



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

636 614

⑳ Gesuchsnummer:	1244/78	㉓ Inhaber:	Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)
㉒ Anmeldungsdatum:	03.02.1978	㉗ Erfinder:	Michael Cornelis Vander Zwan, Maple Glen/PA (US) George David Hartman, Lansdale/PA (US) Roger James Tull, Metuchen/NJ (US) Leonard Maurice Weinstock, Belle Mead/NJ (US) Ichiro Shinkai, Westfield/NJ (US)
③① Priorität(en):	07.02.1977 US 766326 14.02.1977 US 768235 20.10.1977 US 843919	㉘ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich
㉔ Patent erteilt:	15.06.1983		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.06.1983		

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen.**

⑤⑦ Alkali- oder Erdalkalimetallsalze von Adenin werden mit einem 2,6-Dihalogenbenzylhalogenid und Erzeugung eines Gemisches von Isomeren von (2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen, die zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen bestehen, alkyliert. Die Alkylierung wird in einem Fest/Flüssig- oder Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem durchgeführt.

9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine, die praktisch frei von 3-Isomeren sind, werden aus dem erhaltenen Isomerengemisch hergestellt, indem man dieses einer Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und einem Carbeniumionenakzeptor unterwirft.

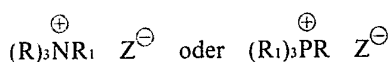
Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine, die praktisch frei von Isomeren sind, beruht darauf, dass man zuerst ein Gemisch von Isomeren von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen herstellt und dieses anschliessend einer Extraktion mit verdünnter Mineralsäure unterwirft und dann eine Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und eines Carbeniumionenakzeptors durchführt.

Die 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine, die praktisch frei von 3-Isomeren sind, können für die Therapie und Prophylaxe von Kokzidiose verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

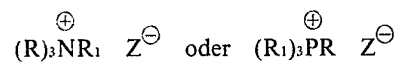
1. Verfahren zur Alkylierung eines Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes von Adenin mit einem 2,6-Dihalogenbenzylhalogenid und Erzeugung eines Gemisches von Isomeren von (2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen, die zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen bestehen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Alkylierung in einem Fest/Flüssig- oder Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem durchführt, wobei

a) das Fest/Flüssig-Zweiphasensystem eine ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz von Adenin enthaltende feste Phase und eine flüssige Phase umfasst, welche eine Lösung des 2,6-Dihalogenbenzylhalogenids und eines Oniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator mit den nachstehenden allgemeinen Formeln



worin R ein Alkylrest mit 4 bis 18 Kohlenstoffatomen, R₁ ein Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Z[⊖] ein Anion aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Jod sind, in einem aprotischen, mit Wasser mischbaren oder mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel beinhaltet, wobei das mit Wasser mischbare Lösungsmittel 0 bis 5 Mol Wasser pro Mol Adeninsalz enthält, und

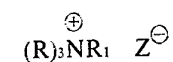
b) das Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem eine flüssige Phase, die eine wässrige Lösung eines Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes von Adenin enthält, und eine zweite flüssige Phase umfasst, die eine Lösung des 2,6-Dihalogenbenzylhalogenids und eines Oniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator mit einer der nachstehenden Formeln



worin R, R₁ und Z[⊖] jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, in einem aprotischen, mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel beinhaltet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei man ein Erdalkalimetallsalz von Adenin mit einem 2-Chlor-6-fluorbenzylhalogenid oder 2,6-Dichlorbenzylhalogenid alkyliert und ein Gemisch von Isomeren von (2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin oder (2,6-Dichlorbenzyl)-adenin erzeugt, welches zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin oder 9-(2,6-Dichlorbenzyl)-adenin besteht, dadurch gekennzeichnet, dass man die Alkylierung in einem Fest/Flüssig- oder Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem durchführt, wobei

a) das Fest/Flüssig-Zweiphasensystem eine ein Erdalkalimetallsalz von Adenin enthaltende feste Phase und eine flüssige Phase umfasst, die eine Lösung eines 2-Chlor-6-fluorbenzylhalogenids oder 2,6-Dichlorbenzylhalogenids und eines quaternären Ammoniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator mit der allgemeinen Formel



in der R einen Alkylrest mit 4 bis 18 Kohlenstoffatomen, R₁ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Z[⊖] ein Anion aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Jod bedeuten, in einem aprotischen mit Wasser mischbaren Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Aceton, Acetonitril und Hexamethylphosphoramid, wobei das mit Wasser mischbare Lösungsmittel 0 bis 5 Mol Wasser pro Mol Ade-

ninsalz enthält, oder einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Hexan, Benzol, Toluol, Methylendichlorid, Chloroform und Petroläther enthält, und

b) das Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem eine flüssige Phase, die eine wässrige Lösung eines Erdalkalimetallsalzes von Adenin enthält, und eine zweite flüssige Phase umfasst, die eine Lösung eines 2-Chlor-6-fluorbenzylhalogenids oder 2,6-Dichlorbenzylhalogenids und eines quaternären Ammoniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator mit der allgemeinen Formel



in der R, R₁ und Z[⊖] jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, in einem aprotischen, mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Hexan, Benzol, Toluol, Methylendichlorid, Chloroform und Petroläther enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei man Natriumadenin mit 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid alkyliert und ein Gemisch von Isomeren von (2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin erzeugt, welches zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin besteht, dadurch gekennzeichnet, dass man die Alkylierung in einem Fest/Flüssig-Zweiphasensystem durchführt, wobei die feste Phase Natriumadenin und die flüssige Phase eine Lösung von 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid und eines quaternären Ammoniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator mit der allgemeinen Formel



in der R ein n-Alkylrest mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen ist, in Aceton mit einem Gehalt von 0 bis 5 Mol Wasser pro Mol Natriumadenin umfassen.

4. Verfahren nach Anspruch 2, wobei man Erdkaliadenin mit 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid alkyliert und ein Gemisch von Isomeren von (2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin erzeugt, welches zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin besteht, dadurch gekennzeichnet, dass man die Alkylierung in einem Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem durchführt, wobei eine flüssige Phase eine wässrige Lösung eines Erdalkalimetallsalzes von Adenin und die zweite flüssige Phase eine Lösung von 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid und eines quaternären Ammoniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator mit der allgemeinen Formel



in der R ein Alkylrest mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen und Z[⊖] ein Anion aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Jod bedeuten, in Hexan umfassen.

5. Verfahren zur Herstellung von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen, die praktisch frei von 3-Isomeren sind, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren von Anspruch 1 ein Gemisch von Isomeren von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen herstellt und dieses anschliessend einer Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und einem Carbeniumionenakzeptor unterwirft.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbeniumionenakzeptor eine Substanz aus der Gruppe bestehend aus Dialkylsulfiden, wobei die Alkylreste jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweisen, Diarylsulfiden, wobei die Arylreste jeweils 6 bis 18 Kohlenstoffatome auf-

weisen, Benzol, Toluol, Xylol, gemischten Xylole, Mesitylen, Alkoxybenzolen, wobei die Alkylreste 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, Thiophen, Jodbenzol, Naphthalin und Triphenylphosphin verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von vom 3-Isomeren praktisch freiem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin, dadurch gekennzeichnet, dass man die Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und Toluol oder gemischten Xylole als Carbeniumionenakzeptor durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von vom 3-Isomeren praktisch freiem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin, dadurch gekennzeichnet, dass man die Transalkylierung in Gegenwart von überschüssiger konzentrierter Schwefelsäure und in Gegenwart eines Überschusses von Toluol oder gemischten Xylole bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 90°C während 2 bis 36 Stunden durchführt.

9. Nach dem Verfahren gemäss Anspruch 5 hergestellte 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine.

10. 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin als Verbindung nach Anspruch 9, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 7.

11. Verfahren zur Herstellung von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen, die praktisch frei von 3-Isomeren sind, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren von Anspruch 1 ein Gemisch von Isomeren von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen herstellt und dieses anschliessend

a) einer Extraktion mit verdünnter Mineralsäure unterwirft und dann

b) eine Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und eines Carbeniumionenakzeptors durchführt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Mineralsäure verdünnte Salpetersäure, Chlorwasserstoffsäure oder Phosphorsäure einsetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbeniumionenakzeptor eine Substanz aus der Gruppe bestehend aus Dialkylsulfiden, wobei die Alkylreste jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweisen, Benzol, Toluol, Xylol, gemischten Xylole, Mesitylen, Alkoxybenzolen, wobei die Alkylreste 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, Thiophen, Jodbenzol, Naphthalin und Triphenylphosphin verwendet.

14. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von vom 3-Isomeren praktisch freiem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Extraktion mit verdünnter Salpetersäure und

b) eine Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und Toluol oder gemischten Xylole als Carbeniumionenakzeptor durchführt.

15. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von vom 3-Isomeren praktisch freiem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Extraktion mit verdünnter Salpetersäurelösung, welche eine etwa äquimolare Menge Säure in bezug auf das 3-Isomere enthält, bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur unter raschem Rühren und

b) eine Transalkylierung in Gegenwart von überschüssiger konzentrierter Schwefelsäure und in Gegenwart eines Überschusses von Toluol oder gemischten Xylole bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 90°C während 2 bis 36 Stunden durchführt.

16. Nach dem Verfahren gemäss Anspruch 11 hergestellte 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine.

17. 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin als Verbindung nach Anspruch 16, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 14.

10 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Alkylierung eines Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes von Adenin mit einem 2,6-Dihalogenbenzylhalogenid und Erzeugung eines Gemisches von Isomeren von (2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen, die zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen bestehen.

