

## EINFLÜSSE VON SUBSTITUENTEN IN 6-STELLUNG AUF DIE $^{13}\text{C}$ -CHEMISCHEN VERSCHIEBUNGEN DER KOHLENSTOFFATOME DES PURINS

E. BREITMAIER\* und W. VOELTER

Chemisches Institut der Universität, D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle, Germany

(Received in Germany 14 March 1974; Received in the UK for publication 5 July 1974)

**Zusammenfassung**—Die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen von 6-substituierten Purinen werden angegeben. Die Signale werden nach allgemeinen chemischen Verschiebungsregeln und durch Protonen-“off-resonance“-Entkopplung zugeordnet. Die auf Purin bezogenen Substituenteneffekte ( $Z_{6i}$ ) des Substituenten X in 6-Stellung auf die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen der Purinkohlenstoffatome werden bestimmt. Zwischen den Pauling'schen Elektronegativitäten  $E_x$  des Substituenten X und den Substituenteneffekten von X auf C-6 ( $Z_{66}$ ) besteht ein linearer Zusammenhang.

**Abstract**—The  $^{13}\text{C}$  chemical shifts of purines substituted in the 6 position are reported. Signals are assigned on the basis of general chemical shift rules and by proton “off-resonance” decoupling. Substituent effects ( $Z_{6i}$ ) of the substituent X in the 6 position of purine on the  $^{13}\text{C}$  chemical shifts of purine ring carbon atoms are determined. A linear correlation exists between the substituent effects of X on C-6 ( $Z_{66}$ ) and Pauling's electronegativity values  $E_x$  of the substituent X.

Die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen von Purin,<sup>1</sup> N-Methylpurinen<sup>2</sup> und verwandten Heteroaromaten wie Imidazol,<sup>3</sup> Pyrimidin,<sup>4,5</sup> Benzimidazol<sup>1</sup> und Chinazolin<sup>6</sup> sind bekannt. Auch Purin-Nukleoside wie Nebularin, Adenosin, Xanthosin und 6-Thioxanthosin wurden  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch untersucht.<sup>7-11</sup> Dabei ergab sich u.a., dass sich die Signale von C-5 und C-6 des Purinsystems bei Substitution in Position N-9 relativ stark nach tieferem Feld verschieben. Über die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen C-substituierter Purine liegen bisher noch keine Untersuchungen vor, obwohl die Effekte von Substituenten in 2- und 6-Stellung auf die Abschirmungen der Purin-C-Atome interessant im Hinblick auf die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale von Purin-Nukleosiden und verwandten Substanzklassen sind.

Die chemischen Verschiebungen einiger 6-substituierter Purine in DMSO- $d_6$ -Lösungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Zuordnung der Signale von C-2 und C-8 der Purine ergibt sich aus der Dublettaufspaltung in den protonenteilentkoppelten (“off-resonance”-)  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren und durch Vergleiche mit den eindeutig zuzuweisenden Signalen des Pyrimidins und Imidazols sowie deren Benzologen. Dabei erweist sich C-8 immer als stärker abgeschirmt (–137 bis –150 ppm) im Vergleich zu C-2 (–150 bis –152.5 ppm).

Die Kohlenstoffatome C-4, C-5 und C-6 sind nicht protoniert. Man beobachtet für diese C-Atome daher in den protonentkoppelten  $^{13}\text{C}$ -

NMR-Spektren intensitätsschwache Signale infolge fehlender Kern-Overhauser-Effekte<sup>12</sup> und grosser Spin-Gitter-Relaxationszeiten.

Auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit Amidin-C-Atomen sind die von zwei Stickstoffen flankierten Kohlenstoffe C-4 weniger abgeschirmt als C-5 und C-6. Ihre Signale erscheinen zwischen –133 und –156 ppm.

Die Entscheidung zwischen den zur Zuordnung verbleibenden Signalen von C-5 und C-6 ergibt sich aus der Fernkopplung von C-6 mit dem Proton an C-2. Daher beobachtet man für C-6 in 6-monosubstituierten Purinen bei Vorliegen von Lösungen hinreichender Konzentration in den gekoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren Dubletts mit Kopplungskonstanten von  $J_{\text{C-NH}} \approx 12$  Hz.

