

## Synthese von L(+)-Discadenin und seinem Desamino- und Descarboxy-Derivat

Frank Seela\* und Doris Hasselmann

Universität Paderborn – Gesamthochschule,  
Fachbereich Naturwissenschaften II (Organische Chemie),  
Warburger Str. 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 22. Dezember 1978

Die Synthese von L(+)-Discadenin (**1**) sowie seinem Desamino- **2a** und Descarboxy-Derivat (**2b**) wird beschrieben. Alkylierung von *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin mit der Bromverbindung **4** bzw. 4-Brombuttersäure-ethylester oder *N*-(3-Brompropyl)phthalimid führt zu den geschützten Purin-Derivaten **5a**–**c**, deren Substitution an N-3 mit Hilfe der <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie und der pH-abhängigen UV-Spektren gesichert wurde. Hydrazinolyse entfernt die Phthaloylreste von **5a** und **c**, alkalische Hydrolyse spaltet den Ethoxycarbonylrest in **5a** und **b**. Die Reaktionsprodukte **1**, **2a** und **b** wurden durch UV, <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C-NMR und Massenspektren charakterisiert. Die spektroskopischen Daten von L-Discadenin zeigten dabei volle Übereinstimmung mit denen des Sporenkeimungsinhibitors aus *Dictyostelium discoideum*.

### Synthesis of L(+)-Discadenine and its Deamino and Decarboxy Derivatives

The synthesis of L(+)-discadenine (**1**) and its deamino (**2a**) and decarboxy derivatives (**2b**) is described. Alkylation of *N*<sup>6</sup>-(3,3-dimethylallylamino)purine with the bromo compound **4**, ethyl 4-bromobutyrate or *N*-(3-bromopropyl)phthalimide, respectively, leads to the protected purine derivatives **5a**–**c**. The position of alkylation was confirmed by <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C NMR spectroscopy and pH dependent UV spectra and was shown to be N-3. The phthaloyl residues of **5a** and **c** are removed by hydrazinolysis and the cleavage of the ester group in **5a** and **b** is accomplished by alkaline hydrolysis. The reaction products **1**, **2a** and **b** are characterised by UV, <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C NMR, and mass spectra. The spectroscopic data are in full agreement with those of the spore germination inhibitor from *Dictyostelium discoideum*.

Neben *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin<sup>1)</sup>, das als 9- $\beta$ -D-Ribofuranosid aus einer Reihe von Transfer-Ribonucleinsäuren isoliert werden kann<sup>2)</sup> und Cytokinaktivität besitzt<sup>3)</sup>, ist unlängst aus dem Schleimpilz *Dictyostelium discoideum* eine Verbindung isoliert worden, die die Sporengärung dieses Myxomyceten bei hoher Sporendichte unterbindet und so als Selbstinhibitor wirkt<sup>4)</sup>. Die als Discadenin (**1**) bezeichnete Substanz ist ein *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin, das an N-3 durch einen Aminocarboxypropylrest alkyliert ist<sup>5,6)</sup>. Es ist neben Triacanthin<sup>7)</sup> ein weiteres natürliches N-3-alkyliertes Adenin-Derivat. Von der Darstellung der racemischen Verbindung wurde unlängst in einer Kurzmitteilung berichtet<sup>8)</sup>.

Discadenin ist von besonderem Interesse, weil sein Wirkungsmechanismus Aufschluß über den Prozeß der Selbstinhibition und Zelldifferenzierung geben kann. Biosynthetische Vorstufe von Discadenin ist Adenosin-5'-monophosphat (AMP)<sup>9)</sup>, das nach Alkylierung an der 6-Aminogruppe durch  $\Delta^2$ -Isopentenylpyrophosphat seinen glyconischen Rest verliert und in *N*<sup>6</sup>-(3,3-

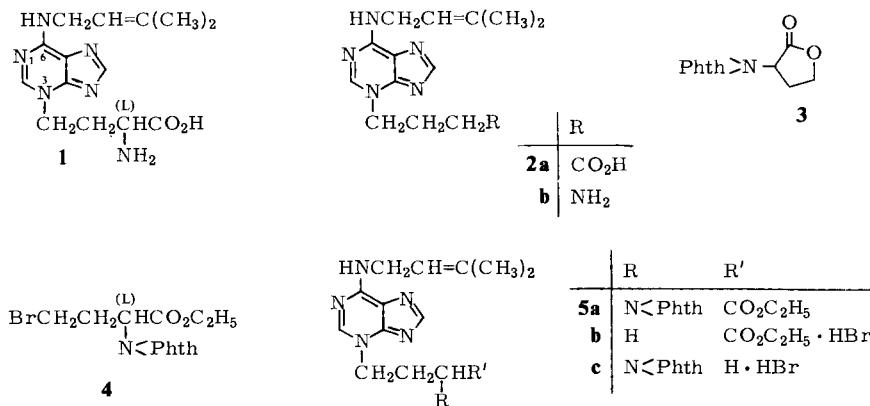
Dimethylallylamino)purin übergeht<sup>10)</sup>. Letzteres erhält dann vom S-Adenosyl-L-methionin den 3-Amino-3-carboxypropylrest an N-3<sup>11)</sup>.