Des weiteren bezieht sich die Erfindung auf neue Methoden zur Herstellung und Reinigung von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen. Die erhaltenen Verbindungen sind reine 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine, die praktisch frei vom mutagenen 3-Isomeren sind. Solche Adenine können gemäss US-PS 3 846 426 für die Therapie und Prophylaxe von Kokzidiose eingesetzt werden.

Kokzidiose ist eine verbreitete Geflügelkrankheit, die durch Infektionen mit Protozoen der Gattung Eimeria verursacht wird und zu gravierenden Unregelmässigkeiten im Darm und Blinddarm führt. Einige der bedeutendsten Arten der erwähnten Protozoengattung sind E. tenella, E. acervulina, E. necatrix, E. brunetti und E. maxima. Die Kokzidiose verbreitet sich im allgemeinen dadurch, dass das Geflügel den infektiösen Organismus aus Exkrementen auf verschmutztem Stall- oder Erdboden oder durch verunreinigte Nahrung oder verunreinigtes Trinkwasser aufnimmt. Die Erkrankung macht sich durch Blutungen, Blutansammlung im Blinddarm, Auftreten von Blut in den Exkrementen, Schwäche und Verdauungsstörungen bemerkbar. Häufig führt die Erkrankung zum Eingehen der Tiere, und die schwere Infektionen überlebenden Tiere weisen einen beträchtlich verminderten Marktwert auf. Daher ist Kokzidiose eine vom wirtschaftlichen Standpunkt sehr ernstzunehmende Geflügelkrankheit, weshalb bereits intensiv nach neuen bzw. verbesserten Mitteln zur Eindämmung und Behandlung von Kokzidieninfektionen bei Geflügel geforscht wurde.

Es wurde berichtet, dass 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine, die sich für die Hemmung und Behandlung von Kokzidieninfektionen eignen, durch basenkatalysierte, nicht-selektive Alkylierungen eines Adeninsalzes in wässrigen oder wässrig/protonenaktiv-organischen Lösungsmitteln hergestellt werden können. Die betreffenden Reaktionen erfolgen homogen und rasch, weisen jedoch den Mangel auf, dass sie Gemische des 3-Isomeren und 9-Isomeren mit einem hohen Anteil des 3-Isomeren liefern.

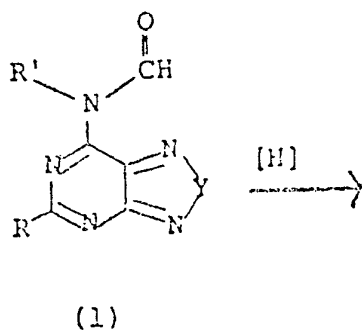
Das 3-Isomere hat beim Ames-Test ein schwach positives Resultat ergeben und ist vermutlich mutagen. Die Tatsache, dass das Produktgemisch ausser dem 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenin als Nebenprodukt das 3-Isomere enthält, hat zur Folge, dass sich das Gemisch wegen der im Geflügelfleisch verbleibenden Reste nicht als Kokzidiostatikum eignet. Brauchbare Produkte sollen praktisch frei vom 3-Isomeren sein, d.h., sie sollen dieses in einem Anteil unterhalb des messbaren Werts von 100 ppm enthalten.

Basenkatalysierte Alkylierungen von Adenin, die in Gegenwart aprotischer Lösungsmittel (wie von Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid) ausgeführt werden, ergeben einen höheren Anteil des 9-Isomeren im Verhältnis zum 3-Isomeren, haben jedoch den Nachteil, dass die genannten Lösungsmittel teuer sind. Auch die Produktisolierung ist bei dieser Arbeitsweise eschwert. Das Reaktionsgemisch muss in

Wasser abgeschreckt und das abfiltrierte Produkt wiederholt zur Lösungsmittelabtrennung ausgewaschen werden. Dadurch vermindert sich die Ausbeute.

Das durch die Alkylierung erhaltene Produkt lässt sich nach herkömmlichen Methoden, wie durch Waschen mit Äthanol oder Wasser und Umkristallisieren aus Lösungsmitteln (wie Essigsäure, wässrige Essigsäure, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid) nur teilweise reinigen. Eine gewisse Reinigung kann man auch durch Digerieren des Produkts mit verdünnter Salpetersäure oder Tetrafluorbor-säure (HBF_4) erreichen.

Die vorgenannten herkömmlichen Reinigungsmethoden, wie eine Wäsche oder Umkristallisation des rohen 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenins ergibt ein Produkt, das bis etwa 4% an 3-Isomerem enthält. Durch Extraktion von rohem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin, welches 20% 3-Isomeres enthält, mit verdünnter wässriger Salpetersäure erhält man z.B. ein 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin mit einem Gehalt



Obwohl eine Vielzahl von Adeninderivaten hergestellt wurde, gelang es den Autoren aufgrund der mangelnden hydrolytischen Beständigkeit von 5-unsubstituierten 7-Amidofurazano[3,4-d]pyrimidinen (1, R = H, Y = Q) nicht, diese Pyrimidinderivate in 2-unsubstituierte Adenine (2, R = H) überzuführen.

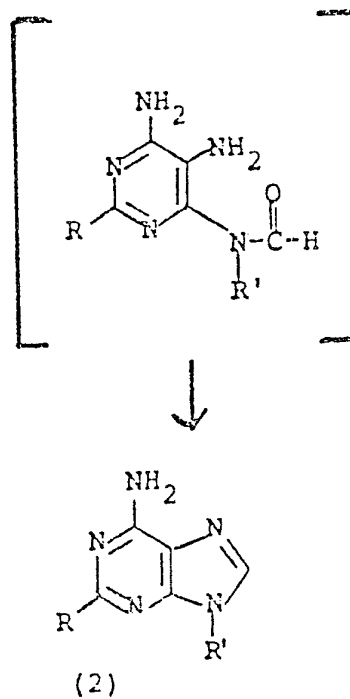
Nach einer bekannten Alternativmethode wurde diese Umwandlung mit Erfolg an Verbindungen (1), bei denen R ein Wasserstoffatom, Y ein Schwefelatom und R' ein 2,6-Dihalogenbenzylrest sind, durchgeführt; dabei wurden nicht durch Stellungsisomere verunreinigte 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine (2), bei denen R ein Wasserstoffatom und R' einen 2,6-Dihalogenbenzylrest darstellen, erhalten.

Die Erfindung betrifft die Herstellung überaus wertvolle Kokzidiostatika darstellende 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine, die praktisch frei vom 3-Isomeren sind, dessen Anwesenheit das Gemisch aufgrund der potentiellen karzinogenen Wirkung unbrauchbar machen würde.

Es wurde gefunden, dass man die 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine in vom 3-Isomeren praktisch freier Form erhält, indem man ein Salz von Adenin in einem Zweiphasensystem und in Gegenwart eines Oniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator alkyliert und das als Nebenpro-

an 3-Isomerem von 3 bis 4%; die Ausbeute an 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin macht somit 96 bis 97% aus. Wenn man diesen Prozess an der angereicherten 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin-Probe wiederholt, lässt sich der Gehalt an 3-Isomerem nicht unter etwa 0,3 bis 0,5% (3000 bis 5000 ppm) herabsetzen. Der Grund hierfür liegt in der ausgeprägten Tendenz zur Bildung von festen Lösungen bzw. Mischkristallen des 9-Isomeren und 3-Isomeren. Dasselbe Problem tritt auf, wenn man die Abtrennung des 3-Isomeren durch zwei Umkristallisationen aus Essigsäure versucht. Der Gehalt an 3-Isomerem bleibt dabei im Bereich von 0,05 bis 0,1% (500 bis 1000 ppm), obwohl die flüssige Phase nicht an 3-Isomerem gesättigt ist.

E.C. Taylor et al., J. Org. Chem. 36 (1971), 3211, haben berichtet, dass 9-substituierte Adenine (2) durch reduzierende Spaltung und anschließende Cyclisierung von 7-Amidofurazano[3,4-d]pyrimidinen (1) gemäss folgendem Reaktionsschema hergestellt werden können:

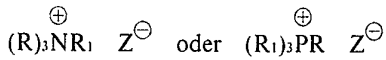


dukt anfallende 3-Isomere in Gegenwart eines Carbeniumionenakzeptors (carbenium ion trap) mit Schwefelsäure selektiv dealkyliert.

Wahlweise werden die nicht durch Stellungsisomere verunreinigten 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine aus 4,5,6-Triaminopyrimidin über 7-(N-Formyl-N-dihalogenbenzylamino)-[1,2,5]-thiadiazolo[3,4-d]pyrimidinen erzeugt.

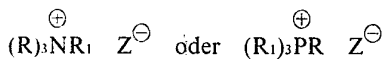
Das erfindungsgemässe Verfahren zur Alkylierung eines Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes von Adenin mit einem 2,6-Dihalogenbenzylhalogenid und Erzeugung eines Gemisches von Isomeren von (2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen, die zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen bestehen, ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Alkylierung in einem Fest/Flüssig- oder Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem durchführt, wobei

a) das Fest/Flüssig-Zweiphasensystem eine ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz von Adenin enthaltende feste Phase und eine flüssige Phase umfasst, welche eine Lösung des 2,6-Dihalogenbenzylhalogenids und eines Oniumsalses als Phasenübertragungs-Katalysator mit den nachstehenden allgemeinen Formeln



worin R ein Alkylrest mit 4 bis 18 Kohlenstoffatomen, R_1 ein Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Z^{\ominus} ein Anion aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Jod sind, in einem aprotischen, mit Wasser mischbaren oder mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel beinhaltet, wobei das mit Wasser mischbare Lösungsmittel 0 bis 5 Mol Wasser pro Mol Adeninsalz enthält, und

b) das Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem eine flüssige Phase, die eine wässrige Lösung eines Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes von Adenin enthält, und eine zweite flüssige Phase umfasst, die eine Lösung des 2,6-Dihalogenbenzylhalogenids und eines Oniumsalzes als Phasenübertragungskatalysator mit einer der nachstehenden Formeln



worin R, R_1 und Z^{\ominus} jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, in einem aprotischen, mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel beinhaltet.

