

203. Synthese und NMR-spektroskopische Charakterisierung neuer Adenin- und 6-Thioxopurincarboxamide

von Walter Ried* und Heinz Woithe¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7,
D-6000 Frankfurt am Main 70

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hilger zum 60. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet

(28.VIII.89)

Synthesis and NMR-Spectroscopic Characterization of New Adenine- and 6-Thioxopurincarboxamides

Adenine (**1**) or 1*H*-purine-6(7*H*)-thione (**4**) react with carboximidoyl chlorides **2** to yield the adenine-9-carboxamides **3** or the 6,7-dihydro-6-thioxo-1*H*-purine-7-carboxamides **5** and 6,9-dihydro-6-thioxo-1*H*-purine-9-carboxamide **6a**, respectively. The structures of the compounds were determined by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy.

Einleitung. – In den letzten Jahren wurden von uns zahlreiche Umsetzungen mit Carboximidoyl-chloriden durchgeführt [2–12]. Die Reaktivität dieser Substanzklasse gegenüber Purinen wurde bisher nicht untersucht; lediglich 7*H*-Purin-6-thiol (1*H*-Purin-6(7*H*)-thion) **4** wurde mit einem vinylogenen Carboximidoyl-chlorid von Ried und Schöpke [13] umgesetzt.

Zur Strukturaufklärung der jetzt erhaltenen Adenin- und 6-Thioxopurincarboxamide wurde die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie eingesetzt. Es wurden 'gated' bzw. breitband- oder selektiv-entkoppelte ¹³C-NMR-Spektren aufgenommen. Um die ¹H-NMR-Signale der Adenin-9-carboxamide **3** zuordnen zu können, wurde von **3c** ein zweidimensionales NMR-Spektrum (¹H,¹³C-COSY) aufgenommen. Die Strukturen der 6-Thioxopurin-7-carboxamide **5** wurden durch 'Nuclear-Overhauser-effect'-Messungen (NOE) an **5b** bestätigt.

Ergebnisse. – Adenin-9-carboxamide **3a–j**. Die Umsetzungen von Adenin (**1**) mit den Carboximidoyl-chloriden **2a–j** in Pyridin in der Siedehitze bzw. in DMF unter Zusatz von Et₃N bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen zwischen 60 und 80° führen zu den Adenin-9-carboxamiden **3a–j**. Durch den Einsatz absoluter Lösungsmittel und die Variation der Reaktionsbedingungen konnten die Ausbeuten von anfänglich 1–10% erheblich gesteigert werden.

¹H-NMR-Spektroskopie (s. Tab. 1). Die Adenin-9-carboxamide können anhand ihrer ¹H-NMR-Spektren charakterisiert werden. Den ersten Hinweis auf ein 9-substituiertes Adenin gibt das Signal der NH₂-Gruppe, das bei **3a–j** in (D₆)DMSO analog den 9-Acyladeninen [14] um 7,5 ppm auftritt. H–C(8) und H–C(2) werden durch ein (¹H,¹³C)-COSY-Spektrum anhand der Signale von C(8) und C(2) zugeordnet. H–C(8) von **3a–j** liegt wie bei den Adenin-9-carboxamiden [15] bzw. 9-Acyladeninen [14] gegen H–C(2) nach tiefem Feld verschoben. Die für die

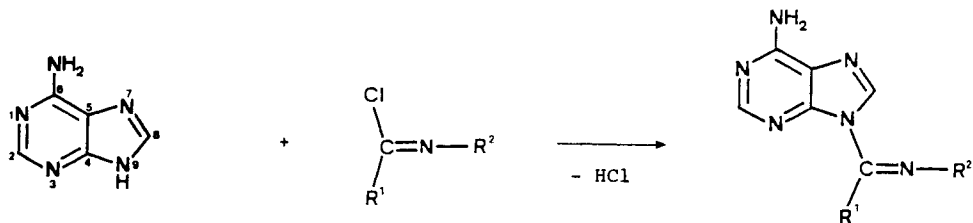
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von H. W. [1].

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten (δ [ppm]) der Adenine 3a–j

