

HELLMUT BREDERECK, HEINZ HERLINGER und IVARS GRAUDUMSSynthesen in der Purinreihe, XII¹⁾**Über die katalytische Reduktion von Chlorpurinen:
Darstellung von Purin und Adenin²⁾**Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 7. Juni 1961)

Es wird die katalytische Hydrierung von 6-Mono-, 2.6-Di- und 2.6.8-Trichlorpurin zu Purin sowie von 2.8-Dichlor-adenin zu Adenin beschrieben.

Im Rahmen unserer Untersuchungen auf dem Puringebiet haben wir uns auch mit der Synthese des Grundkörpers, des Purins, beschäftigt. Die früher von uns beschriebene Reaktion von Formamid unter hohem Druck und hoher Temperatur³⁾ eignet sich wegen des langen Reinigungsverfahrens und der geringen Ausbeute nur wenig als präparative Darstellungsmethode. Wir haben daher die Reduktionsmöglichkeiten von Halogenpurinen näher untersucht.

Die katalytische Reduktion einiger Mono- und Dichlorpurine ist in mehreren Fällen bereits erfolgreich durchgeführt worden⁴⁻⁸⁾, speziell bei 6-Chlorpurin mit 83% Ausb. an Purin. Dagegen haben die Versuche, 2.6.8-Trichlorpurin katalytisch zu entchlorieren, bisher noch zu keiner präparativ brauchbaren Synthese von Purin geführt⁹⁻¹¹⁾.

Von den Darstellungswegen für die verschiedenen Halogenpurine ist der des 2.6.8-Trichlorpurins¹²⁾ aus Harnsäure im Hinblick auf das Ausgangsmaterial der präparativ einfachste. 6-Chlorpurin⁴⁾ erhält man aus Hypoxanthin¹³⁾, 2.6-Dichlorpurin¹⁴⁾ aus Xanthin¹⁵⁾. Die katalytische Reduktion von 2.6.8-Trichlorpurin zu Purin war daher präparativ von Interesse.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit 6-Mono-, 2.6-Di- und 2.6.8-Trichlorpurin zunächst in wässriger bzw. wässrig-alkoholischer Lösung mit Wasserstoff und einem Palladium-Aktivkohle-Katalysator entchloriert. Die Reduktionen verliefen glatt, jedoch ging bei 2.6.8-Trichlorpurin die Hydrierung auch nach der Aufnahme der

1) XI. Mitteil.: H. BREDERECK, O. CHRISTMANN und W. KOSER, Chem. Ber. 93, 1206 [1960] (dort irrtümlich als X. Mitteil. bezeichnet!).

2) H. BREDERECK, H. HERLINGER und I. GRAUDUMS, Angew. Chem. 71, 524 [1959].

3) H. BREDERECK, H. ULMER und H. WALDMANN, Chem. Ber. 89, 12 [1956].

4) A. BENDICH, P. J. RUSSELL und J. J. FOX, J. Amer. chem. Soc. 76, 6073 [1954].

5) H. J. SCHAEFFER und H. J. THOMAS, J. Amer. chem. Soc. 80, 4896 [1958].

6) R. N. PRASAD, C. W. NOELL und R. K. ROBINS, J. Amer. chem. Soc. 81, 193 [1959].

7) H. M. KISSMAN und M. J. WEISS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5559 [1958].

8) H. J. SCHAEFFER und R. D. WEIMAR, J. Amer. chem. Soc. 81, 197 [1959].

9) E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2550 [1898].

10) G. A. GORKUSA, J. obsh. Chim. 27, 1712 [1954].

11) H. ULMER, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1955.

12) J. DAVOLL und B. A. LOWY, J. Amer. chem. Soc. 73, 2936 [1951].

13) E. RICHTER, J. E. LOEFFLER und E. C. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. 82, 3144 [1960].

14) G. B. ELION und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. 78, 3508 [1956].