9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine, die praktisch frei von 3-Isomeren sind, werden erfindungsgemäss erhalten, indem man, wie weiter oben beschrieben, zuerst ein Gemisch von Isomeren von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen herstellt und dieses anschliessend einer Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und einem Carbeniumionenakzeptor unterwirft.

Ein weiteres erfindungsgemässes Verfahren zur Herstellung von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen, die praktisch frei von 3-Isomeren sind, ist dadurch gekennzeichnet, dass man, wie weiter oben dargestellt, ein Gemisch von Isomeren von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen herstellt und dieses anschliessend

a) einer Extraktion mit verdünnter Mineralsäure unterwirft und dann

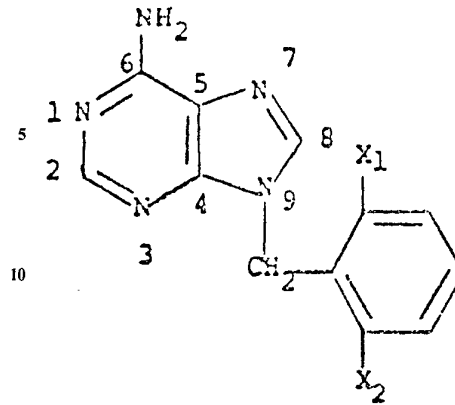
b) eine Transalkylierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und eines Carbeniumionenakzeptors durchführt.

Nachstehend werden bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemässen Verfahren näher erläutert:

A) Alkylierung von Adenin

(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine werden durch Alkylierung eines Adeninsalzes mit einem 2,6-Dihalogenbenzylhalogenid in einem Fest/Flüssig-Zweiphasensystem, wobei die feste Phase das Adeninsalz und die flüssige Phase eine Lösung des Alkylierungsmittels und ein Oniumsalz in einem organischen Lösungsmittel beinhaltet, oder in einem Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem, wobei eine flüssige Phase eine wässrige Lösung des Adeninsalzes und die zweite flüssige Phase das Alkylierungsmittel und das Oniumsalz beinhaltet, hergestellt. Das Oniumsalz, wie ein Ammonium- oder Phosphoniumsalz, dient als Katalysator, welcher das Adeninsalz aus der festen Phase in die flüssige organische Phase oder aus der wässrigen flüssigen Phase in die organische flüssige Phase, wo die Alkylierung des Adenins stattfindet, überträgt. Man bezeichnet diesen Prozess im allgemeinen als «Phasenübertragungskatalyse» und das Oniumsalz als «Phasenübertragungskatalysator».

Die hergestellten Verbindungen besitzen die nachstehende allgemeine Formel:

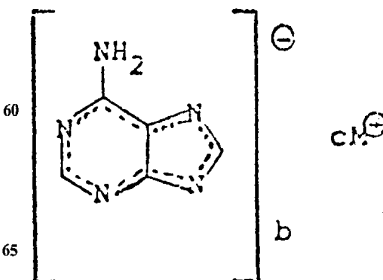


in der X_1 und X_2 unabhängig voneinander jeweils ein Halogenatom, d.h. ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, bedeuten. Spezielle Beispiele für die Verbindungen dieser allgemeinen Formel sind 9-(2,6-Dichlorbenzyl)-adenin und 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin. Die erfindungsgemäss herstellbaren 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine müssen praktisch frei von Stellungsisomeren sein. Die Erfindung betrifft speziell 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine mit einem Gehalt an 3-Isomeren von weniger als 100 ppm. Die Erfindung betrifft ferner speziell die Verbindung 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin mit einem 3-Isomerenanteil von weniger als 100 ppm.

Der Phasenübertragungskatalysator besteht aus Oniumsalzen, welche an Stickstoff- oder Phosphoratom gebundene Alkylreste aufweisen. Man kann im erfindungsgemässen Verfahren beliebige Alkylammonium- oder -phosphoniumsalze einsetzen, vorausgesetzt, dass die Alkylreste genügend gross sind, um das Adeninsalz in der jeweiligen organischen Phase löslich zu machen, jedoch nicht so gross sind, dass es zur Emulsionsbildung kommt. Geeignete Alkylreste weisen 1 bis 18 Kohlenstoffatome auf.

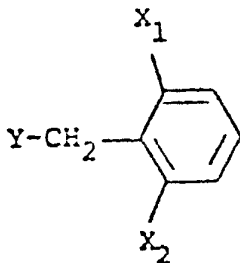
Geeignete Lösungsmittel für dieses erfindungsgemässe Verfahren sind aprotische Substanzen, die sich gegenüber den Bestandteilen des Reaktionsgemisches unter den Umsetzungsbedingungen inert (d.h. nicht-reaktiv) verhalten. Aprotische Lösungsmittel werden deshalb bevorzugt, weil bei ihrer Verwendung ein hohes Mengenverhältnis des 9-Isomeren zum 3-Isomeren erzielt wird. Wenn die Umsetzung in einem Fest/Flüssig-Zweiphasensystem durchgeführt wird, kann das aprotische Lösungsmittel entweder mit Wasser mischbar oder nicht-mischbar sein. Es ist nicht erforderlich, die mit Wasser mischbaren Lösungsmittel in wasserfreiem Zustand zu halten; übermässige Wassermengen ergeben jedoch einen höheren Anteil an 3-Isomeren. Bei Verwendung eines Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystems eignen sich nur solche aprotische organische Lösungsmittel, die mit Wasser nicht mischbar sind. Der Anteil des Wassers in der wässrigen Phase ist nicht ausschlaggebend.

Das Alkali- oder Erdalkalimetallsalz von Adenin besitzt die allgemeine Formel:



in der M^{\oplus} ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation ist und b

und c solche ganze Zahlen darstellen, dass die negative Ladung von b-Mol des Anions durch c-Mol des Kations M^{\oplus} neutralisiert wird. Das Salz wird vorzugsweise in einem aprotischen organischen Lösungsmittel suspendiert oder in einer wässrigen Lösung gelöst. Die Lösung wird gewöhnlich mit einer Lösung versetzt, welche das Alkylierungsmittel mit der allgemeinen Formel



in der X_1 und X_2 jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, und Y ein abspaltbarer Rest in Form eines Halogenatoms, eines Dimethylsulfoniumhalogenidrests oder einer Tosylgruppe ist, und ein Oniumsalz als Phasenübertragungs-Katalysator in einem aprotischen Lösungsmittel enthält. Als abspaltbare Substituenten bevorzugt werden Halogenatome. Das substituierte Toluol wird im Verhältnis zum Adenin vorzugsweise in äquimolarem Anteil oder geringfügigem Überschuss eingesetzt. Das erhaltene, heterogene Reaktionsgemisch wird bis zum Ende der Umsetzung rasch gerührt.

Im erfindungsgemässen Verfahren wird Adenin gewöhnlich in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel suspendiert und die Suspension mit einer äquivalenten Menge einer Base versetzt. Bevorzugt werden Basen mit einem pK_b -Wert von mehr als 10,5, damit das Adenin praktisch vollständig in sein Anion übergeführt wird. Beispiele für geeignete Basen sind Carbonate, wie Alkalimetallcarbonate (z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat), Hydroxide, wie Alkalimetallhydroxide (z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid), Tetraalkylammoniumhydroxide und Alkoholate, wie Kalium- oder Natriumäthylat. Im allgemeinen eignen sich alle jene Basen, die eine zur Bildung des Adeninanions im verwendeten Lösungsmittelsystem ausreichende Basizität besitzen.

Man kann das Adeninsalz in situ durch Zugabe einer äquivalenten Basenmenge herstellen. Zweckmässig wird das Adeninsalz hergestellt, indem man das Adenin in einer äquivalenten Anteil einer starken Base enthaltenden wässrigen Lösung löst, das Wasser abdampft und den das Adeninsalz-Hydrat enthaltenden Rückstand zur Alkylierung verwendet.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens alkyliert man ein Erdalkalimetallsalz von Adenin mit einem 2-Chlor-6-fluorbenzylhalogenid oder 2,6-Dichlorbenzylhalogenid, wobei man ein Gemisch von Isomeren von (2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin oder (2,6-Dichlorbenzyl)-adenin erhält, das zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin bzw. 9-(2,6-Dichlorbenzyl)-adenin besteht. Die Alkylierung wird in einem Fest/Flüssig- oder Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem vorgenommen. Das Fest/Flüssig-Zweiphasensystem umfasst eine feste Phase eines Erdalkalimetallsalzes von Adenin und eine flüssige Phase in Form einer Lösung des 2-Chlor-6-fluorbenzylhalogenids oder 2,6-Dichlorbenzylhalogenids und eines quaternären Ammoniumsalzes als Phasenübertragungs-Katalysator mit der allgemeinen Formel



in der R einen Alkylrest mit 4 bis 18 Kohlenstoffatomen, R_1 einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Z^{\ominus} ein Anion aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom oder Jod bedeuten, in einem aprotischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Aceton, Acetonitril und Hexamethylphosphoramid, wobei das mit Wasser mischbare Lösungsmittel 0 bis 5 Mol Wasser pro Mol Adeninsalz enthalten kann und immer noch der gewünschte Anteil an 9-Isomerem erzielt wird. Die Umsetzung kann auch in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Hexan, Benzol, Toluol, Methylendichlorid, Chloroform und Petroläther durchgeführt werden.