Der Aminocarboxypropylrest von **1** wird auch beim seltenen Nucleosid „X“ gefunden<sup>12, 13)</sup> und stammt dort, wie Biosyntheseuntersuchungen zeigen, ebenfalls vom S-Adenosyl-L-methionin<sup>14)</sup>. Der Biosynthesemechanismus<sup>11)</sup> in **1** läßt auch vermuten, daß die N-3-Seitenkette in **1** L-Konfiguration besitzt.

Wir haben deshalb optisch aktives L-Discadenin dargestellt, um damit zu klären, ob allein dieses Enantiomere biologisch wirksam ist. Darüber hinaus ist von Interesse, inwieweit die Aminogruppe bzw. der Carbonsäurerest der N-3-Seitenkette für die biologische Wirkung von **1** von Bedeutung sind<sup>15)</sup>. Zu diesem Zweck wurde Desamino-Discadenin (**2a**) und Descarboxy-Discadenin (**2b**) synthetisiert.

### Synthese der Discadenin-Vorstufen **5a** – **c**

Ausgangssubstanz für die chirale Seitenkette von **1** war L-Homoserin, das mittels N-Ethoxycarbonylphthalimid zur N-Phthaloylverbindung umgesetzt und ohne deren Isolierung durch Salzsäure zu L- $\alpha$ -Phthalimido- $\gamma$ -butyrolacton (**3**) cyclisiert werden konnte. Das optisch aktive Lacton ( $[\alpha]_D^{25} = -58.9^\circ$ ) kann mit Bromwasserstoff in Ethanol geöffnet werden, wobei L-4-Brom-2-phthalimidobuttersäure-ethylester (**4**) ölig anfällt; dessen Konstitution ist durch Elementaranalyse und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gesichert, der Drehwert von  $[\alpha]_D^{23} = -60.3^\circ$  zeigt an, daß die L-Konfiguration erhalten blieb.



Alkyliert man  $N^6$ -(3,3-Dimethylallylamino)purin mit dem Bromester **4** in *N,N*-Dimethylacetamid, setzt aus dem gebildeten Hydrobromid die Base mit Ammoniak frei und chromatographiert diese nach Ethylacetat-Extraktion an Kieselgel, so erhält man aus dem Inhaltsstoff der Hauptzone eine amorphe Alkylierungsprodukt, dessen langwelliges UV-Absorptionsmaximum mit 293 nm um ca. 20 nm langwelliger als das von  $N^6$ -(3,3-Dimethylallylamino)purin liegt. Diese starke bathochrome Verschiebung, zusammen mit der hypsochromen Verlagerung des Absorptionsminimums vom neutralen zum sauren Medium, weist auf N-3-Alkylierung zu **5a** hin<sup>16)</sup>. Dieser Befund wird durch das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum erhärtet, denn die  $^{13}\text{C}$ -Signale des protonierten heterocyclischen Ringes von **5a** fallen mit denen von N-3-Benzyladenin-hydrobromid zusammen. Charakteristisch für

derart alkylierte Adenin-Derivate ist das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signal um 110 ppm, das als Indikator für die *N*-3-Substitution genutzt werden kann. Der Drehwert  $[\alpha]_D^{27} = -32.9^\circ$  (Methanol) belegt, daß die optische Aktivität erhalten blieb.

Auf ähnlichem Wege wurde die Desamino-Discadeninvorstufe **5b** bzw. das Descarboxy-Derivat **5c** dargestellt. Alkyliert man *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin mit 4-Brombuttersäure-ethylester unter **5a**-Bedingungen, dampft den Reaktionsansatz ab und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol, so erhält man das Hydrobromid **5b**. Letzteres kann aus Ethanol kristallisiert werden und besitzt ein ähnliches UV-Spektrum wie **5a**. Die Signale im  $^1\text{H}$ -NMR zeigen den unveränderten *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin-Rest und die *N*-3-Seitenkette an.