	H–C(8)	H–C(2)	$\Delta \delta(\text{H}-\text{C}(8)) - \delta(\text{H}-\text{C}(2)) $	at. H	aliph. H	NH ₂ –C(6)
3b ^{a)}	8,31 (s, 1H)	7,90 (s, 1H)	0,41	8,27 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)	3,94 (t, 2H); 3,58 (t, 2H); 2,16 (br. m, 2H) ^{b)} ; 2,07 (br. m, 2H) ^{b)}	5,68 (s, 2H)
3d ^{a)}	8,31 (s, 1H)	7,85 (s, 1H)	0,46	8,24 (s, 4H)	3,43 (br. s, 3H) ^{b)} ; 3,13 (br. s, 3H) ^{b)}	5,72 (s, 2H)
3a ^{a)}	8,26 (s, 1H)	8,04 (s, 1H)	0,22	8,28 (d, 2H); 8,16 (d, 2H)	3,95 (br. s, 2H); 3,35 (br. s, 2H) ^{d)} ; 1,71 (br. s, 6H)	7,48 (s, 2H)
3b ^{c)}	8,30 (s, 1H)	8,06 (s, 1H)	0,24	8,28 (d, 2H); 8,20 (d, 2H)	3,84 (t, 2H); 3,56 (t, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,96 (m, 2H)	7,47 (s, 2H)
3c ^{c)}	8,27 (s, 1H)	8,05 (s, 1H)	0,22	8,29 (d, 2H); 8,17 (d, 2H)	4,23–3,08 (br. m, 8H)	7,49 (s, 2H)
3d ^{c)}	8,26 (s, 1H)	8,06 (s, 1H)	0,20	8,28 (d, 2H); 8,18 (d, 2H)	3,40 (br. s, 3H) ^{d)} ; 3,07 (br. s, 3H)	7,47 (s, 2H)
3e ^{c)}	8,30 (s, 1H)	8,13 (s, 1H)	0,17	8,06 (m, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,58 (m, 2H) ^{b)}	3,85 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,06 (m, 2H); 1,95 (m, 2H)	7,52 (s, 2H) ^{b)}
3f ^{c)}	8,28 (s, 1H)	8,12 (s, 1H)	0,16	8,07 (m, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,57 (m, 2H) ^{b)}	3,43 (br. s, 3H) ^{d)} ; 3,06 (s, 3H)	7,52 (s, 2H) ^{b)}
3g ^{c)}	8,190 (s, 1H)	8,186 (s, 1H)	0,004		3,80 (t, 2H); 3,63 (t, 2H); 2,02 (m, 2H) ^{b)} ; 1,95 (m, 2H) ^{b)}	7,54 (s, 2H)
3h ^{c)}	8,190 (s, 1H)	8,178 (s, 1H)	0,012		3,99 (br. s, 2H); 3,79 (br. s, 4H); 3,49 (br. s, 2H)	7,56 (s, 2H)
3i ^{c)}	8,183 (s, 1H)	8,183 (s, 1H)	0,000		3,97 (br. s, 2H); 3,40 (br. s, 2H) ^{d)} ; 1,77 (br. s, 2H) ^{b)} ; 1,69 (br. s, 4H) ^{b)}	7,55 (s, 2H)
3j ^{c)}	8,39 (s, 1H)	8,24 (s, 1H)	0,15		3,80 (t, 2H); 3,62 (m, 2H) ^{b)} ; 3,57 (m, 2H) ^{b)} ; 2,06 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 0,91 (t, 3H)	7,66 (s, 2H)
3j ^{c)}	8,81 (s, 1H)	8,75 (s, 1H)	0,06		4,27 (q, 2H); 4,00 (t, 2H); 3,73 (t, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,19 (m, 2H); 1,33 (t, 3H)	

^{a)} In CDCl₃.
^{b)} Überlagert.
^{c)} In (D₆)DMSO.
^{d)} H₂O-überlagert.
^{e)} In CF₃COOD.

Schema 1



1		2a-j		3a-j	
R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²
a	Piperidin-1-yl	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO	f	(CH ₃) ₂ N	3-Chlorobenzo[<i>b</i>]thiophen-2-carbonyl
b	Pyrrolidin-1-yl	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO	g	Pyrrolidin-1-yl	CCl ₃ CO
c	Morpholin-1-yl	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO	h	Morpholin-1-yl	CCl ₃ CO
d	(CH ₃) ₂ N	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO	i	Piperidin-1-yl	CCl ₃ CO
e	Pyrrolidin-1-yl	3-Chlorobenzo[<i>b</i>]thiophen-2-carbonyl	j	Pyrrolidin-1-yl	(CN) ₂ C=C(COOEt)

Strukturbestimmung von Purinen charakteristischen Differenzwerte $\Delta\delta$ der Resonanzlinien von H-C(8) und H-C(2) sind in Tab. 1 aufgeführt [14–16]. Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **3g–i** mit CCl₃CO-Substituenten weichen deutlich von den Spektren der übrigen Adenin-9-carboxamide ab: die Signale von H-C(8) und H-C(2) bei 8,178–8,190 ppm zeigen Differenzwerte $\Delta\delta$ von 0,000–0,012 ppm. Die Löslichkeiten von **3b, d** erlauben die Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃: das NH₂-Signal liegt in diesem Lösungsmittel um 5,7 ppm und die $\Delta\delta$ sind wesentlich grösser als in (D₆)DMSO. Wie schon bei früheren Messungen beobachtet [14], verschiebt die Protonierung des Adenin-Gerüsts [17] des in CF₃COOD stabilen **3j** dessen H-C(8) und H-C(2) nach tiefem Feld und verkleinert $\Delta\delta$.