Wenn die Umsetzung in einem Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem vorgenommen wird, ist die eine flüssige Phase in der Regel eine wässrige Lösung eines Erdalkalimetallsalzes von Adenin und die zweite flüssige Phase eine Lösung eines 2-Chlor-6-fluorbenzylhalogenids oder 2,6-Dichlorbenzylhalogenids und eines quaternären Ammoniumsalzes als Phasenübertragungs-Katalysator mit der allgemeinen Formel



in der R, R_1 und Z^{\ominus} jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Hexan, Benzol, Toluol, Methylendichlorid, Chloroform und Petroläther.

Gemäss einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird Natriumadeninat mit 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid alkyliert, wobei ein Gemisch von Isomeren von (2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin entsteht, welches zu mindestens 70 Gew.-% aus 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin besteht. Bei dieser Methode führt man die Alkylierung gewöhnlich in einem Fest/Flüssig- oder Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem durch, wobei die feste Phase des Fest/Flüssig-Reaktionssystems Natriumadeninat beinhaltet und die flüssige Phase eine Acetonlösung von 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid und eines quaternären Ammoniumsalzes als Phasenübertragungs-Katalysator mit der allgemeinen Formel



in der R ein Gemisch von normalen Alkanen mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen ist, beinhaltet. Dieses Gemisch von Tetraalkylammoniumsalzen, bei denen R hauptsächlich eine Caprylylgruppe (C_8) darstellt, wird unter der Bezeichnung «Aliquat 336» in den Handel gebracht (Hersteller: General Mills, Inc., Chemical Division, Minneapolis, Minnesota, V.St.A.). Das Reaktionsgemisch braucht nicht wasserfrei zu sein; es kann 0 bis etwa 5 Mol Wasser pro Mol Natriumadeninat enthalten, wobei immer noch der gewünschte Anteil an 9-Isomerem erzielt wird.

Wenn man die Umsetzung in einem Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem durchführt, stellt die eine flüssige Phase eine wässrige Lösung eines Erdalkalimetallsalzes von Adenin dar, während die zweite flüssige Phase eine Hexanlösung von 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid und eines quaternären Ammoniumsalzes als Phasenübertragungs-Katalysator mit der nachstehenden allgemeinen Formel ist



in der R einen Alkylrest mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen und Z^{\ominus} ein Anion aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Jod bedeuten.

Die relativen Anteile des Adenins und Alkylierungsmittels können innerhalb eines relativ breiten Bereichs variiert werden. Man kann die Reaktionskomponenten in stöchiometrischen Mengen, d.h. äquimolare Anteile, einsetzen oder einen Überschuss an Alkylierungsmittel, z.B. einen Überschuss von 2 bis 10 Mol-% oder mehr, verwenden. Bevorzugt wird ein Alkylierungsmittelüberschuss von 2 Mol-%. Man setzt ferner den Phasenübertragungs-Katalysator vorzugsweise in einem Anteil von 1 bis 10 Mol-%, bezogen auf das Adenin, ein. Der verwendete Lösungsmittelanteil kann ebenfalls innerhalb eines breiten Bereichs variiert werden. Das Lösungsmittel wird in der Regel in einer genügenden Menge eingesetzt, dass man das heterogene Reaktionsgemisch rühren kann, um eine tragbare Reaktionsgeschwindigkeit zu erzielen und die Isolierung des Umsetzungsprodukts zu erleichtern. Eine 5- bis 15-gewichtsprozentige Lösung des Adeninsalzes im Lösungsmittel eignet sich zumeist für die Durchführung der Umsetzung.

Die Bestandteile des Reaktionsgemisches können in beliebiger, zweckmässiger Weise und in beliebiger Reihenfolge im Reaktionsmedium vereinigt werden. Eine geeignete Methode zur Vereinigung der Komponenten des Reaktionsgemisches besteht darin, dass man das Adenin einer Lösung der Base im Reaktionsmedium einverleibt, dann das substituierte Toluol (entweder als solches oder in einem geeigneten Lösungsmittel) zusetzt und schliesslich den Phasenübertragungs-Katalysator hinzufügt. Dem Fachmann werden sich ohne weiteres andere Methoden zur Vereinigung der Reaktionskomponenten und des Katalysators erschliessen; vorzugsweise wird die Vereinigung jedoch so vorgenommen, dass sich das Anion des Adenins nicht später als zum Zeitpunkt der Zugabe des substituierten Toluols (insbesondere vor diesem Zeitpunkt) bildet. Der Phasenübertragungs-Katalysator wird insbesondere zuletzt einverleibt.

Die Reaktionszeit und -temperatur sind nicht ausschlaggebend. Die Reaktionszeit nimmt allerdings in dem Masse ab, mit welchem die Umsetzungstemperatur zunimmt. Die Umsetzung wird am zweckmässigsten im Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 150°C durchgeführt. Man führt die Umsetzung jedoch vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur des jeweiligen Lösungsmittels durch. Bei Verwendung von Hexamethylphosphoramid als Lösungsmittel sollen Temperaturen oberhalb 155°C vermieden werden, da die Selekti-

vität der Alkylierung bei überhöhten Temperaturen abnimmt. Die Umsetzung kann während 1 bis 24 Stunden erfolgen; die Alkylierung ist jedoch zumeist nach 4 bis 6 Stunden abgeschlossen.

5 Wenn die Umsetzung beendet ist, kühlt man das Reaktionsgemisch in der Regel zur Ausfällung des festen Produkts bis auf etwa Raumtemperatur ab. Dann kann man das Produkt in üblicher Weise isolieren, z.B. durch Filtration, und reinigt es nach der im folgenden erläuterten bevorzugten 10 Methode.

B) Reinigung von 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adeninen

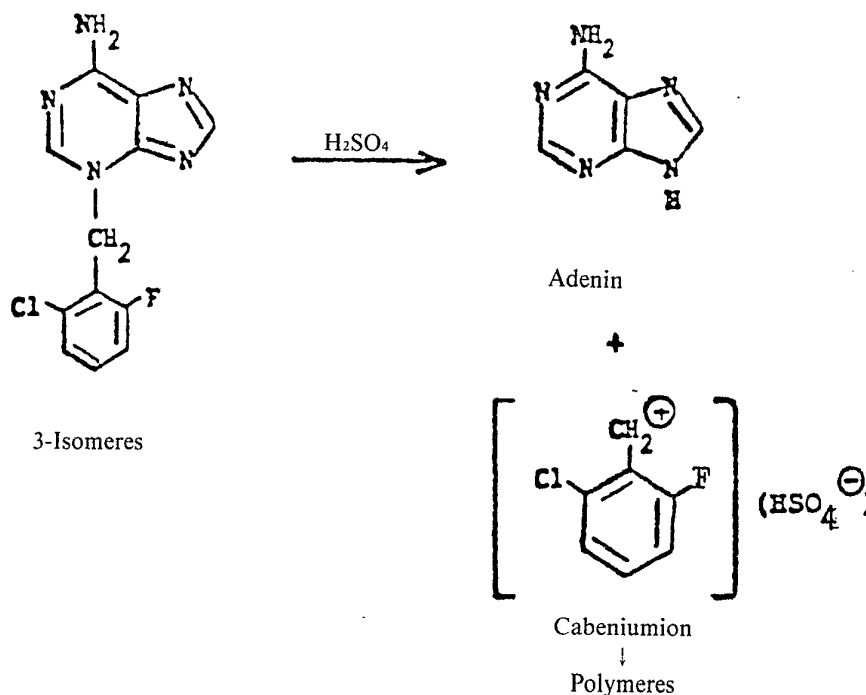
Die folgenden bevorzugten Ausführungen hinsichtlich der Reinigung von 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin gelten 15 ebenso für 9-(2,6-Dihalogenbenzyl)-adenine.

Das 9-Isomere und das 3-Isomere, welche den Ausgangspunkt für die erfindungsgemässe Reinigungsmethode darstellen, unterscheiden sich chemisch in zweifacher Hinsicht:

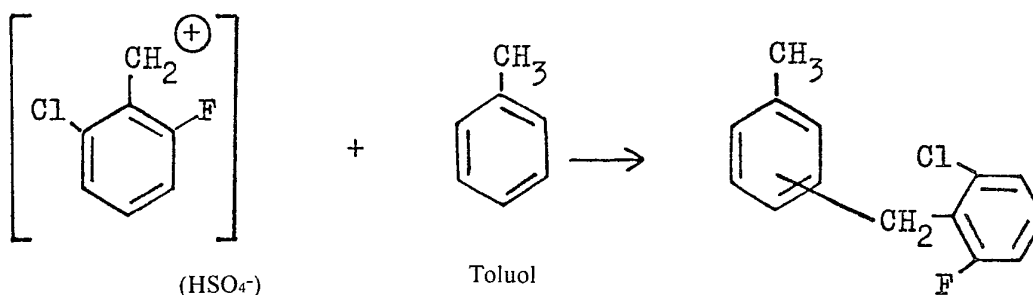
- 20 1) das 3-Isomere (pK_a 5,6) besitzt die 40fache Basizität von 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin (pK_a 4,0); und
- 2) das 3-Isomere weist in stark sauren Lösungen eine geringere chemische Beständigkeit als 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin auf.