Entsprechend der Darstellung von **5a** wurde auch das Phthaloyl-Derivat **5c** gewonnen. Die Abtrennung von unumgesetzter Ausgangssubstanz erfolgte hier durch Extraktion des **5c**-Hydrobromides mit heißem Wasser. Aus den vereinigten Extraktionsabdrückständen ließ sich **5c** in Methanol kristallisieren. **5c** zeigt im Vergleich zu **5a/b** ein kurzwelliges Absorptionsmaximum hoher Intensität um 220 nm, zurückzuführen auf den Phthaloylrest.

Die molaren Extinktionskoeffizienten der langwelligen Absorptionsmaxima wurden bei **5b** mit 17200 und bei **5c** mit 19100 bestimmt. Daß diese deutlich höher als bei **5a** liegen (15400), hängt damit zusammen, daß **5a** als freie Base, **5b** und **5c** jedoch als Hydrobromide gemessen wurden. Wie das pH-abhängige UV-Spektrum von **1** zeigt (Abb. 1), besitzen *N*-3-alkylierte Adeninderivate in der protonierten Form eine deutlich höhere Extinktion als in der unprotonierten.

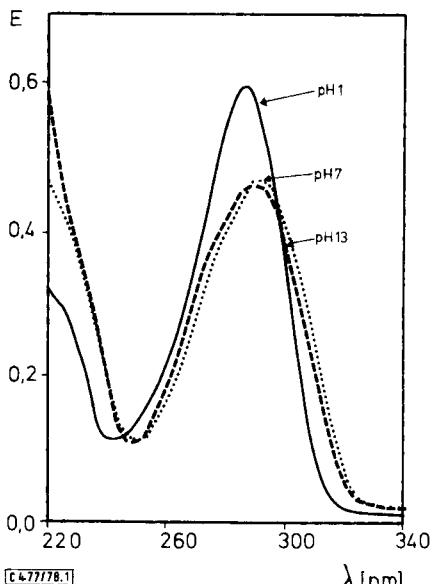


Abb.: UV-Spektrum von L(+)-Discadenin (1) in wässrigem Medium bei pH 1, 7 und 13

In den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (Tab. 1) zeigen **5a-c** fast übereinstimmende Signallagen für die C-Atome der Nucleobase und des Dimethylallylrestes. Unterschiedliche Ver-

Tab. 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **5a**–**c** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ;  
 $\delta$  in ppm; Tetramethylsilan als interner Standard

	Nucleobase					Dimethylallylrest				
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8	N(6)CH <sub>2</sub>	CH=	C=	CH <sub>3</sub>	
<b>5a</b>	148.5	146.6	110.7	151.0	143.6	38.8	118.9	136.6	25.3	17.9
<b>5b</b>	148.3	146.7	110.8	151.1	144.2	$\approx$ 38.2	118.9	136.7	25.1	17.8
<b>5c</b>	148.4	146.6	110.9	151.0	144.2	$\approx$ 38.9	118.9	136.7	25.3	17.9

	Seitenkette				Schutzgruppen				Aromaten	
	N(3)CH <sub>2</sub>	$\alpha\text{CH}_2/\text{CH}$	$\beta\text{CH}_2$	C=O	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C=O			
<b>5a</b>	49.2	47.0	27.7	168.3	61.7	13.9	167.3	135.0	131.1	123.4
<b>5b</b>	49.0	30.2	23.9	171.9	59.8	13.8	—	—	—	—
<b>5c</b>	47.7	34.7	27.4	—	—	—	167.9	134.4	131.6	122.9

schiebungen findet man bei den  $\beta$ - und vor allem bei den  $\alpha$ -Wasserstoffen der N<sup>3</sup>-Seitenketten.

Diese liegen bei **5b** bei höchstem und bei der Discadeninvorstufe **5a** bei niedrigstem Feld, was eine Unterscheidung von **5a**–**c** gestattet. Die Signalzuordnungen des  $\gamma$ -C-Atoms der N<sup>6</sup>-Seitenkette und von C-5 müssen im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum von natürlichem Discadenin<sup>6)</sup> verändert werden.

