (s. Abb. 1). Den Spektren von 3 und 4 sind Kopplungskonstanten von 47 Hz (2J) für die H,F-Kopplungen in der CH_2F -Gruppe sowie Kopplungskonstanten (4J) von 1,5 bzw. 3 Hz für Kopplungen zwischen dem Fluorsubstituenten und der N-CH_2 -Gruppe zu entnehmen (Tab. 1b).

Das 7-Fluormethyl-hexahydro-oxazolopurin 5 läßt sich aus 2 durch Cyclisierung in natronalkalischem Medium gewinnen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 2) von 5 tritt, wie dies auch bei anderen Hexahydro-oxazolopurinen der Fall ist²⁾, das Signal des Methinprotons an C-7 bei auffallend tiefem Feld auf (Tab. 1a), wie dies auf Grund der Stellung dieser Methingruppen im Oxazolinring – mit Bindung über Sauerstoff an den Imidazolring – zu erwarten ist. Die Protonen beider Methylengruppen von 5 (N-CH_2 - und $-\text{CH}_2\text{F}$) sind nicht äquivalent. Aus den Kopplungskonstanten der vicinalen Protonen H(7) und der exocyclischen CH_2 -Gruppe (3,0 und 3,5 Hz) sowie der großen Kopplungskonstante ($^3J_{\text{H,F}}$) von 23 Hz für die Kopplung zwischen dem Methinproton H(7) und dem Fluorsubstituenten folgt eine bevorzugte Konformation der CH_2F -Gruppe mit antiperiplanarer Stellung von H(7) und F sowie synclinaler Stellung von H(7) und den beiden Methylenprotonen.

Die aminolytische Umsetzung von Hexahydro-oxazolopurinen führt unter Ringspaltung und Bildung eines sekundären Alkohols bei chlormethyl- und brommethyl-substituierten Verbindungen zum Austausch des Halogens gegen eine Aminogruppe; insgesamt werden zwei Aminogruppen bei dieser Ringspaltungsreaktion eingeführt^{3,7)}. Bei einer entsprechenden Reaktion von 5 mit Morpholin bleibt hingegen die Fluor-

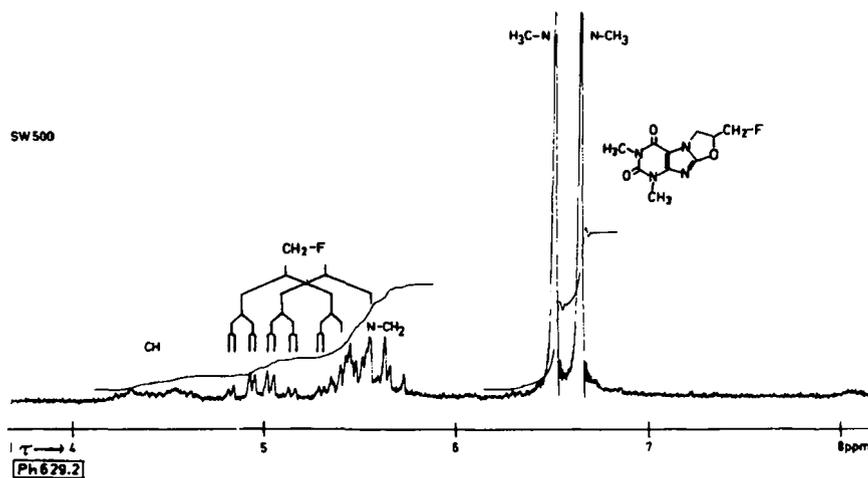


Abb. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz) von 5 (in CDCl_3)

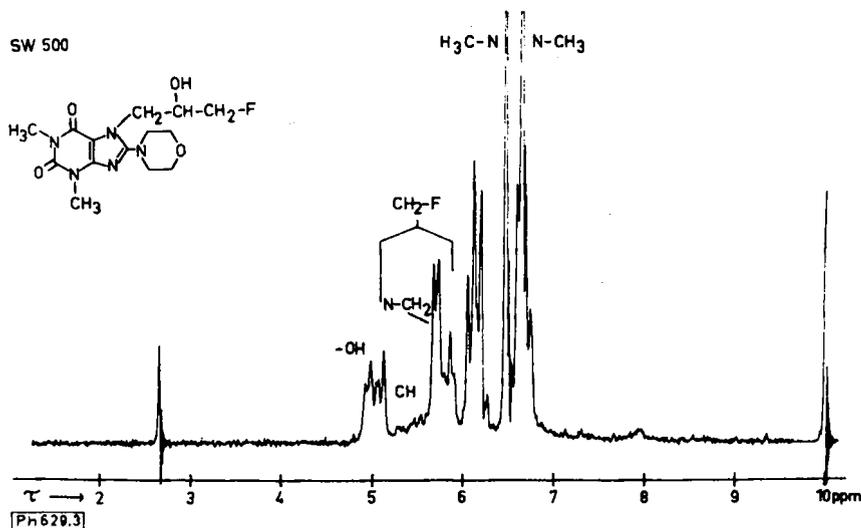


Abb. 3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von 6 (in CDCl_3)

alkylgruppe erhalten. Der Oxazolinring wird unter Einführung eines Morpholin-Substituenten zum sekundären Alkohol 6 gespalten, dessen Struktur sich eindeutig aus dem NMR-Spektrum (Abb. 3; Tab. 1) ergibt.