6-Thioxopurincarboxamide 5a, b, k, l und 6a. Das 1*H*-Purin-6(7*H*)-thion (**4**) reagiert mit den Carboximidoylchloriden **2a, b, k, l** in DMF unter Zusatz von Et₃N bei Raumtemperatur bzw. 80° zu den 6-Thioxopurin-7-carboxamiden **5a, b, k, l** und zum 6-Thioxopurin-9-carboxamidin **6a**. Zur Reinigung dürfen die Thioxopurine **5** und **6** nur kurz in absoluten Lösungsmitteln erhitzt werden.

¹H-NMR-Spektroskopie (s. Tab. 2.). Die ¹H-NMR-Spektren der 7-Isomeren **5a, b, k, l** in (D₆)DMSO zeigen das Signal von H-N(1) um 13,8 ppm. Die H-C(8)- und H-C(2)-Signale von **5a, b, k, l** erscheinen bei tieferem Feld als die des 9-Isomeren **6a**. Die Differenzwerte $\Delta\delta$ von **5a, b, k, l** und **6a** in (D₆)DMSO tragen nicht zur Strukturklärung bei, da sie sich kaum unterscheiden. Die Stabilität von **5a, b** und **6a** lässt die Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren in CF₃COOD zu. Auch hier zeigt sich bei allen Messungen eine deutliche Verschiebung der Signale von H-C(8) und H-C(2) nach tiefem Feld, wobei die Resonanzen von **6a** wie in (D₆)DMSO bei höherem Feld auftreten. In CF₃COOD besitzen die 7-Isomeren **5a, b** ein etwas kleineres $\Delta\delta$ als das 9-Isomere **6a**.

¹³C-NMR-Spektroskopie der Adenin- und 6-Thioxopurincarboxamide (s. Tab. 3.). Die Strukturen der Adenin- und 6-Thioxopurincarboxamide werden durch ¹³C-NMR-Spektren in (D₆)DMSO aufgeklärt. Die Spektren von **3c, e, h, j** zeigen, dass es sich um 9-substituierte Adenine handelt. Die chemischen Verschiebungen der Adenin-C-Atome stimmen mit denen von 9-Aecladeninen [14] bzw. 9-Alkyladeninen [18] überein. Charakteristisch für 9-substituierte Adenine ist die chemische Verschiebung von C(5) bei ca. 120 ppm, die bei 7-substituierten Adeninen um 110 ppm liegt [14][18]. Analoge ¹H-NMR-Spektren bestätigen, dass es sich bei **3a–j** um Adenin-9-carboxamide handelt. Die Signale des Purin-Teils im ¹³C-NMR-Spektrum von **5b** unterscheiden sich kaum von denen 7-alkylierter 6-Thioxopurine [18][19]. Die bei allen untersuchten Purinen um ca. 10–20 Hz grössere ¹J(C, H)-Kopplungskonstante von C(8) (**5b**: ¹J(C(8), H) = 216,0 und ¹J(C(2), H) = 208,1 Hz) ermöglicht die Zuordnung von C(2) und C(8). Da auch ein NOE nur zwischen den Pyrrolidin-Protonen und H-C(8) nachgewiesen wird, folgern wir, dass **5b** ein 6-Thioxopurin-7-carboxamidin ist. Experimente mit selektiver Protonenkopplung ergeben die

Tab. 2. ¹H-NMR-Daten (δ [ppm]) der 6-Thioxopurine 5a, b, k, l und 6a

NH(1)	H-C(8)	H-C(2)	Δ[δ(H-C(8)) – arom. H δ(H-C(2))]		aliph. H
5a ^a)	13,80 (br., 1H)	8,73 (s, 1H)	8,45 (s, 1H)	0,28	8,24 (m, 4H)
5b ^a)	13,86 (br., 1H)	8,77 (s, 1H)	8,48 (s, 1H)	0,29	8,27 (s, 4H)
5k ^a)	13,74 (br., 1H)	8,70 (s, 1H)	8,45 (s, 1H)	0,25	7,99 (m, 2H); 7,50 (m, 2H)
5l ^a)	13,85 (br., 1H)	8,71 (s, 1H)	8,46 (s, 1H)	0,25	8,00 (m, 2H); 7,50 (m, 2H)
6a ^a)	13,97 (br., 1H)	8,43 (s, 1H)	8,15 (s, 1H)	0,28	8,28 (d, 2H); 8,17 (d, 2H)
5a ^b)		9,45 (s, 1H)	8,93 (s, 1H)	0,52	8,41 (m, 2H); 8,10 (m, 2H)
5b ^b)		9,45 (s, 1H)	8,92 (s, 1H)	0,53	8,40 (m, 2H); 8,10 (m, 2H)
6a ^b)		9,29 (br. s, 1H)	8,63 (br. s, 1H)	0,66	8,49 (m, 2H); 8,22 (m, 2H)