Vom N<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin ist bekannt, daß die olefinische Doppelbindung in verd. Salzsäure leicht Wasser anlagert, bzw. unter Bildung eines neuen Sechsringes an N-1 addiert wird<sup>17)</sup>. Bei diesen Folgeprodukten fehlt das olefinische Proton des Dimethylallylrestes um 5.30 ppm<sup>2)</sup>. Da die Verbindungen **5a**–**c** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum dieses Signal aufweisen und auch die Methyl- bzw. Methylenwasserstoffe an fast gleicher Stelle und mit gleichen Kopplungskonstanten wie bei N<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin beobachtet werden, ist sichergestellt, daß keine Nebenreaktionen an der olefinischen Doppelbindung aufgetreten sind. Das Ausbleiben von Nebenreaktionen bei **5a**–**c** gegenüber dem N<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin muß darauf zurückgeführt werden, daß durch Alkylierung an N-3 kein Proton am heterocyclischen Ring in der Neutralform zur Verfügung steht und in der protonierten Form die Elektronendichte des Pyrimidinringes so stark herabgesetzt ist, daß ein Angriff auf das  $\gamma$ -C-Atom des Dimethylallylrestes unterbleibt.

### L-Discadenin (**1**) und seine Derivate **2a** und **b**

Zur Abspaltung der Phthaloylschutzgruppen ließen wir wäßriges Hydrazin auf **5a** und **c** einwirken. Aus den Reaktionsansätzen wurde Phthalhydrazid durch Ansäuern gefällt und abfiltriert und überschüssiges Hydrazin durch Verdampfen vertrieben. Wie die analytische Dünnschichtchromatographie zeigt, entstanden UV-aktive ninhydrin-positive Substanzen.

Das Reaktionsprodukt von **5c** (**2b**) mußte an CM-Cellulose chromatographisch gereinigt werden. Wasser eluierte restliches Phthalhydrazid, Triethylammoniumhydrogen-carbonat das Amin, das, in Chloroform aufgenommen, aus dem Abdampfrückstand kristallisierte.

Das entphthaloylierte **5a**, wie auch der Ester **5b**, wurden in Ethanol/n NaOH hydrolysiert. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösungen auf pH 6 kristallisierten **1** und auch **2a** aus. Ersteres wurde aus Methanol, letzteres aus Wasser umkristallisiert. Die Verbindungen **1**, **2a** und **b** unterscheiden sich sowohl dünnenschichtchromatographisch, als auch elektrophoretisch (Tab. 2). Außerdem besitzt **1** in 0.1 N HCl eine positive Drehung von  $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$ . Seine Extinktion liegt mit 16000 und  $\lambda_{\text{max}}$  293 nm in Methanol ähnlich wie bei der natürlichen Verbindung. Das gleiche Absorptionsmaximum mit der Extinktion 15700 besitzt auch das Amin **2b**. Demgegenüber zeigt die Säure **2a** ein langwelliges Maximum mit hypsochromer Verschiebung auf 289 nm und der deutlich erhöhten Extinktion 17400. Wie das pH-abhängige Spektrum von **1** (Abbild. 1) zeigt, sind hypsochrome Verschiebung und Extinktionserhöhung bei **2a** auf Eigenprotonierung und Ausbildung einer zwitterionischen Struktur zurückzuführen.

Tab. 2. Chromatographische und elektrophoretische Mobilitäten von L(+)-Discadenin (**1**), des Desamino- (**2a**) und Descarboxy-Derivates (**2b**); \* ninhydrinpositiv

	Cellulose $R_F$ (BuOH/HAc/H <sub>2</sub> O, 5:1:2)	Cellulose $R_E$ (0.1 M Natrium- citrat, pH 6.5)
Discadenin ( <b>1</b> )	0.78*	1.0* (-)
<b>2a</b>	1.00	0.4 (+)
<b>2b</b>	0.85*	2.1* (-)

Die Konstitutionen **1**, **2a** und **b** wurden durch Massenspektrometrie gesichert. Mit den Massen 304, 289 und 260 erhielten wir die erwarteten Molekülionen, wenn auch die Intensität der Molekülmasse von **1** deutlich hinter der von **2a** und **b** zurückstand, was auf den zwitterionischen Aminosäure-Rest zurückzuführen ist. Das Abbauschema von **1** lieferte auch die Molekülmassen von **2a** und **b**. Als relativ intensives Signal beobachtet man außerdem bei  $m/e = 203$  das Molekülion des durch Allylmesomerie stabilisierten  $N^6$ -(3,3-Dimethylallylamino)purin-Restes. Bei den Derivaten **2a** und **b** findet man ein entsprechendes Signal bei  $m/e = 202$ . Aus den Massenspektren ist weiterhin zu entnehmen, daß die N-3-Seitenkette vor dem  $N^6$ -Rest abgebaut wird und daß dieser Abbau sukzessive immer um eine Methylengruppe erfolgt.

Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von L-Discadenin (**1**) ( $[D_6]DMSO$ , protonierte Form) stimmt mit dem von natürlichem Discadenin ( $D_2O$ , pD 3)<sup>6)</sup> nahezu überein, wenn auch die Zuordnung des C-5 und des  $\gamma$ -C-Signals korrigiert werden muß. Die strukturelle Veränderung der N<sup>3</sup>-Seitenkette, wie bei **2a**, verschiebt nur deren Signale und läßt alle anderen unbeeinflußt. Bei den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von L-Discadenin (**1**) und dem Descarboxy-Derivat **2b** findet man Übereinstimmung in den Signalen der N<sup>6</sup>-Seitenkette und des Heterocyclus. Beim Desamino-Derivat **2a** fällt hingegen eine Verschiebung des 2-H-Signals von 9.05 nach 8.90 ppm auf. Diese Verschiebung kann darauf zurückgeführt werden, daß bei **1** und **2b** sich das 2-H im Bereich des Ammoniumkations der N-3-Seitenkette befindet und dadurch entschirmt wird. Dies entfällt bei **2a**, wo sich darüber hinaus die Abschirmung dieses Protons durch den N-3-Rest über intramolekulare Protonierung verstärken kann.

Besonderer Dank gilt Herrn B. Seeger von der Abteilung Chemie des Max-Planck-Instituts für experimentelle Medizin, Göttingen, für die Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, sowie Herrn H. J. Reinecke für die Massen- und Herrn H. J. Vetter für die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

## Experimenteller Teil

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Bruker HX-60 und Varian EM 390-Spektrometer,  $\delta$ -Werte in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS); Massenspektren: Varian MAT 311 A (70 eV, ca. 50 °C); UV-Spektren: Zeiss PMQ 3 oder Shimadzu UV-200-Spektrometer; Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241-Polarimeter. Schmelzpunkte: Berl-Block (Wagner und Munz, München), nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor Beller, Göttingen, durchgeführt.

**Chromatographie:** Zur Dünnsschichtchromatographie (DC) und Dünnsschichtelektrophorese (DE) wurden Kieselgel F 254 Platten (Woelm, Eschwege) bzw. Celluloseplatten F (Merck, Darmstadt) und zur Säulenchromatographie Kieselgel (230–400 mesh ASTM, Merck, Darmstadt) oder Cellulose-Ionenautauscher CM 52 (Whatman, Maidstone) benutzt. Als Substanznachweis diente die UV-260-Absorption bzw. die Ninhydrinreaktion.

Bei präp. Chromatographie waren die Säulen mit einem Uvicord II und einem UltroRac Fraktionen-Sammler (LKB-Instruments, Bromma, Schweden) verbunden.

Zur Dünnsschichtelektrophorese wurde eine TLE-Doppelkammer (Desaga, Heidelberg) benutzt, die auf ca. 1 °C temperiert wurde.

Laufmittel für die DC bzw. DE: A (Chloroform); B (Chloroform/Methanol, 98:2); C (Chloroform/Methanol, 97:3); D (Chloroform/Methanol, 9:1); E (Butanol/Eisessig/Wasser, 5:1:2); F (Wasser/Methanol, 9:1); G (0.1 M Sörensen/Citratpuffer, pH 6.5).

1 M Triethylammoniumhydrogencarbonat (TBK) wurde durch Einleiten von Kohlendioxid in eine Mischung von 8528 ml Wasser und 1472 ml Triethylamin bis zum Erreichen von pH 7.5 hergestellt.

**L- $\alpha$ -Phthalimido- $\gamma$ -butyrolacton (3):** 2.38 g (20 mmol) L-Homoserin und 2.30 g (21.7 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat in 20 ml Wasser werden mit 5.0 g (22.8 mmol) N-Ethoxycarbonylphthalimid bei Raumtemp. 2 h gerührt. Ungelöstes Material wird abfiltriert und das Filtrat mit 20proz. Salzsäure angesäuert, wobei sich ein öliger Niederschlag abscheidet. Bei einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad kristallisiert die Substanz durch und wird nach dem Absaugen aus Methanol/Wasser umkristallisiert. 2.94 g (63.6%) farblose Kristalle vom Schmp. 178–181 °C (Lit.<sup>18</sup>) 160–162 °C; Racemat).