15) H. BREDERECK, H. v. SCHUH und A. MARTINI, Chem. Ber. 83, 201 [1950].

berechneten Menge Wasserstoff weiter. An der Luft färbte sich die stark saure Reaktionslösung tief dunkelrot, was auf eine teilweise Kernhydrierung zurückzuführen sein dürfte¹⁶⁾. Aus der Lösung konnten 37% Rohpurin (Schmp. 194°) isoliert werden.

1951 hatten N. WHITTAKER¹⁷⁾, B. LYTHGOE und L. S. RAYNER¹⁸⁾ und 1953 N. WHITTAKER¹⁹⁾ die katalytische Enthalogenieerung von Halogenpyrimidinen in Gegenwart von Magnesiumoxyd als HCl-Acceptor durchgeführt. Unsere analogen Versuche mit Halogenpurinen erforderten eine wesentlich längere Reaktionsdauer als in saurer Lösung, speziell bei 2.6.8-Trichlor-purin. Wir setzten daher anstelle von Magnesiumoxyd Natriumacetat zu (2 Mol auf 1 Mol freiwerdende Säure). Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde kein weiterer Wasserstoff mehr verbraucht und die Reaktionslösung blieb farblos. Die Ausbeute an reinem Purin betrug 71%.

Zu derselben Ausbeute an reinem Purin, bei jedoch wesentlich kürzerer Reaktionsdauer, kamen wir bei der katalytischen Enthalogenieerung von 2.6.8-Trichlor-purin in natronalkalischer Lösung (ca. 1-proz. Lauge). Damit lag eine einfache präparative Methode zur Darstellung von Purin vor. Unter denselben Bedingungen konnten wir auch die katalytische Entchlorierung des 2.8-Dichlor-adenins zum Adenin durchführen. Die Ausbeute an reinem Adenin betrug hierbei sogar 95%.

Verwendet man bei der Entchlorierung von 2.6-Dichlor-purin in Gegenwart von Magnesiumoxyd einen Palladium-Katalysator mit nicht vorbehandelter Aktivkohle und unterbricht die Hydrierung nach Aufnahme von $\frac{3}{4}$ der berechneten Menge Wasserstoff, so läßt sich neben Purin 2-Chlor-purin isolieren. Bei der Entchlorierung des 2.6.8-Trichlor-purins in wäßrig-alkoholischer Lösung in Gegenwart von Palladium-Aktivkohle isoliert man nach Aufnahme von $\frac{2}{3}$ der berechneten Menge Wasserstoff ebenfalls 2-Chlor-purin.

Wir selbst haben kürzlich die Darstellung des Purins durch katalytische Entchlorierung durch eine noch einfacher durchführbare Synthese ersetzen können²⁰⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSÜCHE

*Palladium-Aktivkohle-Katalysator*²¹⁾: Die Aktivkohle wird 2–3 Stdn. mit 10-proz. Salpetersäure auf dem Wasserbad erwärmt, abgesaugt, mit dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen, scharf abgesaugt, im Trockenschrank bei 105° getrocknet und warm in eine gut schließende Flasche gefüllt.

Der Katalysator wird jeweils kurz vor Gebrauch dargestellt. 27 g Natriumacetat-trihydrat werden in 100 ccm dest. Wasser gelöst, mit 2 ccm Palladiumchlorid-Lösung²²⁾ und 4 g vorbehandelter Aktivkohle 1 Stde. bei Raumtemperatur und Normaldruck in der Schüttelente hydriert (Wasserstoffaufnahme ca. 300 ccm) und in einer Nutsche mit 2 l Wasser so gewaschen, daß der Katalysator stets mit Wasser bedeckt bleibt.

Entchlorierung von 6-Chlor-purin

a) Nach l. c.⁴⁾ aus 4 g 6-Chlor-purin, 4 g 7-proz. Palladium-Aktivkohle-Katalysator und 150 ccm dest. Wasser, Ausb. 2,36 g (75% d. Th.) *Purin*, Schmp. 210° (Lit.⁴⁾: 216°).

¹⁶⁾ A. BENDICH in „Chemistry and Biology of Purines“, S. 308, J. and A. Churchill Ltd., London 1957.

¹⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1951, 1565.

¹⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1951, 2323.

¹⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1953, 1646.

²⁰⁾ H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. RAINER, Angew. Chem. 73, 63 [1961].