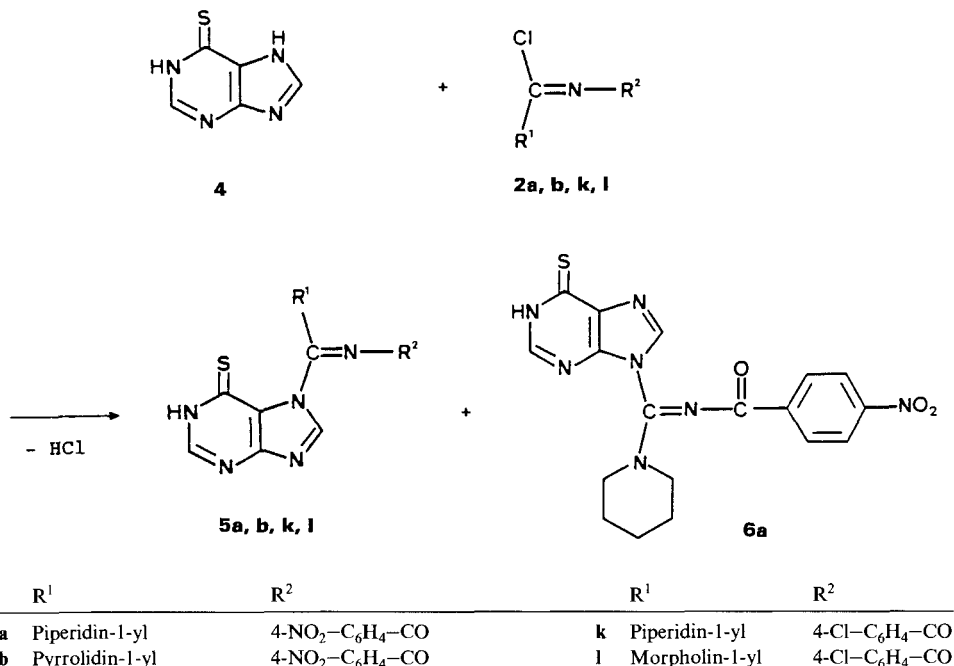
^a) In (D₆)DMSO. ^b) H₂O-überlagert. ^c) In CF₃COOD.

Tab. 3. ¹³C-NMR-Daten (δ [ppm]) der Adenine 3c, e, h, j und der Thioxopurine 5a, 6a in (D₆)DMSO

	3c	3e ^b)	3h	3j	5b	6a
C=O	172,18	165,55	167,66	163,94	170,87	171,77
C=N	147,34	144,98	150,68	146,56	148,55	146,04
Purin-Teil						
C(6)	156,21	155,17	156,23	156,50	168,01	176,27
C(2)	153,57	152,39	153,77	154,18	146,32	146,17
C(4)	149,36	147,85	149,30	148,85	150,27	144,01
C(8)	139,03	137,55	138,24	138,90	145,23	140,96
C(5)	118,10	116,93	117,83	117,81	127,01	134,76
R ² -Substituent						
149,46 (C(4);		136,79 (C(2)); 126,73 (C(4));	95,46 (CCl ₃)	160,83 (N-C=C);	149,60 (C(4));	149,41 (C(4));
141,53 (C(1));		135,94 (C(7a)); 124,49 (C(5));	114,06 (2CN);	86,21 (br., N-C=C);	141,70 (C(1));	141,44 (C(1));
130,40 (C(2), C(6));		133,36 (C(3a)); 122,13 (C(6));	86,03 (CH ₃ CH ₂ O);	130,63 (C(2), C(6));	130,31 (C(2), C(6));	130,31 (C(2), C(6));
123,31 (C(3), C(5))		121,46 (C(3)); 121,70 (C(7))	13,03 (CH ₃ CH ₂ O)	123,41 (C(3), C(5))	123,29 (C(3), C(5))	123,29 (C(3), C(5))
R ¹ -Substituent						
65,56 (C(3), C(5));		48,47, 47,69 (C(2), C(5));	65,58, 65,18 (C(3), C(5));	50,77, 50,57 (C(2), C(5));	49,38, 48,19 (C(2), C(5));	47,80, 47,70 (C(2), C(6));
47,10 (C(2), C(6))		23,83, 23,13 (C(3), C(4))	48,12, 47,32 (C(2), C(6))	25,11, 24,41 (C(3), C(4))	24,92, 24,32 (C(3), C(4))	25,75, 24,76 (C(3), C(5));

^a) Zuordnung für C(7a) und C(3a) sowie C(4), C(5), C(6) und C(7) evtl. umgekehrt.