DC (Kieselgel, A):  $R_F$  0.42. – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  241, 294 nm ( $\epsilon$  = 9400, 2000). –  $[\alpha]_D^{25} = -58.9^\circ$  ( $c$  = 1.0, DMF). –  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  um 2.6 (m,  $\text{CH}_2$ ), 4.47 (m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.34 (t, CH,  $J$  = 9 Hz), 7.9 (s, 4 aromat. H). –  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 173.2 (2 C = O), 166.8 (C = O), 134.9, 131.1, 123.4 (6 aromat. C), 66.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 47.1 (CHN), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4$  (231.2) Ber. C 62.34 H 3.92 N 6.06 Gef. C 62.22 H 4.06 N 6.03

**4-Brom-L-2-phthalimidobuttersäure-ethylester (4):** In eine Lösung von 4.0 g (17.3 mmol) des Lactons 3 in 108 ml absol. Ethanol wird bei 55 °C 4 h Bromwasserstoff eingeleitet. Man lässt 24 h bei Raumtemp. stehen, dampft ab und vertreibt Bromwasserstoff durch Nachdampfen mit Ethanol. 5.3 g (90.0%) gelbliches öliges 4.

DC (Kieselgel, A):  $R_F$  0.76. –  $[\alpha]_D^{23} = -60.32^\circ$  ( $c$  = 1, 3; Methanol). –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.20 (t,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  = 7 Hz), 2.83 (q,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  = 6 Hz), 3.50 (m,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.22 (q,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  = 7 Hz), 5.13 (t, CH,  $J$  = 6 Hz), um 7.9 (m, 4 aromat. H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$  (340.2) Ber. C 49.43 H 4.15 Br 23.49 N 4.12

Gef. C 49.58 H 4.13 Br 23.36 N 4.03

**6-(3,3-Dimethylallylamino)-3-[3-ethoxycarbonyl-*L*-3-phthalimidopropyl]purin (5a):** 270 mg (1.33 mmol) *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin und 1.43 g (4.2 mmol) der Bromverbindung 4 in 6 ml *N,N*-Dimethylacetamid werden 8 h bei 120°C gerührt. Dimethylacetamid wird i. Hochvak. abgezogen und der ölige Rückstand in Wasser gelöst, mit Ammoniak bis pH 7–8 versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organ. Phase wird mit Wasser gewaschen, filtriert und abgedampft. Chromatographie an Kieselgel (B) führt zu einer im Vergleich zur Ausgangsverbindung schneller wandernden Hauptzone, deren Inhaltsstoff sich nach Abdampfen in Methanol aufschäumen lässt. 365 mg (59.3%) amorphe Substanz, die aus Ethylacetat/n-Pentan in farblosen Kristallen vom Schmp. 124–126°C anfällt.

DC (Kieselgel, D):  $R_F$  0.65. – UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  292 nm ( $\epsilon$  = 15400). –  $[\alpha]_D^{25} = -32.9^\circ$  ( $c$  = 0.7, Methanol). – <sup>1</sup>H-NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  = 1.12 (t,  $CH_3$ -Ester,  $J$  = 6 Hz), 1.77 (s, 2  $CH_3$ ), 2.83 (m,  $CH_2$ ), 4.12 (q,  $OCH_2$ ,  $J$  = 6 Hz), 4.43 (t,  $N^6CH_2$ ,  $J$  = 6 Hz), 4.93 (dd,  $N^3CH_2$ ,  $J$  = 5 Hz), 5.33 (t,  $CH =$ ,  $J$  = 6 Hz), 7.70 (s, 1 aromat. H), 7.97 (s, 5 aromat. H).

$C_{24}H_{26}N_6O_4$  (462.5) Ber. C 62.32 H 5.67 N 18.17 Gef. C 62.35 H 5.81 N 18.09

**6-(3,3-Dimethylallylamino)-3-(3-ethoxycarbonylpropyl)purin-hydrobromid (5b):** 0.5 g (2.46 mmol) *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin und 1.4 g (7.2 mmol)  $\gamma$ -Brombuttersäure-ethylester in 10 ml *N,N*-Dimethylacetamid werden 8 h bei 120°C gerührt, wobei das Purin in Lösung geht. Nach dem Abkühlen verdampft man das Lösungsmittel i. Hochvak. und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol. 450 mg (45.9%) farblose Nadeln vom Schmp. 126–128°C.

DC (Kieselgel, C):  $R_F$  0.36. – UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  219, 290 nm ( $\epsilon$  = 15200, 17200). – <sup>1</sup>H-NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  = 1.13 (t,  $CH_3$  Ester,  $J$  = 7.5 Hz), 1.76 (s, 2  $CH_3$ ), 2.20 (m,  $CH_2$ ), 2.37 (m,  $CH_2CO$ ), 3.96 (q,  $OCH_2$ ,  $J$  = 7.5 Hz), 4.23 (t,  $N^6CH_2$ ,  $J$  = 6 Hz), 4.50 (t,  $N^3CH_2$ ,  $J$  = 6 Hz), 5.36 (t,  $HC =$ ,  $J$  = 6 Hz), 8.63 (s, 8-H), 8.93 (s, 2-H), 9.46 (NH).