Schliesslich ist der Substituenteneffekt ( $Z_{6i}$ ) des Substituenten X in 6-Stellung auf das Kohlenstoffatom C-6 hauptsächlich induktiv. Er sollte also vorwiegend von der Elektronegativität<sup>13</sup> des Substituenten X abhängen. Tabelle 2 enthält die aus Tabelle 1 zugänglichen, auf Purin (P) bezogenen Substituenteneffekte ( $Z_{6i}$ ) des Substituenten X in 6-Stellung auf die  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebung des Purin-Kohlenstoffatoms in Position i (i = 2, 4, 5, 6, 8) des substituierten Purins (PX):

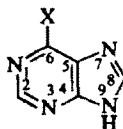
$$Z_{6i} \equiv \delta_{i(\text{PX})} - \delta_{i(\text{P})}$$

( $\delta_{i(\text{P})}$ ):  $^{13}\text{C}$ -chem. Verschiebung des Kohlenstoffatoms C-i in Purin;

Tabelle 1.  $^{13}\text{C}$ -Chemische Verschiebungen von 6-X-Purinen gegen Tetramethylsilan ( $\delta$ -Werte in ppm)

Verbindung	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8	$\text{CH}_3/\text{CN}$
Purin (X = H)	-152.15	-154.7	-130.45	-145.55	-146.1	
6-Methylpurin (X = $\text{CH}_3$ )	-151.6	-153.85	-135.1	-155.45	-144.45	-19.4
6-Chlorpurin (X = Cl)	-151.35	-147.8	-129.05	-154.2	-146.1	
6-Brompurin (X = Br)	-151.5	-146.65	-131.85	-152.9	-146.0	
6-Jodpurin (X = I)	-151.8	-149.95	-120.3	-136.5	-145.1	
6-Methoxypurin (X = $\text{OCH}_3$ )	-151.5	-155.15	-118.25	-159.35	-142.75	-53.85
6-Dimethyl- aminopurin (X = $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )	-151.8	-151.15	-118.9	-154.3	-137.8	-37.85
6-Methylmer- captopurin (X = $\text{SCH}_3$ )	-151.6	-158.6	-129.35	-150.2	-143.15	-11.35
Hypoxanthin (X = OH)	-150.2	-155.5	-118.0	-158.9	-144.8	
Adenin (X = $\text{NH}_2$ )	-152.45	-151.35	-117.6	-155.35	-139.4	
6-Mercaptopurin (X = SH)	-144.8	-150.6	-128.8	-171.25	-144.8	
6-Cyanopurin (X = CN)	-152.25	-133.45	-127.85	-154.95	-149.3	-114.45

$\delta_{i(\text{PX})}$ :  $^{13}\text{C}$ -chem. Verschiebung des Kohlenstoffatoms C-i in 6-X-Purin)



P: X = -H  
 PX: X = - $\text{CH}_3$ , -Cl, -Br, -I, - $\text{OCH}_3$ ,  
 - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , - $\text{SCH}_3$ , -OH, - $\text{NH}_2$ ,  
 -SH, -CN

Trägt man die Substituenteneffekte von X auf C-6 ( $Z_{66}$ ) gegen die Pauling'schen Elektronegativitäten  $E_x$  des Substituenten X auf (Abb. 1), so erhält man eine einigermaßen lineare Beziehung, welche sich durch die Gleichung

$$Z_{66} \approx 25 - 11 E_x$$

annähern lässt. Für die weiter entfernten C-Atome findet man keine derartige lineare Korrelation von  $Z_{6i}$  mit  $E_x$ . Diese auf Feld- bzw. Mesmerieeffekten

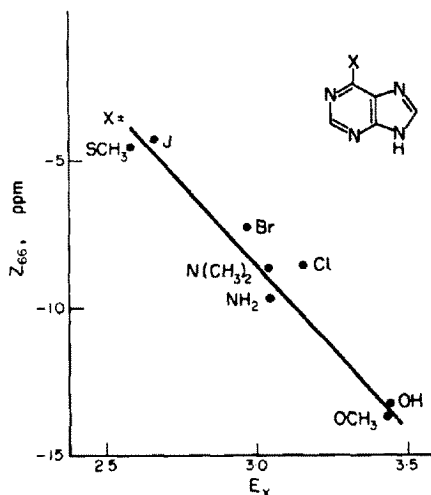


Abb. 1.

Tabelle 2. Auf Purin bezogene Substituenteneffekte des Substituenten X in 6-Stellung auf die <sup>13</sup>C-chemische Verschiebung des Purin-Kohlenstoffatoms in Position i (i = 2, 4, 5, 6, 8) des substituierten Purins PX; Abschirmungen negativ; Abschirmungen positiv.