Schema 2



Korrelation von H-C(2) bzw. H-C(8) mit C(2) bzw. C(8). Im ¹³C-NMR-Spektrum von **6a** zeigen C(5) und C(6) die grössten Unterschiede zu **5b**. Die Übereinstimmung der 6-Thioxopurin-Signale von **6a** mit denen von 9-(β-D-Ribofuranosyl)-1H-purin-6(9H)-thion [18] sprechen für das Vorliegen des 9-Isomeren.

Diskussion. – Die Umsetzungen von Adenin (1) mit Carboximidoyl-chloriden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen führen in allen Fällen zu Adenin-9-carboxamidinen (**3a-j**), während der Einsatz von 1H-Purin-6(7H)-thion (**4**) sowohl die 6-Thioxopurin-7-carboxamidine **5a, b, k, l** als auch das 9-Isomere **6a** ergeben.

Die ¹H-NMR-Spektren der Adenin-9-carboxamidine **3a-j** in (D₆)DMSO zeigen bezüglich NH₂-C(6) und H-C(2) weitgehende Übereinstimmung mit den Daten der 9-Acyladenine [14], während das H-C(8)-Signal von **3a-j** weniger nach tiefem Feld verschoben ist als bei diesen Verbindungen [14]. Dadurch ergeben sich für **3a-j** Δ[δ(H-C(8))-δ(H-C(2))]-Werte. Der Δδ-Wert hängt stark von den Substituenten der Carboxamidin-Gruppe ab (s. CCl₃CO-Derivate **3g-i**). Die Δδ-Werte von **5** und **6** unterscheiden sich nur in CF₃COOD. In (D₆)DMSO sind **5** und **6** nur durch die absoluten chemischen Verschiebungswerte von H-C(8) und H-C(2) unterscheidbar. Der ¹³C-NMR-Spektroskopie kommt bei der Strukturaufklärung besondere Bedeutung zu, da sich die ¹³C-Resonanzen der Purin-Ringe der hergestellten 7- und 9-isomeren Carboxamidine **3**, **5** und **6** nicht wesentlich von denen anderer 7- bzw. 9-isomerer Adenine und Thioxopurine unterscheiden [14][18].

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Alle Lsgm. sind absolut bzw. *pro analysi*. Schmp.: Apparat der Fa. *Gallenkamp* bzw. *Electrothermal*; unkorrigiert. IR-Spektren (KBr): *Perkin-Elmer 398*; Angaben in cm^{-1} . ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: *Bruker AM 250* (250 MHz für Protonen), *WH 270* (270 MHz) bzw. *AM 300* (300 MHz); TMS innerer Standard; ^{13}C : (D_6)DMSO als sekundärer innerer Standard ($39,5 \pm 0,1$ ppm); alle δ -Werte in ppm. Elementaranalysen: *Heraeus CHN Rapid*.

2. *Adenin-9-carboxamidine 3a, b, e, f: Allgemeine Vorschrift.* Eine Lsg. von 0,5 g (3,7 mmol) Adenin und 3,7 mmol des entsprechenden Carboximidoyl-chlorides in 25 ml Pyridin wird unter Rückfluss erhitzt (**3a, b**: 24 h; **3e**: 80 h; **3f**: 22 h). Die Lsg. wird abgekühlt und ausgefallenes Rohprodukt abfiltriert (**3b, f**). Dann (**3f**), oder falls nach dem Abkühlen kein Niederschlag auftritt (**3a, e**), können Rohprodukt-Fractionen mit H_2O aus der Pyridin-Lsg. ausgefällt und abfiltriert werden. Weiteres Rohprodukt kann durch Stehen der Lsg. über Nacht (**3b**) oder Einengen des Filtrats (**3b**) bis zur Trockne (**3a**) erhalten werden. Das Rohprodukt wird in CHCl_3 aufgenommen und mit Et_2O fraktioniert gefällt (**3a**) und aus Toluol (**3a, b**), Ethylenglycol-monomethylether (**3b**), Diethylenglycol-dimethylether (**3b**) oder MeCN (**3b, e, f**) mehrfach umkristallisiert.

6-Amino- $\text{N}^{\text{am}2}$ -(4-nitrobenzoyl)- $\text{N}^{\text{am}1}$, $\text{N}^{\text{am}1}$ -(pentan-1,5-diyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](piperidin-1-yl)methyliden]-4-nitrobenzamid; **3a**): 0,85 g (58 %) gelbe Kristalle. Schmp. 250–251°. IR: 3320m, 3150m, 3040 (sh), 2940w, 2920 (sh), 2850w (br., NH, CH), 1665s (C=O), 1630s, 1595s, 1580s, 1565s (C=N, C=C). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_3$ (394,4): C 54,82, H 4,60, N 28,41; gef.: C 54,85, H 4,63, N 28,26.