$C_{16}H_{24}BrN_5O_2$  (398.3) Ber. C 48.25 H 6.07 Br 20.06 N 17.58

Gef. C 48.28 H 6.09 Br 20.25 N 17.59

**6-(3,3-Dimethylallylamino)-3-(3-phthalimidopropyl)purin-hydrobromid (5c):** 0.5 g (2.46 mmol) *N*<sup>6</sup>-(3,3-Dimethylallylamino)purin und 1.93 g (7.2 mmol) *N*-(3-Brompropyl)phthalimid in 10 ml *N,N*-Dimethylacetamid werden unter Rühren 8 h bei 120°C gehalten. Man lässt abkühlen, verdampft Dimethylacetamid i. Hochvak. und dampft Methanol nach, wobei der Rückstand kristallisiert. Die mehrfach mit heißem Wasser extrahierte Substanz wird abgetrennt und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. 675 mg (58.2%) farblose Nadeln vom Schmp. 213–214°C.

DC (Kieselgel, C):  $R_F$  0.27. – UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  219, 289 nm ( $\epsilon$  = 54200, 19100). – <sup>1</sup>H-NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  = 1.73 (s, 2  $CH_3$ ), 2.30 (t,  $CH_2$ ,  $J$  = 7 Hz), 3.66 (t, PhthNCH<sub>2</sub>,  $J$  = 7 Hz), 4.23 (t,  $N^6CH_2$ ,  $J$  = 6 Hz), 4.50 (t,  $N^3CH_2$ ,  $J$  = 7 Hz), 5.36 (t,  $CH =$ ,  $J$  = 6 Hz), 7.90 (s, 4 aromat. H), 8.60 (s, 8-H), 8.90 (s, 2-H), 9.43 (t, NH,  $J$  = 6 Hz).

$C_{21}H_{23}BrN_6O_2$  (471.4) Ber. C 53.51 H 4.92 Br 16.95 N 17.83

Gef. C 53.47 H 4.96 Br 16.93 N 17.72

**3-(*L*-3-Amino-3-carboxypropyl)-6-(3,3-dimethylallylamino)purin (1):** 1.5 g (3.24 mmol) 5a in 32 ml Methanol werden mit 320  $\mu$ l 50proz. wäbr. Hydrazin 1 h auf 100°C erwärmt, erneut mit 320  $\mu$ l Hydrazinlösung versetzt und 1 h bei gleicher Temp. gehalten. Man lässt abkühlen und verteilt Hydrazin durch Nachdampfen mit Methanol. Der amorphe Rückstand wird in ca. 60 ml Wasser aufgenommen, bis pH 5 mit *N* Essigsäure versetzt und gefälltes Phthalhydrazid abfiltriert. Das Filtrat wird abgedampft, Essigsäure durch Nachdampfen von Toluol vertrieben und der Rückstand in 70 ml Ethanol/*N* NaOH (1:1) hydrolysiert. Man stumpft mit *N* Essigsäure bis pH 6 ab, wobei 1 ausfällt. Nach Absaugen und Trocknen des Rohproduktes kristallisiert man aus Methanol um. 375 mg (38.0%) farblose Nadeln, die oberhalb von 195°C unter Braunfärbung schmelzen.

DC (Cellulose, E):  $R_F$  0.78 (ninhydrinpositiv). — UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  293 nm ( $\epsilon = 16000$ ); (Lit.<sup>6)</sup>  $\lambda_{max}$  292.7 nm,  $\epsilon = 15700$ ). —  $[\alpha]_D^{23} = +27.3^\circ$  (0.1 N HCl,  $c = 0.7$ ). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{DCl}$ ):  $\delta = 1.77$  (s, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.57 (m,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 (t,  $\text{CH}$ ,  $J = 6$  Hz), 4.25 (d,  $\text{N}^6\text{CH}_2$ ,  $J = 7$  Hz), 4.73 (t,  $\text{N}^3\text{CH}_2$ ,  $J = 6$  Hz), 5.37 (t,  $\text{CH} =$ ,  $J = 7$  Hz), 8.66 (s, 8-H), 9.05 (s, 2-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{DCl}$ ):  $\delta = 17.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\beta\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{N}^6\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\alpha\text{-CH}$ ), 49.4 ( $\text{N}^3\text{CH}_2$ ), 110.7 (C-5), 118.7 (CH=), 136.6 (C=), 143.6 (C-8), 146.6 (C-4), 148.4 (C-2), 151.0 (C-6), 169.7 (C=O). — MS (70 eV):  $m/e = 304$  (9%, M $^{\oplus}$ ), 289 (5, **2a**), (22, **2b**), 245 (13), 230 (6), 217 (6.9), 203 (46), 188 (100).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$  (304.4) Ber. C 55.25 H 6.63 N 27.62 Gef. C 55.18 H 6.74 N 27.53