25 Der pK_a -Unterschied wird nun dazu ausgenutzt, den Anteil des 3-Isomeren im rohen Reaktionsgemisch teilweise durch einfache Extraktion des festen Rohprodukts mit einer verdünnten Mineralsäurelösung zu vermindern. Diese 30 Extraktion des rohen 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenins, welches 20% des 3-Isomeren enthält, mit verdünnter wässriger Salpetersäure ergibt ein 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin mit einem Gehalt an 3-Isomeren von 3 bis 4% und somit eine Ausbeute an 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin 35 von 96 bis 97%.

Eine praktisch vollständige Abtrennung des 3-Isomeren (bis auf < 100 ppm) wurde durch selektiven chemischen Abbau des 3-Isomeren unter Ausnutzung dessen niedrigerer thermodynamischer Stabilität erzielt. Das 3-Isomere lässt sich durch Behandlung mit 96%iger Schwefelsäure gemäss folgendem Reaktionsschema vollständig und selektiv zu Adenin und einem Benzylpolymeren abbauen, ohne dass das 9-Isomere dabei angegriffen wird:



Unter denselben Bedingungen ist 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin nicht-reaktiv. Die Behandlung von 3 bis 4% an 3-Isomerem enthaltendem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin mit 96%iger Schwefelsäure ergibt somit eine 96%ige Ausbeute an 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin mit einem Gehalt an 3-Isomerem von < 100 ppm. Die vollständige Abtrennung des Polymeren vom 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin hat sich als sehr schwierig erwiesen. Dieses Problem wird dadurch gelöst, dass man die Schwefelsäurebehandlung in Gegenwart eines geeigneten Carbeniumionenakzeptors, welcher mit dem Carbeniumion reagiert und die Bildung des Polymeren verhindert, durchführt.



o-, m- und p-Transalkylierungsprodukt,

wodurch die Polymerisation verhindert wird. Im Falle einer Transalkylierung mit Schwefelsäure in Gegenwart von Toluol erhält man aus einem 3-Isomeregehalt von 3 bis 4% aufweisendem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin hochreines 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin, das kein Polymeres sowie < 100 ppm an 3-Isomerem enthält, in 97- bis 98%iger Ausbeute.

Rohes 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin, das etwa 20% 3-Isomeres enthält, kann vor der Behandlung mit Schwefelsäure zur teilweisen Abtrennung des unerwünschten 3-Isomeren und insbesondere zur Entfernung von Spuren des 7-Isomeren mit einer verdünnten Mineralsäurelösung extrahiert werden.

Es ist nicht ausschlaggebend, welche Mineralsäure man verwendet, sofern diese nicht mit dem 9-Isomeren reagiert. Spezielle Beispiele für geeignete Mineralsäuren sind Chlorwasserstoff-, Phosphor- und Salpetersäure. Salpetersäure wird bevorzugt. Um zu hohe Verluste an 9-Isomerem bei der Extraktion zu vermeiden, bestimmt man zweckmässig den Anteil des 3-Isomeren durch Flüssigkeitschromatographie (LC-Analyse) und setzt eine äquimolare Menge (oder einen geringen Überschuss) Säure (bezogen auf das 3-Isomere) zu. Die flüssigkeitschromatographische Analyse wird nachstehend näher erläutert. Die Extraktion kann bei Temperaturen von Raumtemperatur bis etwa 100°C durchgeführt werden. Man arbeitet vorzugsweise bei Rückflusstemperatur und unter kräftigem Rühren. Eine etwa 1- bis etwa 5stündige Extraktion unter kräftigem Rühren ist ausreichend. Die optimale Extraktionszeit beträgt etwa 2 Stunden. Das heisse Gemisch wird dann abfiltriert und mit heissem Wasser, mit einer Base zur Entfernung überschüssiger Säure und schliesslich nochmals mit heissem Wasser ausgewaschen. Das erhaltene teilweise gereinigte, an 9-Isomerem angereicherte Material wird dann in Gegenwart eines Carbeniumakzeptors mit Schwefelsäure behandelt, wobei reines 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin erhalten wird.

Bei der Herstellung der gewünschten Verbindungen wird vorzugsweise rohes 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin zur selektiven Dealkylierung des 3-Isomeren und Regenerierung des Adenins mit konzentrierter (96%iger) Schwefelsäure behandelt. Für die Dealkylierung ist ein mindestens zweifacher molarer Überschuss von Schwefelsäure (bezogen auf

Geeignete Carbeniumionenakzeptoren sind die bekannten derartigen Substanzen, wie Dialkylsulfide mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Diarylsulfide mit jeweils 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Arylrest, Benzol, Toluol, Xylol, gemischte Xylole, Mesitylen, Alkoxybenzole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Anisol, Thiophen, Jodbenzol, Naphthalin oder Triphenylphosphin. Von den verschiedenen getesteten Substanzen haben sich Toluol und gemischte Xylole als für den vorliegenden Zweck am besten geeignet erwiesen; Toluol reagiert mit dem intermediären Carbeniumion rasch gemäss folgender Gleichung zum Transalkylierungsprodukt (Umalkylierungsprodukt):

das 3-Isomere) erforderlich. Die Konzentration des 3-Isomeren wird durch Flüssigkeitschromatographie (LC-Analyse), welche nachstehend näher erläutert wird, bestimmt. Der angewendete Schwefelsäureüberschuss ist nicht ausschlaggebend. Man kann beispielsweise einen gleichen Gewichtsanteil von rohem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin pro Volumanteil Schwefelsäure oder einen bis zu 10fachen Volumanteil Schwefelsäure pro Gewichtsanteil rohes 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin einsetzen. Ein bevorzugtes Mengenverhältnis beträgt 1 g rohes 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin für jeweils 2 ml Schwefelsäure.

Der Anteil des Carbeniumionenakzeptors ist nicht ausschlaggebend, vorausgesetzt, dass ein mindestens äquimolarer Anteil in bezug auf das 3-Isomere vorhanden ist. Man verwendet jedoch vorzugsweise einen hohen Überschuss des Akzeptors, da dieser sowohl als Reagens als auch als Lösungsmittel fungiert.

Das rohe 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin wird vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis etwa 90°C mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt. Man arbeitet vorzugsweise bei Raumtemperatur, wobei man den Ansatz zuletzt etwa 10 Minuten auf etwa 80°C erhitzt, um den vollständigen Ablauf der Reaktion zu gewährleisten. Die Reaktionszeit ist nicht ausschlaggebend, sofern zumindest zwei Stunden verstrichen sind. Nach diesem Zeitraum ist die Umsetzung praktisch abgeschlossen und kann nach Bedarf abgebrochen werden. Schädliche Auswirkungen zeigen sich jedoch selbst dann nicht, wenn man die Reaktion 36 Stunden lang ablaufen lässt. Eine zweckmässige, optimale Reaktionszeit beträgt etwa 5 Stunden für den Labormasstab und etwa 24 Stunden für den grosstechnischen Masstab.

Die wässrige Schicht wird gewöhnlich von dem Reaktionsgemisch abgetrennt. In Abhängigkeit vom vorhandenen Lösungsmittel- und Säureanteil kann zur Erleichterung der Abtrennung der wässrigen Phase ein Erwärmen auf Temperaturen von 50 bis 100°C erforderlich sein. Die wässrige Phase wird dann in der Regel durch Zugabe einer Base alkalisch gemacht. Man kann jede beliebige Base verwenden, sofern diese ein wasserlösliches Sulfat bildet. Spezielle Beispiele für geeignete Basen sind Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat. Natriumhydroxid wird als Base bevorzugt.

Nachdem man die wässrige Phase stark alkalisch gemacht hat, fällt das reine Produkt aus und kann abfiltriert werden, es wird vorzugsweise mit Wasser oder einem wässrigen Alkohol ausgewaschen und vakuumgetrocknet.

Ein weiterer Vorteil dieses erfindungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass das teure Adenin aus dem alkalischen Filtrat durch Neutralisation und Abfiltrieren der ausgefallenen Verbindung wiedergewonnen werden kann.

Flüssigkeitschromatographie (LC-Analyse)

I) Bestimmung des Gewichtsprozentanteils an 9-Isomerem, 3-Isomerem und 7-Isomerem, wenn das 3-Isomere in einem Anteil von mehr als 1% vorhanden ist

Die Gewichtsprozentanteile des Produkts an 9-Isomerem, 3-Isomerem und 7-Isomerem werden durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (L.C.) und UV-Spektroskopie bestimmt. Die Bestimmung des Gewichtsanteils des 9-Isomeren und 7-Isomeren erfolgt durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie unter Verwendung einer mit vollständig porösem 5 μm -SiO₂ beschickten 15 cm-Säule (DuPont, Zorbax-SIL), wobei man mit CHCl₃/Methanol (95:5) eluiert und die Extinktion (absorbance) der Komponenten jeweils bei 254 nm misst, wobei 9-Benzyladenin als interner Standard dient (Genauigkeit $\pm 0,3\%$). Der Gewichtsprozentanteil des 3-Isomeren wird durch UV-Analyse bestimmt. Die Probe wird in 0,1n methanolischer Base bei 310 nm analysiert; das 3-Isomere weist bei dieser Wellenlänge einen Wert von 2300 auf, während das 9-Isomere nicht absorbiert (Genauigkeit $\pm 0,1\%$).