6-Amino- $\text{N}^{\text{am}1}$, $\text{N}^{\text{am}1}$ -(butan-1,4-diyl)- $\text{N}^{\text{am}2}$ -(4-nitrobenzoyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](pyrrolidin-1-yl)methyliden]-4-nitrobenzamid; **3b**): 0,96 g (68 %) gelbe Kristalle. Schmp. 243–244°. IR: 3450m, 3320m, 3250w, 3170m, 3090m, 3040w, 2970w, 2950w, 2880w (br., NH, CH), 1665s (C=O), 1630s, 1585s, 1565w (C=N, C=C). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_3$ (380,4): C 53,68, H 4,24, N 29,45; gef.: C 53,84, H 4,16, N 29,19.

6-Amino- $\text{N}^{\text{am}1}$, $\text{N}^{\text{am}1}$ -(butan-1,4-diyl)- $\text{N}^{\text{am}2}$ -(3-chlorobenzoyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](pyrrolidin-1-yl)methyliden]-3-chlorobenzoyl)-9H-purin-9-carboxamid; **3e**): 1,10 g (70 %) hellbraunes Pulver. Schmp. 229–230°. IR: 3300m, 3140m, 3100m, 3030 (sh), 2970 (sh), 2920 (sh), 2880w (br., NH, CH), 1670s, (C=O), 1630s, 1590s, 1570w (C=N, C=C). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{OS}$ (425,9): C 53,58, H 3,79, N 23,02; gef.: C 53,59, H 3,98, N 22,87.

6-Amino- $\text{N}^{\text{am}2}$ -(3-chlorobenzoyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](dimethylamino)methyliden]-3-chlorobenzoyl)-9H-purin-9-carboxamid; **3f**): 0,77 g (52 %) hellgelbes Pulver. Schmp. 232–233°. IR: 3390m, 3320m, 3200m, 3100w, 3050 (sh), 2920w (br., NH, CH), 1650 (sh), 1645 (sh), 1635s, 1600s (C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_7\text{OS}$ (399,9): C 51,06, H 3,53, N 24,52; gef.: C 50,81, H 3,73, N 24,31.

3. *Adenin-9-carboxamidine 3c, d, g, j: Allgemeine Vorschrift.* Eine Lsg. von 1,0 g (7,4 mmol) Adenin, 7,4 mmol des entsprechenden Carboximidoyl-chlorides und 2 ml (**3c**: 5 ml) Et_3N in 50 ml DMF wird gerührt (**3c**: 5 h, 75°; **3d**: 8 h, 80°; **3g, h**: 4 h, 60°; **3i**: 4 h, 70°; **3j**: 3 d, RT.). Die Lsg. wird abgekühlt und ausgefallenes $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ abfiltriert. Das Filtrat wird auf ca. 10–15 ml (**3c, d, g, i**) bzw. bis zur Trockne (**3j**) eingeeengt. Ausgefallene Verunreinigungen (**3c**) bzw. Rohprodukt (**3h**) werden abfiltriert. Bleibt das Rohprodukt in Lsg., so wird dieses durch Zugabe von CH_2Cl_2 (**3c**) bzw. H_2O (**3d, g, i**) fraktioniert gefällt und abfiltriert. Beim Digerieren des Rückstands der Lsg. von **3j** mit H_2O kristallisiert das Rohprodukt. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgt durch Digerieren mit Et_2O (**3g**) bzw. Umkristallisieren aus MeCN (**3c**), MeOH (**3d, i**), DMF/ H_2O (**3h**), H_2O , Et_2O oder Toluol (**3j**); **3i** kristallisiert mit einem Lsgm.-Einschluss von 1 mol MeOH.

6-Amino- $\text{N}^{\text{am}2}$ -(4-nitrobenzoyl)- $\text{N}^{\text{am}1}$, $\text{N}^{\text{am}1}$ -(3-oxapentan-1,5-diyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](morpholin-1-yl)methyliden]-4-nitrobenzamid; **3c**): 1,91 g (65 %) farblose Flocken. Schmp. 250–251°. IR: 3440m, 3320m, 3170m, 3090w, 3040w, 2970w, 2920w, 2850w (br., NH, CH), 1660 (sh), 1650 (sh), 1630s, 1595s, 1580s, 1565w (C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_4$ (396,4): C 51,51, H 4,07, N 28,27; gef.: C 51,44, H 4,09, N 28,18.

6-Amino- $\text{N}^{\text{am}1}$, $\text{N}^{\text{am}1}$ -dimethyl- $\text{N}^{\text{am}2}$ -(4-nitrobenzoyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](dimethylamino)methyliden]-4-nitrobenzamid; **3d**): 1,89 g (72 %) hellgelbe Flocken. Schmp. 249–250°. IR: 3410m, 3320m, 3160m, 3100 (sh), 2980 (sh), 2920w (br., NH, CH), 1650 (sh), 1635s, 1595s, 1585s (C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_3$ (354,3): C 50,85, H 3,98, N 31,62; gef.: C 51,03, H 4,08, N 31,89.