²¹⁾ E. R. ALEXANDER und A. C. COPE, J. Amer. chem. Soc. 66, 886 [1944].

²²⁾ Org. Syntheses Coll. Vol. III, 687 [1955].

b) In Gegenwart von Magnesiumoxyd: Zu der Aufschlammung von 4 g des oben beschriebenen Katalysators in ca. 100 ccm dest. Wasser gibt man eine handwarme Lösung von 3.9 g 6-Chlor-purin in 100 ccm dest. Wasser sowie 2 g Magnesiumoxyd p. a. (geglüht bei 750°), hydriert in einer Schüttelente (450 ccm) bei Atmosphärendruck und 35°, saugt ab, extrahiert den Rückstand zweimal mit je 75 ccm Äthanol, neutralisiert die vereinigten Filtrate mit verd. Salzsäure, engt i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) auf ca. 20 ccm ein, versetzt mit 500 ccm gesättigter, wäbr. Pikrinsäurelösung, saugt nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank ab und trocknet den Rückstand über P₂O₅. Ausb. 7.5 g *Purin-pikrat* (85% d. Th.), Schmp. 208° (Lit.²³⁾: 207–209°).

Entchlorierung von 2.6-Dichlor-purin: Aus 2.4 g 2.6-Dichlor-purin¹⁴⁾ in 80 ccm Äthanol, 4 g 7-proz. Palladium-Aktivkohle-Katalysator in 160 ccm dest. Wasser und 2 g frisch geglühtem Magnesiumoxyd, wie vorstehend beschrieben. Das Reaktionsgemisch wird mit verd. Salzsäure neutralisiert, abgesaugt, der Rückstand zweimal mit je 50 ccm siedendem Äthanol extrahiert, die vereinigten Filtrate i. Vak. auf ca. 20 ccm eingeeengt und mit 300 ccm gesättigter wäbr. Pikrinsäurelösung versetzt. Ausb. 3.35 g *Purin-pikrat* (76% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 208°.

Partielle Entchlorierung von 2.6-Dichlor-purin: In einer 450-ccm-Schüttelente werden 3 g 2.6-Dichlor-purin in 210 ccm Alkohol/dest.-Wasser-Gemisch (1:2), 3 g frisch geglühtes Magnesiumoxyd und 3 g Palladium-Aktivkohle-Katalysator²⁴⁾ — hergestellt mit nicht vorbehandelter Aktivkohle — bei Atmosphärendruck und 40° bis zur Aufnahme von 3/4 der berechneten Menge Wasserstoff hydriert (ca. 30 Stdn.). Nach Absaugen wird der Rückstand zweimal mit je 50 ccm siedendem Alkohol extrahiert, die vereinigten Filtrate werden mit verd. Salzsäure bis pH 4–5 versetzt, i. Vak. auf 70 ccm eingeeengt, mit Wasser versetzt, i. Vak. wieder eingeeengt und kontinuierlich 40 Stdn. mit Äther extrahiert. Ausb. (aus der äther. Lösung und nach Abdestillieren des Äthers) 1 g (41% d. Th.) *2-Chlor-purin*; nach Umkristallisieren aus Äther Schmp. 225° (Zers.), Lit.²³⁾: 231° (Zers.). *4.4'-Dichlorbenzoldisulfimid*salz, Schmp. 217°.

Purin-pikrat aus der wäbr. Lösung nach starkem Einengen und Versetzen mit Pikrinsäure, Ausb. 1.9 g (34% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 208°.