II) Bestimmung der Gewichtsprozentanteile von Spuren des 3-Isomeren nach der Behandlung mit Schwefelsäure

Der Gewichtsprozentanteil des Produkts an 3-Isomerem wird durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (L.C.) bestimmt, wobei man eine mit einer mikroporösen, octadecylsilangebundenen Phase (10 μm) beschickte 30 cm-Säule (Waters Associates Micro Bondapak C-18 No. 27324) mit einem methanolisch-wässrigen Phosphat als mobile Phase bei 35°C verwendet. Die mobile Phase wird aus 30 Teilen Methanol und 70 Teilen 0,01 m Na₂HPO₄ unter Einstellung des pH-Werts mit H₃PO₄ auf 7 hergestellt. Die UV-Analyse wird bei 280 nm vorgenommen. Die Messgrenze beträgt 100 ppm.

Die nachstehenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie jedoch zu beschränken.

Beispiel 1

Alkylierung von Adenin mit $\alpha,2$ -Dichlor-6-fluortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Hexan/Wasser (heterogenes Flüssig/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Ein mit Thermometer, Kühler, Stickstoffeinlassrohr und mechanischem, von oben eingeführtem Rührer (overhead stirrer) ausgestatteter Ein-Liter-Dreihalsrundkolben wird nacheinander mit 40 ml Wasser, 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxid und nach der Auflösung des Natriumhydroxids mit 27,6 g (0,2 Mol) Adenin (Reinheitsgrad 98%) beschickt. Nach der Auflösung des Adenins setzt man eine Lösung von 39,95 g (0,2 Mol plus 2%) $\alpha,2$ -Dichlor-6-fluortoluol (Reinheitsgrad 91,5% aufgrund der gaschromatographischen Analyse) und 5,04 g (0,01 Mol; 5 Mol-%) Aliquat 336 in 300 ml Hexan zu (es erfolgt keine Reaktion, wenn man den Phasenübertragungs-Katalysator weglässt). Man rührt das Gemisch 6 Std. unter Rückfluss und kühlt es dann auf Raumtemperatur ab. Die Feststoffe werden dann abfiltriert, zweimal mit jeweils 100 ml Wasser ausgewaschen und über Nacht bei 100°C vakuumgetrocknet. Dabei erhält man 52,32 g (94%) 2-chlor-6-fluorbenzylierte Adenine; U.V. (0,1 HCl) $\lambda_{\text{max}} = 264$, E% = 535. Durch Flüssigkeitschromatographie bestimmter Gewichtsprozentanteil (L.C. Gew.-%) an 9-Isomerem = 69,9; durch UV-Analyse bestimmter Gewichtsprozentanteil (U.V. Gew.-%) an 3-Isomerem = 25.

merem = 69,9; durch UV-Analyse bestimmter Gewichtsprozentanteil (U.V. Gew.-%) an 3-Isomerem = 25.

Reinigung der rohen 2-chlor-6-fluorbenzylierten Adenine 30 g des vorgenannten Rohprodukts werden in 60 ml heisse (65°C) Essigsäure eingetragen. Man erwärmt den Ansatz auf 10°C, bei welcher Temperatur sämtliche Substanzen in Lösung gehen. Dann filtriert man die heisse Essigsäurelösung durch einen vorgewärmten Glasfritttrichter und trägt das Filtrat während 10 Min. tropfenweise unter gutem Rühren in 240 ml Wasser bei 95°C ein (durch Zugabe von Wasser zur Essigsäurelösung erhält man das Acetatsalz des Produkts, ein baumwollartiges Material). Wenn man die Lösung auf 37°C abkühlt, fällt die Hauptmenge des Produkts aus. Das Produkt wird abfiltriert, einmal mit 25 ml Essigsäure/Wasser (1:4) und zweimal mit jeweils 25 ml Wasser ausgewaschen und 6 Std. bei 95°C vakuumgetrocknet. Man erhält 20,83 g (69,5%) 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin; U.V. Gew.-% 3 Isomeres = 3,0; L.C. Gew.-% 9-Isomeres = 89.

Beispiel 2

Alkylierung von Adenin mit $\alpha,2$ -Dichlor-6-fluortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Aceton (Fest/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Man beschickt einen 250 ml-Rundkolben nacheinander mit 100 ml Aceton, 6,95 g (50 mMol) Adenin (Reinheitsgrad 97%) und 4 g 50%iger Natronlauge (50 mMol) und kocht die erhaltene Suspension 90 Min. unter Rückfluss. Dann versetzt man die Suspension mit einer Lösung von 9,8 g (50 mMol) $\alpha,2$ -Dichlor-6-fluortoluol (Reinheitsgrad 91,4%) und 1,25 g Aliquat 336 (2,5 mMol, 5 Mol-%) in 10 ml Aceton. Hierauf kocht man den Ansatz unter raschem Rühren 6 Std. unter Rückfluss (in Abwesenheit des Phasenübertragungs-Katalysators läuft die Umsetzung etwa 5mal langsamer ab). Man kühlt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab. Die Feststoffe werden dann abfiltriert, zweimal mit jeweils 15 ml Aceton ausgewaschen und dann 15 Min. mit 50 ml 0,1n Natronlauge digeriert (swished), wodurch jegliches nicht-umgesetztes Adenin und das bei der Alkylierung gebildete NaCl entfernt werden. Die Feststoffe werden dann abfiltriert, zweimal mit jeweils 20 ml Wasser ausgewaschen und 4½ Std. bei 100°C vakuumgetrocknet. Man erhält 13,12 g (94,4%) 2-chlor-6-fluorbenzylierte Adenine; U.V. (0,1n HCl) $\lambda_{\text{max}} = 262$, E% = 534; L.C. Gew.-% 9-Isomeres = 77,4; U.V. Gew.-% 3-Isomeres = 20,4.

Reinigung

10 g des vorgenannten Produkts werden in 18 ml heissem (etwa 60°C) Eisessig eingetragen. Man erhitzt das Gemisch auf 110°C (die Lösung erfolgt im Bereich von 60 bis 90°C), filtriert und trägt das Filtrat innerhalb von 5 Min. unter raschem Rühren in 80 ml heisses (95°C) Wasser ein (zwei weitere ml Essigsäure werden für Spülungen verwendet). Wenn die Temperatur auf 37°C abgesunken ist, werden die suspendierten Feststoffe abfiltriert und einmal mit 10 ml wässriger Essigsäure (H₂O/HOAc = 4:1) und zweimal mit jeweils 15 ml Wasser ausgewaschen. Nach Trocknung im Vakuumofen (6 Std. bei 100°C) erhält man 7,64 g (76,4%) 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin; U.V. (0,1n HCl), $\lambda_{\text{max}} = 260$, E% 570; DSC = 0,5 Mol-% Verunreinigung (5000 ppm), Fp. (unkorr.) = 244,5 bis 246°C; die Dünnschichtchromatographie (TLC) an Kieselgel in CHCl₃/Methanol (10:1) ergibt eine geringfügige Verunreinigung bei R_f = 0,57 und einen Hauptfleck bei R_f = 0,86.

Beispiel 3

Alkylierung von Natriumadeninat-hydrat mit $\alpha,2$ -Dichlor-6-fluortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Hexamethylphosphoramid (Fest/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Stufe 1:

Natriumadeninat-hydrat wird zweckmässig hergestellt, indem man 1 Mol Adenin in 400 ml 2,5 m Natronlauge (1 Mol) löst, die Lösung an einem Rotationsverdampfer im Vakuum bei der Temperatur eines Dampfbades bis zur Über-sättigung einengt und dann in eine Glasschale giesst und das auskristallisierte Natriumadeninat danach bei 75°C vakuum-trocknet. Das getrocknete Material wird dann zu einem frei-fließenden Pulver gemahlen; KF = 8,3%; Äquivalentgewicht (HClO₄) = 85,4 (Mgw = 170,8) (Titrationsen mit HCl zur Bestimmung des Äquivalentgewichts ergeben Werte von 172 bis 173).

Stufe 2 (Alkylierung):

Man beschickt einen 100 ml Kolben mit 50 ml Hexamethyl-phosphoramid (ohne spezielle Trocknung) und 8,55 g (50mMol) Natriumadeninat-hydrat (hergestellt gemäss Bei-spiel 3, Stufe 1). Nachdem das gesamte Natriumadeninat gleichmässig suspendiert worden ist, fügt man innerhalb von 10 bis 15 Minuten 9,9 g (50 mMol plus 2%) α ,2-Dichlor-6-fluortoluol (Reinheitsgrad 92,3%) hinzu. Dann rührt man das Reaktionsgemisch über Nacht (4 Std. sind zur vollständigen Umwandlung ausreichend) und giesst es dann unter raschem Rühren langsam (während 3 Min.) in 100 ml Wasser ein (pH = 7,9 nach etwa 5 Min.). Hierauf versetzt man die Suspension mit 0,6 g 50%iger Natronlauge (7,5 Mol), um das nicht-umge-setzte Adenin zu beseitigen. Nach 15 Min. langem Rühren werden die suspendierten Feststoffe abfiltriert, zweimal mit jeweils 25 ml Wasser ausgewaschen und 4 Std. bei 75°C vaku-umgetrocknet. Man erhält 13,29 g (95,8%) 2-chlor-6-fluor-benzilylierte Adenine; U.V. Gew.-% 3-Isomeres = 11,7; L.C. Gew.-% 9-Isomeres = 84,8.