6-Amino- $\text{N}^{\text{am}1}$, $\text{N}^{\text{am}1}$ -(butan-1,4-diyl)- $\text{N}^{\text{am}2}$ -(trichloroacetyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](pyrrolidin-1-yl)methyliden]-2,2,2-trichloroacetamid; **3g**): 2,23 g (80 %) gelbes Pulver. Schmp. 120° (Zers.). IR: 3400 (sh), 3320m, 3170m, 2970w, 2940 (sh), 2880w (br., NH, CH), 1670 (sh), 1635s, 1600s, 1570s (C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}$ (376,6): C 38,27, H 3,21, N 26,03; gef.: C 38,22, H 3,19, N 26,08.

6-Amino-N^{am1},N^{am1}-(3-oxapentan-1,5-diyl)-N^{am2}-(trichloroacetyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](morpholin-1-yl)methyliden]-2,2,2-trichloroacetamid; **3h**): 1,77 g (61%) farblose Kristalle. Schmp. 244–245°. IR: 3360m, 3330m, 3150m, 2970w, 2940w, 2860w, 2850w (br., NH, CH), 1670s (C=O), 1600s, 1585s, 1560s (C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₂H₁₂Cl₃N₇O₂ (392,6): C 36,71, H 3,08, N 24,97; gef.: C 36,75, H 3,01, N 24,69.

6-Amino-N^{am1},N^{am1}-(pentan-1,5-diyl)-N^{am2}-(trichloroacetyl)-9H-purin-9-carboxamidin (= N-[6-Amino-9H-purin-9-yl](piperidin-1-yl)methyliden]-2,2,2-trichloroacetamid; **3i**): 1,72 g (55%) farblose Kristalle. Schmp. 186–187°. IR: 3430m, 3320m, 3170m, 2940w, 2860w (br., NH, CH), 1660s, 1650s, 1635 (sh), 1595s, 1570w (C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₃H₁₄Cl₃N₇O · 1CH₃OH (422,7): C 39,78, H 4,29, N 23,19; gef.: C 39,92, H 4,27, N 23,39.

2-[(6-Amino-9H-purin-9-yl)(pyrrolidin-1-yl)methyliden]amino-3,3-dicyanoacrylsäure-ethylester (**3j**): 1,91 g (68%) gelbe Kristalle. Schmp. 160–161°. IR: 3450m, 3320m, 3250w, 3200m, 3120w, 2970w, 2870w (br., NH, CH), 2220m (CN), 1730m, 1705m (C=O), 1655s, 1605s, 1570m (C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₇H₁₇N₉O₂ (379,4): C 53,82, H 4,52, N 33,23; gef.: C 53,64, H 4,58, N 32,98.

4. 6-Thioxopurincarboxamidine **5a, b, k, l** und **6a**: Allgemeine Vorschrift. Eine Lsg. von 1,0 g (6,6 mmol) 1H-Purin-6(7H)-thion (**4**), 6,6 mmol des entsprechenden Carboximidoyl-chlorides und 1–2 ml Et₃N in 40–50 ml DMF wird gerührt (**5a/6a**: 3 d, RT.; **5b**: 1,5 h, 80°; **5k, l**: 5 h, 80° danach 2 d RT.). Die Lsg. wird abgekühlt und ausgefallenes Et₃N·HCl abfiltriert. Das Filtrat wird auf 10 ml eingengt (**5i**). Durch fraktionsweise Zugabe von H₂O wird das Rohprodukt aus der DMF-Lsg. ausgefällt (**5a/6a, 5b, k, l**) und abfiltriert. Zur Reinigung wird das Rohprodukt mit H₂O (**5k**) oder/und Et₂O (**5b, k**) digeriert oder aus CHCl₃/Et₂O (**5i**) umkristallisiert. Das Rohprodukt **5a/6a** wird mehrmals aus CH₂Cl₂ umkristallisiert. Aus der Lsg. kristallisiert **5a**. Der unlösliche Rückstand enthält **6a**, das aus MeCN/Et₂O umkristallisiert wird.

6,7-Dihydro-N^{am2}-(4-nitrobenzoyl)-N^{am1},N^{am1}-(pentan-1,5-diyl)-6-thioxo-1H-purin-7-carboxamidin (= N-[(6,7-Dihydro-6-thioxo-1H-purin-7-yl)(piperidin-1-yl)methyliden]-4-nitrobenzamid; **5a**): 0,95 g (35%) hellgelbes Pulver. Schmp. 158–159°. IR: 3180 (sh), 3120w, 3090w, 3050w, 3030w, 2940m, 2840w, 2800w (br., NH, CH), 1680s (C=O), 1590s, 1580s (C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₈H₁₇N₇O₃S (411,4): C 52,55, H 4,16, N 23,83; gef.: C 52,31, H 4,15, N 23,98.