Entchlorierung von 2.6.8-Trichlor-purin

a) 6 g 2.6.8-Trichlor-purin¹²⁾ in 100 ccm Äthanol und 6 g des oben beschriebenen Palladium-Aktivkohle-Katalysators in 150 ccm dest. Wasser werden in einer 450-ccm-Schüttelente bei Atmosphärendruck und 30° bis zur Aufnahme von 110% der berechneten Menge Wasserstoff hydriert; die stark salzsaure Lösung wird mit verd. Ammoniak neutralisiert (pH 7), abgesaugt, der Rückstand zweimal mit je 100 ccm Äthanol extrahiert. Die vereinigten Filtrate färben sich an der Luft tiefrot. Sie werden i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) bei 50° getrocknet, 48 Stdn. mit absol. Toluol extrahiert und das nach Erkalten ausgeschiedene Rohpurin (gelbbraun) abfiltriert. Ausb. 1.2 g (37% d. Th.), Schmp. 194°. Das nach Reinigung bei 10⁻⁴ Torr und 160° sublimierte *Purin* ist schwach gelb gefärbt und ergibt mit dem aus 6-Chlor-purin erhaltenen Produkt keine Schmp.-Depression.

b) Aus 6 g 2.6.8-Trichlor-purin, 6 g des oben beschriebenen Palladium-Aktivkohle-Katalysators, 22 g Natriumacetat-trihydrat, 100 ccm Äthanol und 200 ccm dest. Wasser, wie vorstehend beschrieben. Nach 6 1/2 Stdn. ist die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen und die Hydrierung beendet; die farblose Lösung verfärbt sich nicht an der Luft. Nach Abfiltrieren

²³⁾ J. A. MONTGOMERY, J. Amer. chem. Soc. 78, 1928 [1956].

²⁴⁾ GATTERMANN und WIELAND, Die Praxis des organischen Chemikers, S. 330, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1954.

des Toluolextraktes Ausb. 2.3 g *Purin* (blaßgelb) (71 % d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 213—215°.

c) Aus 3 g 2.6.8-Trichlor-purin, 2.2 g Ätznatron, 4 g 7-proz. Palladium-Aktivkohle-Katalysator und ca. 250 ccm dest. Wasser, wie bei der Entchlorierung von Adenin (s. u.) beschrieben. Die nach Neutralisieren erhaltene Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand getrocknet, 48 Stdn. mit absol. Toluol extrahiert und das nach Erkalten ausgefallene *Purin* abfiltriert. Ausb. 1.2 g (70 % d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 217—219°.

Partielle Entchlorierung von 2.6.8-Trichlor-purin: 3 g 2.6.8-Trichlor-purin in 100 ccm Äthanol und 4 g des oben beschriebenen Palladium-Aktivkohle-Katalysators in 150 ccm dest. Wasser werden in einer Schüttelente bei Atmosphärendruck und 32° hydriert, nach Aufnahme von ca. $\frac{2}{3}$ der berechneten Menge Wasserstoff werden 3 g Magnesiumoxyd zur Neutralisation zugesetzt, die Reaktionsmischung durchgeschüttelt und, wie bei der partiellen Entchlorierung von 2.6-Dichlor-purin beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 1.9 g (90 % d. Th.) 2-Chlor-purin (Rohprodukt*) und 0.3 g Purin als Pikrat (6 % d. Th.).

Entchlorierung von 2.8-Dichlor-adenin: 2.8 g 2.8-Dichlor-adenin, in der Kälte gelöst in 100 ccm Natronlauge (1.65 g Ätznatron und 100 ccm dest. Wasser), und 4 g des oben beschriebenen Palladium-Aktivkohle-Katalysators werden in einer 450-ccm-Schüttelente mit dest. Wasser auf insgesamt ca. 250 ccm verdünnt, bei Atmosphärendruck und 30° hydriert (nach 2 Stdn. ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen), abgesaugt, der Rückstand mit dest. Wasser gewaschen, die vereinigten Filtrate mit 2 *n* HCl neutralisiert (pH 7) und nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank abgesaugt. Ausb. 1.3 g *Adenin* (95 % d. Th.), Schmp. 352° (Zers.), Lit.²⁵⁾: 360—365° (Zers.) (Schmp.-Bestimmung im geschlossenen Röhrchen). *Pikrat* Schmp. 296° (Zers.), Lit.²⁶⁾: 296° (Zers.).

*) nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser 4.4'-Dichlorbenzoldisulfimidsalz Schmp. und Misch-Schmp. 217°.

²⁵⁾ E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 2242 [1897].

²⁶⁾ P. A. LEVENE und W. A. JACOBS, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 2705 [1909].