Stufe 3 (Reinigung):

Man löst 10 g des vorgenannten Produkts in 14 ml Essig-säure von 95°C. Die Lösung wird heiss filtriert und das Filtrat tropfenweise innerhalb weniger Minuten unter raschem Rühren in 80 ml Wasser von 95°C eingetragen (zwei weitere ml heisse Essigsäure werden zum Spülen des gesamten zurückbleibenden Materials in das heisse Wasser eingesetzt). Nach dem Abkühlen auf 37°C werden die suspendierten Feststoffe abfiltriert, einmal mit 10 ml Essigsäure/Wasser (1:5) und zweimal mit jeweils 10 ml Wasser gewaschen und über Nacht bei 75°C vakuumgetrocknet. Man erhält 8,45 g (84,5%) 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin. Die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in CHCl₃/Methanol (10:1) ergibt einen einzigen Fleck; Fp. 243 bis 245°C; DSC = 0,8 Mol.-% Verunreinigung; U.V. (0,1n HCl) λ_{\max} = 259, E% = 562; U.V. Gew.-% 3-Isomeres = < 2.

Beispiel 4

Alkylierung von Natriumadeninat-hydrat mit α ,2-Dichlor-6-fluortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Aceton (Fest-/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Ein 250 ml-Rundkolben wird nacheinander mit 100 ml Aceton und 8,54 g (50 mMol) Natriumadeninat-hydrat (her-gestellt gemäss Beispiel 3, Stufe 1) beschickt. Man versetzt die erhaltene Suspension mit einer Lösung von 9,8 g (50 mMol) α ,2-Dichlor-6-fluortoluol (Reinheitsgrad 91,4%) und 1,25 g (2,5 mMol; 5 Mol-%) Aliquat 336 in 10 ml Aceton. Man kocht das Reaktionsgemisch unter raschem Rühren 6 Std. unter Rückfluss und kühlt es dann auf Raumtemperatur ab. Die Feststoffe werden abfiltriert, zweimal mit jeweils 15 ml Aceton ausgewaschen und schliesslich 15 Min. mit 50 ml 0,1n Natronlauge digeriert (dadurch werden jegliches nicht-umge-setztes Adenin und das bei der Alkylierung gebildete NaCl entfernt). Man filtriert die Feststoffe ab, wäscht sie zweimal mit jeweils 20 ml Wasser aus und trocknet sie 4½ Std. bei

100°C im Vakuum. Man erhält 13,2 g (95%) 2-chlor-6-fluor-benzilylierte Adenine; U.V. (0,1n HCl) λ_{\max} = 262, E% = 534; L.C. Gew.-% 9-Isomeres = 83; U.V. Gew.-% 3-Isomeres = 16.

Beispiel 5

Alkylierung von Kaliumadeninat-hydrat mit α ,2-Dichlor-6-fluortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Aceton (Fest-/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Man arbeitet gemäss Beispiel 4 mit der Ausnahme, dass man anstelle des Natriumadeninats die äquivalente Menge Kaliumadeninat verwendet. Das Kaliumadeninat wurde gemäss Beispiel 3, Stufe 1, hergestellt, mit der Ausnahme, das anstelle des Natriumhydroxids die äquivalente Menge Kali-umhydroxid eingesetzt wurde.

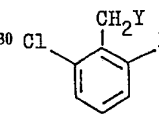
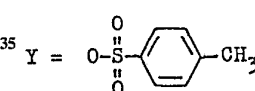
Die Ausbeute an 2-chlor-6-fluorbenzilylierten Adeninen beträgt 94%; L.C. Gew.-% 9-Isomeres = 82; U.V. Gew.-% 3-Isomeres = 18.

Beispiel 6

Alkylierung von Natriumadeninat-hydrat mit α -(Y)-2-Chlor-6-fluortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Aceton (Fest-/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Man arbeitet gemäss Beispiel 4 mit der Ausnahme, dass man anstelle des α ,2-Dichlor-6-fluortoluols die äquivalente Menge eines α -(Y)-2-Chlor-6-fluortoluols (wobei Y jeweils die aus Tabelle II ersichtlichen Bedeutungen hat) einsetzt.

Tabelle II

		Ausbeute an 2-chlor-6-fluor-benzilylierten Adeninen, %	Verhältnis des 9-Isomeren zum 3-Isomeren*
30		85	2:1
	(Tosyl)		
	Y = J	85	7:3
	Y = S(CH ₃) ₂ CL [⊖]	31	3:1
45	Y = Br	85	4:1

*Zuweilen entstehen geringe Anteile (bis zu 10%) anderer Produkte, vermutlich anderer Isomere (1- und 7-Isomeres).

Beispiel 7

Alkylierung von Natriumadeninat-hydrat mit α ,2,6-Trichlortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Aceton (Fest-/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Man beschickt einen 250 ml-Rundkolben nacheinander mit 100 ml Aceton und 8,54 g (50 mMol) Natriumadeninat-hydrat (hergestellt gemäss Beispiel 3, Stufe 1). Dann versetzt man die Suspension mit einer Lösung von 10 g (50 mMol) α ,2,6-Trichlortoluol (Reinheitsgrad 98%) und 1,25 g (2,5 mMol; 5 Mol-%) Aliquat 336 in 10 ml Aceton. Die Suspension wird unter raschem Rühren 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab. Die Feststoffe werden abfiltriert, zweimal mit jeweils 15 ml Aceton ausgewaschen und schliesslich 15 Min. mit 50 ml 0,1n Natronlauge digeriert (dadurch werden jegliches nicht-umgesetztes Adenin und das bei der Alkylierung gebildete NaCl entfernt). Die Feststoffe werden abfiltriert, zweimal mit jeweils 20 ml Wasser ausgewaschen und 4½ Std. bei 100°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 13,8 g (94%)

2,6-dichlorbenzylierte Adenine; U.V. (0,1n HCl) λ_{\max} = 262, E% = 494; L.C. Gew.-% 9-Isomeres = 81; U.V. Gew.-% 3-Isomeres = 17.

Beispiel 8

Alkylierung von Natriumadeninat-hydrat mit α ,2,6-Trichlortoluol in Gegenwart von Aliquat 336 in Toluol (Fest-/Flüssig-Reaktionsgemisch)

Man beschickt einen 250 ml-Rundkolben nacheinander mit 100 ml Toluol und 8,54 g (50 mMol) Natriumadeninat-hydrat (hergestellt gemäss Beispiel 3, Stufe 1). Dann versetzt man die Suspension mit einer Lösung von 10 g (50 mMol) α ,2,6-Trichlortoluol (Reinheitsgrad 98% und 1,25 g (2,5 mMol; 5 Mol-%) Aliquat 336 in 10 ml Toluol. Die Suspension wird unter raschem Rühren 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab. Die Feststoffe werden abfiltriert, zweimal mit jeweils 15 ml Toluol ausgewaschen und schliesslich 15 Min. mit 50 ml 0,1n Natronlauge digeriert (dadurch werden jegliches nicht-umgesetztes Adenin und das bei der Alkylierung gebildete NaCl entfernt). Die Feststoffe werden abfiltriert, zweimal mit jeweils 20 ml Wasser ausgewaschen und 4½ Std. bei 100°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 10,2 g (76%) 2,6-dichlorbenzylierte Adenine; U.V. (0,1n HCl) λ_{\max} = 262, E% = 498; L.C. Gew.-% 9-Isomeres = 80; U.V. Gew.-% 3-Isomeres = 20.

Beispiel 9

Einstufige Reinigung von rohem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin durch Behandlung mit Schwefelsäure

Eine Suspension von 2 g rohem 2-chlor-6-fluorbenzyl-adenin (Gewichtsprozentanteile 9-/3-/7-Isomeres = 79,7/17,8/1,2 aufgrund der Flüssigkeitschromatographie) in 4 ml Xylol wird unter Rühren tropfenweise bei Raumtemperatur mit 4 ml konzentrierter (96%iger) Schwefelsäure versetzt. Man rührt das Gemisch 12 Std. bei Raumtemperatur und dann weitere 10 Min. bei 80°C. Nach der Abkühlung des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur giesst man es in 25 ml Eiswasser mit einem Gehalt von 10 ml Xylol. Das erhaltene Gemisch wird in einen einen Dampfmantel aufweisenden Scheidetrichter übertragen und zur Auflösung des Niederschlags auf 85°C erhitzt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit konzentriertem Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit heissem Wasser (2×10 ml) ausgewaschen. Man erhält 1,53 g Produkt (Ausbeute 95,6%, bezogen auf das verfügbare 9-Isomere). Die Flüssigkeitschromatographische Analyse ergibt folgende Anteile: 9-Isomeres 100,07 Gew.-%; 3-Isomeres nicht messbar (< 100 ppm); 7-Isomeres etwas 0,8 Gew.-%.

Beispiel 10

Zweistufige Reinigung von rohem 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin durch Extraktion mit verdünnter Salpetersäure und Behandlung mit Schwefelsäure

Stufe A: Extraktion mit verdünnter Salpetersäure

Eine Suspension von 40 g (0,144 Mol) rohen 2-chlor-6-fluorbenzyl-adenin (Gewichtsprozentanteile 9-/3-Isomere = 79,1/19,3 aufgrund der Flüssigkeitschromatographie) entsprechend 31,64 g 9-Isomere und 7,72 g 3-Isomere in 440 ml Wasser mit einem Gehalt von 19 ml (0,0285 Mol) 1,5n Salpetersäure wird 2 Std. unter heftigem Rühren und Rückfluss gekocht. Dann wird das Gemisch in heissem Zustand durch einen vorgewärmten Trichter filtriert und mit heissem Wasser (3×50 ml-Aufschlämmungen), konzentriertem NH₄OH (2×25 ml) und nochmals heissem Wasser (3×50 ml) ausgewaschen. Das Produkt wird feucht-trocken

(damp-dry) gesaugt und schliesslich über Nacht bei 65 bis 70°C vakuumgetrocknet. Man erhält 31,67 g (Ausbeute 97,1%) 9-Isomeres, das mit 2-chlor-6-fluorbenzyl-adenin angereichert ist. Die Ausbeute ist auf das verfügbare 9-Isomere bezogen und bezüglich der Reinheit korrigiert. Die Flüssigkeitschromatographie ergibt 97,2% 9-Isomeres und 3% 3-Isomeres.