N^{am1},N^{am1}-(Butan-1,4-diyl)-6,7-dihydro-N^{am2}-(4-nitrobenzoyl)-6-thioxo-1H-purin-7-carboxamidin (= N-[(6,7-Dihydro-6-thioxo-1H-purin-7-yl)(pyrrolidin-1-yl)methyliden]-4-nitrobenzamid; **5b**): 1,89 g (72%) hellgelbes Pulver. Schmp. 197–198°. IR: 3160 (sh), 3100w, 3040w, 2970w, 2940w, 2910 (sh), 2870w, 2800w (br., NH, CH), 1680s (C=O), 1600s, 1580s (C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₇H₁₅N₇O₃S (397,4): C 51,38, H 3,80, N 24,67; gef.: C 51,16, H 3,90, N 24,51.

N^{am2}-(4-Chlorobenzoyl)-6,7-dihydro-N^{am1},N^{am1}-(pentan-1,5-diyl)-6-thioxo-1H-purin-7-carboxamidin (= 4-Chloro-N-[(6,7-dihydro-6-thioxo-1H-purin-7-yl)(piperidin-1-yl)methyliden]benzamid; **5k**): 1,64 g (62%) hellgelbes Pulver. Schmp. 153–154°. IR: 3170 (sh), 3110w, 3050w, 2930m, 2850w, 2800w (br., NH, CH), 1650 (sh), 1625 (sh), 1600s, 1580s (br., C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₈H₁₇ClN₆OS (400,9): C 53,93, H 4,27, N 20,96; gef.: C 53,83, H 4,48, N 20,73.

N^{am2}-(4-Chlorobenzoyl)-6,7-dihydro-N^{am1},N^{am1}-(3-oxapentan-1,5-diyl)-6-thioxo-1H-purin-7-carboxamidin (= 4-Chloro-N-[(6,7-dihydro-6-thioxo-1H-purin-7-yl)(morpholin-1-yl)methyliden]benzamid; **5l**): 1,60 g (60%) hellgelbes Pulver. Schmp. 154–155°. IR: 3160 (sh), 3100 (sh), 3040w, 2960w, 2910w, 2850w (br., NH, CH), 1650 (sh), 1635 (sh), 1600 (sh), 1580s 1555w, (br., C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₇H₁₅ClN₆O₂S (402,9): C 50,68, H 3,75, N 20,86; gef.: C 50,59, H 3,88, N 20,61.

6,9-Dihydro-N^{am2}-(4-nitrobenzoyl)-N^{am1},N^{am1}-(pentan-1,5-diyl)-6-thioxo-1H-purin-9-carboxamidin (= N-[(6,9-Dihydro-6-thioxo-1H-purin-9-yl)(piperidin-1-yl)methyliden]-4-nitrobenzamid; **6a**): 0,91 g (32%) hellgelbes Pulver. Schmp. 205–206°. IR: 3160 (sh), 3100w, 3040w, 2990w, 2930w, 2850w (br., NH, CH), 1660 (sh), 1650 (sh), 1595 (sh), 1580s (C=O, C=N, C=C). Anal. ber. für C₁₈H₁₇N₇O₃S · 1 H₂O (429,5): C 50,34, H 4,46, N 22,83; gef.: C 50,61, H 4,42, N 22,86.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Woithe, Teil der geplanten Dissertation, Universität Frankfurt/Main.
- [2] W. Ried, H.-E. Erle, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 640.
- [3] W. Ried, H. Dietschmann, H.-E. Erle, *Synthesis* **1980**, 619.
- [4] W. Ried, H.-E. Erle, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 475.
- [5] W. Ried, H.-E. Erle, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1662.
- [6] W. Ried, H.-E. Erle, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 201.
- [7] W. Ried, K. Schöpke, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1997.
- [8] W. Ried, G. Beller, *Phosphorus Sulfur* **1987**, *29*, 351.
- [9] W. Ried, J. Eliadis, *Chem.-Ztg.* **1987**, *111*, 339.
- [10] W. Ried, K. Schöpke, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 141.
- [11] W. Ried, M. Saynovits, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1005.
- [12] W. Ried, T. A. Eichhorn, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 527.
- [13] W. Ried, K. Schöpke, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 389.
- [14] W. Ried, H. Woithe, A. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1597.
- [15] S. P. Dutta, C. I. Hong, G. L. Tritsch, C. Cox, R. Parthasarthy, G. B. Chheda, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1598.
- [16] L. B. Townsend, in 'Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry', Eds. W. W. Zorbach und R. S. Tipson, Wiley, New York, 1973, Vol. 2, S. 313-323.
- [17] R. Wagner, W. von Philipsborn, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1543.
- [18] M.-T. Chenon, R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. P. Panzica, L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4627.
- [19] M.-T. Chenon, R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. P. Panzica, L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4636.