X	Z <sub>62</sub>	Z <sub>64</sub>	Z <sub>65</sub>	Z <sub>66</sub>	Z <sub>68</sub>
H	0	0	0	0	0
CH <sub>3</sub>	+0.55	+0.85	-11.65	-9.9	+1.65
Cl	+0.8	+6.9	+1.4	-8.65	0
Br	+0.65	+8.05	-1.4	-7.35	+0.1
I	+0.35	+18.2	+10.15	-4.4	-1.0
OCH <sub>3</sub>	+0.65	-0.45	+12.2	-13.8	+3.35
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	+0.35	+3.55	+11.55	-8.75	+8.3
SCH <sub>3</sub>	+0.55	+4.5	+1.1	-13.05	+2.95
OH	+1.95	-0.8	+12.45	-13.35	+1.3
SH	+7.35	+4.1	+1.65	-25.7	+1.3
CN	-0.1	+21.25	+2.6	-9.4	-3.2

beruhenden Ferneinflüsse sind jedoch beträchtlich, besonders für C-4 und C-5 und die Substituenten X = -I und -CN.

Das 6-Mercaptopurin fällt durch seine im Vergleich zu 6-Methylmercapto- und den anderen 6-substituierten Purinen deutlich verschiedenen <sup>13</sup>C-chemischen Verschiebungen auf. Diese Verbindung liegt im verwendeten Lösungsmittel, Hexadeuteriodimethylsulfoxid (DMSO-d<sub>6</sub>), höchstwahrscheinlich nicht in der Thiol-, sondern in der Thionform vor, die möglicherweise sogar mit DMSO in ein Redoxgleichgewicht treten könnte.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Alle hier untersuchten Purine sind käuflich erworben. Nach Umkristallisieren aus Wasser und Trocknung über

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuum hatten sämtliche Proben Schmelzpunkte der Literatur. Die Proben werden in DMSO-d<sub>6</sub>-Lösungen vermessen. Das Lösungsmittel dient zur <sup>1</sup>H-Stabilisation.

Die Spektren werden mit einem HFX-90 NMR-Spektrometer der Firma Bruker, Karlsruhe-Forchheim, gemessen (22,628 MHz für <sup>13</sup>C, 90 MHz zur Protonenbreitbandentkopplung und 13 MHz Deuteriumstabilisation; Pulsbreite 5 μ Sek.; Pulsintervall 0.4 Sek., Akkumulation von 4000 bis 16000 Pulsinterferogrammen je nach Löslichkeit und Substanzmenge). Zur Akkumulation der Pulsinterferogramme (4 K Datenpunkte) wird ein Fabritek 1074-Rechner (4 K), zur Fouriertransformation ein PDP-8-I-Rechner (8 K) verwendet. Die Signallagen werden digital als Adressendifferenzen abgelesen (2048 Adressen auf 5000 Hz).

Durch Addition von 367 (Δ - 39.65 ppm) zur Adressenzahl des DMSO-d<sub>6</sub>-Signals errechnet sich der Bezugswert von TMS. Die auf TMS bezogenen <sup>13</sup>C-chemischen Verschiebungen werden maschinell mit einer Genauigkeit von ±0.1 ppm berechnet.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup>R. J. Pugmire und D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1880 (1971)
- <sup>2</sup>R. J. Pugmire, D. M. Grant, L. B. Townsend und R. K. Robins, *Ibid.* **95**, 2791 (1973)
- <sup>3</sup>F. J. Weigert und J. D. Roberts, *Ibid.* **90**, 3543 (1968)
- <sup>4</sup>P. C. Lauterbur, *J. Chem. Phys.* **43**, 360 (1965)
- <sup>5</sup>R. J. Pugmire und D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 697 (1968)
- <sup>6</sup>R. J. Pugmire, D. M. Grant, und M. J. Robins, *Ibid.* **91**, 6381 (1969)
- <sup>7</sup>D. E. Dorman und J. D. Roberts, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* **65**, 19 (1970)
- <sup>8</sup>E. Breitmaier, G. Jung und W. Voelter, *Chimia* **26**, 136 (1972)
- <sup>9</sup>E. Breitmaier und W. Voelter, *Tetrahedron* **29**, 227 (1973)
- <sup>10</sup>A. J. Jones, D. M. Grant, M. W. Winkley und R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4079 (1970)
- <sup>11</sup>W. Voelter und E. Breitmaier, *Org. Magn. Resonance* **5**, 311 (1973)
- <sup>12</sup>J. H. Noggle und R. E. Schirmer: *The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications*, Academic Press, New York und London (1971)
- <sup>13</sup>vgl. z.B. F. A. Cotton und G. Wilkinson: *Advanced Inorganic Chemistry*, Wiley Interscience, S. 103 (1966)