Stufe B: Dealkylierung von 3-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin mit Schwefelsäure

Eine Suspension von 50 g (0,18 Mol) des mit 2-chlor-6-fluorbenzyl-adenin angereicherten 9-Isomeren (Gewichtsprozentanteile 9-/3-Isomere = 96,8/3,2 aufgrund der Flüssigkeitschromatographie) entsprechend 48,4 g 9-Isomeres und 1,6 g 3-Isomeres in 100 ml Toluol (Reagensqualität) wird tropfenweise mit 100 ml konzentrierter (96,02%iger) Schwefelsäure versetzt, wobei man die Temperatur nach Bedarf durch Eis/Wasser-Kühlung im Bereich von 50 bis 60°C hält. Man erhitzt das Gemisch 18 Std. unter Rühren auf 50 bis 60°C (sämtliche Feststoffe lösen sich in der Säure, wobei sich ein Zweiphasensystem ausbildet). Dann wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und in Eis/Wasser (300 ml) eingegossen, wobei das Produkt in Form des Sulfats ausfällt. Man überträgt das Gemisch in einen einen Dampfmantel aufweisenden Scheidetrichter, wobei man mit heissem Wasser spült, und erhitzt es zur Wiederauflösung des Niederschlags und Trennung der wässrigen Schicht von der Toluolschicht auf 80 bis 85°C. Die wässrige Schicht (650 ml) wird abgetrennt und in derselben Vorrichtung mit 50 ml heissem Toluol ausgewaschen. Dann macht man die (noch warme) wässrige Schicht durch vorsichtige Zugabe von konzentriertem Ammoniumhydroxid alkalisch (pH 10). Der weisse Niederschlag wird 1 Stunde gerührt und dann im noch warmen Zustand isoliert. Das Produkt wird mit heissem Wasser (3×100 ml) und 50%igem wässrigem Methanol (2×100 ml) ausgewaschen. Dann wird das Produkt feucht-trocken (damp-dry) gesaugt und schliesslich über Nacht bei 70°C vakuumgetrocknet. Man erhält 47,8 g (98,8%, bezogen auf das verfügbare 9-Isomere) reines 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin vom Fp. 247 bis 248°C. Die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in CHCl₃/Methanol (9:1) ergibt im wesentlichen einen einzigen Fleck (R_f = 0,48). Es wird kein Polymeres und keine sonstige Verunreinigung festgestellt. Die Flüssigkeitschromatographie ergibt folgendes Resultat: Anteil des 9-Isomeren = 100,68%; Anteil des 3-Isomeren nicht messbar. Die Gesamtausbeute beträgt 95,9%.

Beispiel 11

Herstellung von 7-Amino[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin

Man beschickt einen Kolben mit 19,78 g (0,15 Mol) 4,5,6-Triaminopyrimidin und 163 g (1,37 Mol) Thionylchlorid und kocht das Gemisch unter Rühren 18 Stunden unter Rückfluss. Dann dampft man das dunkelorange gefärbte Reaktionsgemisch an einem Rotationsverdampfer zur Trockene ein und versetzt den Rückstand mit 500 ml Wasser und 40 ml Methanol. Die erhaltene Lösung stellt man mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung auf einen pH-Wert von 7,5 bis 8,0 ein und kocht sie unter Rückfluss. Das heisse Gemisch wird filtriert und das Filtrat in einem Eisbad auf 0-5°C gekühlt. Der Feststoff wird durch Filtrieren gewonnen, zweimal mit 50 ml Eiswasser und zweimal mit 50 ml Äther gewaschen. Das resultierende lohfarbene Produkt wird im Vakuum bei 70°C über Nacht getrocknet, unter Bildung von 18,2 g (79%) Produkt vom Fp. 247 bis 249°C. Die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in Chloroform/Methanol (8:1) zeigt einen Fleck mit einem R_f-Wert von 0,4.

Beispiel 12

Herstellung von 2-Chlor-6-fluorbenzylamin

Ein Autoklav wird mit 89,0 g (0,5 Mol) 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid, 170,0 g (10 Mol) Ammoniak und 50 ml Benzol beschickt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und der Inhalt 15 Stunden auf 100°C erwärmt. Überschüssiges Ammoniak wird sorgfältig von dem gekühlten Inhalt des Autoklaven mit einem Stickstoffstrom abgedampft. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase wird nach dem Trocknen mit wasserfreiem MgSO₄ fraktioniert unter Bildung von 72,4 g (90%) Produkt in Form einer klaren Flüssigkeit vom Kp. 99–100°C/20 mm; NMR (CDCl₃) δ 1,46 (s, 2H); 3,88 (d, 2H); 7,00 (m, 3H).

Beispiel 13

Herstellung von 7-(2-Chlor-6-fluorbenzylamino)[1,2,5]-thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin

Ein Kolben wird mit 1,54 g (0,01 Mol) 7-Amino[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin, hergestellt nach dem Verfahren des Beispiels 11, und 4,0 g (0,025 Mol) 2-Chlor-6-fluorbenzylamin, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Beispiel 12, beschickt. Die Suspension wird 18 Stunden gerührt und auf 105°C erwärmt. 10 ml Wasser und 20 ml Hexan werden auf einmal zugesetzt und der resultierende Feststoff wird durch Filtrieren gewonnen. Der Kuchen wird mit Hexan gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet unter Bildung von 2,86 g (97%) Produkt vom Fp. 224 bis 226°C. Die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in Chloroform/Methanol (8:1) ergibt einen einzigen, fluoreszierenden blauen Fleck bei R_f = 0,8; NMR (DMSO-d₆) δ 4,92 (2H, s); 7,21 (breites s, 3H); 8,44 (s, 1H); 9,45 (s, 1H).

Analyse für C₁₁H₇ClFN₅S:

Ber.: C 44,68; H 2,38; N 23,68

Gef.: C 44,36; H 2,38; N 24,24

Beispiel 14

Herstellung von 7-(2-Chlor-6-fluorbenzylamino)[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin

Man beschickt einen Autoklaven mit 1,54 g (0,01 Mol) 7-Amino[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin (hergestellt gemäss Beispiel 11), 5,1 g (0,3 Mol) Ammoniak und 4,48 g (0,025 Mol) 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid, verschliesst ihn und erhitzt den Inhalt 15 Std. auf 110°C. Nach Abkühlen und Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks wird der erhal-

tene Feststoff abfiltriert und nacheinander mit Wasser und Hexan ausgewaschen. Man erzielt eine Produktausbeute von 25%.

Beispiel 15

Herstellung von 7-(N-Formyl-N-2-chlor-6-fluorbenzylamino)-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin

Ameisensäureanhydrid wird hergestellt, indem man eine Lösung von 18,4 g (0,4 Mol) 98%iger Ameisensäure und 40,8 g (0,4 Mol) Essigsäureanhydrid 1 Std. bei 0 bis 5°C rührt. 40 ml der erhaltenen Lösung werden dann zu 2 g (0,0067 Mol) 7-(2-Chlor-6-fluorbenzylamino)[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin (hergestellt gemäss Beispiel 13) gegeben. Man rührt die Lösung über Nacht und filtriert dann jegliches unlösliches Material ab. Das Filtrat wird im Vakuum bei 50°C eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 2 g (91%) der gewünschten Verbindung vom Fp. 133 bis 135°C. Die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in Chloroform/Methanol (16:1) ergibt einen Fleck mit einem R_f-Wert von 0,8; IR (CHCl₃) 1730, 1540, 1120, 940 cm⁻¹; NMR (DMSO-d₆) δ 5,55 (s, 2H); 7,30 (breites s, 3H); 9,11 (s, 1H); 1033 (s, 1H).

Beispiel 16

Herstellung von 9-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-adenin

Man beschickt einen Kolben mit 0,5 g (0,0016 Mol) 7-(N-Formyl-N-2-chlor-6-fluorbenzylamino)-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-d]pyrimidin (hergestellt gemäss Beispiel 15), 15 ml Äthanol, 15 ml Wasser und 7 g Raney-Nickel. Die dunkelgefärbte Suspension wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wonach die Dünnschichtchromatographie das Ende der Reaktion anzeigt. Man filtriert das Reaktionsgemisch durch Celite und wäscht den Filterkuchen mit 200 ml siedendem Methanol aus. Das klare Filtrat wird im Vakuum zu einem weissen, festen Rückstand eingedampft, der aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird. Man erhält 0,18 g (40%) Produkt vom Fp. 245 bis 246°C. Die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in Chloroform/Methanol (16:1) ergibt einen Fleck mit einem R_f-Wert von 0,4; NMR (Essigsäure-d₄) δ 5,70 (2H, d); 7,35 (3H, m); 8,15 (1H, s).

Analyse für C₁₂H₉ClFN₅S:

Ber.: C 51,90; H 3,27; N 25,22; Cl 12,77%

Gef.: C 51,77; H 3,30; N 25,43; Cl 12,49%