Ein Vergleich der fluoralkylsubstituierten Verbindungen 2–6 mit entsprechenden Verbindungen mit Chloralkyl- oder Bromalkylgruppen^{2,3,6} zeigt, daß im NMR-Spektrum das Signal der CH_2X -Protonen bei einem Austausch von $\text{X}=\text{Br}$ gegen $\text{X}=\text{Cl}$ um 0,2 ppm nach tieferem Feld verschoben wird. Wird $\text{X}=\text{F}$, so tritt im Vergleich zur CH_2Cl -Gruppe für das Signal der Methylenprotonen eine paramagnetische Verschiebung um $\sim 0,8$ ppm ein.

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

Beschreibung der Versuche

7-[3-Fluor-2-hydroxypropyl-(1)]-8-brom-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin (2)

13 g (50 mmol) 1 und 4,2 g (55 mmol) 3-Fluor-1,2-epoxypropan werden in 1,25 ml wasserfreiem Pyridin und 50 ml absol. Äthanol unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare, gelbe Lösung entstanden ist (≈ 1 h). Beim Erkalten fällt 2 als krist. Niederschlag an, der mit Äthanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wird; Ausb. 60 % d. Th.; Schmp. 169° .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrFN}_4\text{O}_3$ (335,1) Ber.: C 35,84 H 3,61 N 16,72 Br 23,85; Gef.: C 35,65 H 3,64 N 16,79 Br 24,22.

7-[3-Fluor-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (3)

4,7 g (14 mmol) 2 werden in 50 ml frisch dest. DMSO ohne Erwärmen durch Schütteln gelöst; dann werden 30 ml Acetanhydrid zugegeben. Nach 24std. Stehen bei Raumtemp. wird i. Vak.

zur Trockne eingedampft (Badtemp. 60–70°). Der Rückstand wird aus Chloroform/Petroläther, anschließend wiederholt aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 67 % d. Th.; Schmp. 183–185°.

7-[3-Fluor-2-methoximino-propyl-(1)]-8-brom-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin (4)

0,6 g (1,8 mmol) 3, 0,2 g (2,5 mmol) O-Methyl-hydroxylammoniumchlorid und 0,2 g Natriumacetat werden in 20 ml Äthanol 20 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Nach Eindampfen des Filtrats wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 72 % d. Th.; es liegt ein E/Z-Isomerenmischung der Zusammensetzung 1 : 3 vor (Schmp. 135–137°).

C₁₁H₁₃BrFN₅O₃ (362,2) Ber.: C 36,47 H 3,62 N 19,34; Gef.: C 36,67 H 3,59 N 19,63.

2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-fluormethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-oxazolo[2,3-f]purin (5)

Die Lösung von 2,2 g (6,6 mmol) 2 und 0,264 g Natriumhydroxid in 55 ml Äthanol/Wasser (1 : 1) wird 30 min. zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in siedendem Äthanol aufgenommen. Aus dem Filtrat fällt (bei 0–5°) ein nadel-förmiger, kristalliner Niederschlag aus; Umkristallisation aus Methanol. Ausb. 54 % d. Th.; Schmp. 225°.

C₁₀H₁₁FN₄O₃ (254,2) Ber.: C 47,24 H 4,37 N 22,04; Gef.: C 47,03 H 4,39 N 21,78.

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

0,51 g (2 mmol) 5 und 2,5 g Morpholin werden in 20 ml Äthanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die klare, hellgelbe Lösung wird i. Vak. zum öligen Rückstand eingedampft und dieser aus Äthanol/Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 67 % d. Th.; Schmp. 156° (Methanol).

C₁₄H₂₀FN₅O₄ (341,3) Ber.: C 49,26 H 5,50 N 20,52; Gef.: C 49,11 H 5,74 N 20,62.

Anschrift: Prof. Dr. R. Haller, 7800 Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 9

[Ph 629]

Fritz Eiden und Elisabeth Schulte

1,2,4,4a-Tetrahydro[1]thiopyrano[4,3-b][1,5]benzodiazepin-5-one¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München (Eingegangen am 26. September 1975)

Darstellung und Reaktionen der Titelverbindungen 6 bzw. 7a, b, c sowie 5 werden beschrieben.

1,2,4,4a-Tetrahydro[1]thiopyrano[4,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ones¹⁾

Synthesis and reactions of the title compounds 6 or 7a, b, c and 5 are described.

1) 62. Mitt. über Pyrane und Pyridone; 61. Mitt. F. Eiden und E. Zimmermann, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 619 (1976).