**3-(3-Carboxypropyl)-6-(3,3-dimethylallylamino)purin (2a):** 500 mg (1.26 mmol) des Esters **5b** in 20 ml Ethanol/NaOH (1:1) werden 30 min bei Raumtemp. gerührt, mit 15 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat geschüttelt. Ansäuern der währ. Phase mit 1.0 N Essigsäure bis pH 5.5 ergibt farblose Nadeln. Die Kristallisation wird durch Einengen der Lösung und Aufbewahren im Kühlschrank vervollständigt. Man saugt ab und kristallisiert aus Wasser um. 250 mg (68.4%) farblose Nadeln vom Schmp. 208–212°C.

DC (Kieselgel, F):  $R_F$  0.4. — UV (Methanol/Wasser 1:1):  $\lambda_{max}$  216, 289 nm ( $\epsilon = 17400, 17400$ ). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{DCl}$ ):  $\delta = 1.77$  (s, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 (m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.23 (d,  $\text{N}^6\text{CH}_2$ ,  $J = 6$  Hz), 4.50 (t,  $\text{N}^3\text{CH}_2$ ,  $J = 6$  Hz), 8.63 (s, 8-H), 8.90 (s, 2-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{DCl}$ ):  $\delta = 17.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\beta\text{-CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\alpha\text{-CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{N}^6\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{N}^3\text{CH}_2$ ), 110.8 (C-5), 118.9 (CH=), 136.6 (C=), 143.7 (C-8), 146.7 (C-4), 148.3 (C-2), 151.1 (C-6). — MS (70 eV):  $m/e = 289$  (94%, M $^{\oplus}$ ), 274 (56), 261 (17), 246 (50), 221 (35), 217 (33), 202 (44), 188 (100).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  (289.3) Ber. C 58.11 H 6.62 N 24.21 Gef. C 57.91 H 6.69 N 24.21

**3-(3-Aminopropyl)-6-(3,3-dimethylallylamino)purin (2b):** 400 mg (0.85 mmol) Phthalimidoverbindung **5c** in 8 ml Methanol werden mit 110  $\mu\text{l}$  50proz. währ. Hydrazin 1 h auf 100°C erwärmt, erneut mit 110  $\mu\text{l}$  Hydrazinlösung versetzt und 1 h bei gleicher Temp. gehalten. Man lässt abkühlen, dampft ab und nimmt den ölichen Rückstand in Wasser auf. Die Lösung wird mit 1.0 N Essigsäure bis pH 6 versetzt, wodurch man Phthalhydrazid fällt und dann abfiltriert. Das Filtrat wird abgedampft und der in Wasser aufgenommene Rückstand an einer 30  $\times$  3-cm CM 52-Ionenaustauschersäule (Hydrogencarbonatform) adsorbiert. Wasser eluiert restliches Phthalhydrazid, Gradientenelution (1000 ml m TBK/1000 ml Wasser) das Amin **2b**. Das Eluat wird eingeeengt und Triethylamin mit Methanol vertrieben. Man nimmt den ölichen Rückstand in Chloroform auf, filtriert durch ein hartes Filter und dampft erneut ab. Aus dem ölichen Rückstand kristallisieren 114 mg (51.6%) farblose Nadeln vom Schmp. 105–107°C.

DC (Kieselgel, F):  $R_F$  0.39. — UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  220, 293 nm ( $\epsilon = 15600, 15700$ ). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{DCl}$ ):  $\delta = 1.77$  (s, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 6$  Hz), 4.23 (d,  $\text{N}^6\text{CH}_2$ ,  $J = 7$  Hz), 4.60 (t,  $\text{N}^3\text{CH}_2$ ,  $J = 6$  Hz), 5.37 (t,  $\text{CH} =$ ,  $J = 6$  Hz), 8.66 (s, 8-H), 9.05 (s, 2-H). — MS (70 eV):  $m/e = 260$  (75%, M $^{\oplus}$ ), 245 (35), 230 (8), 217 (100), 202 (46), 188 (75).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6$  (260.4) Ber. C 59.97 H 7.74 N 32.28 Gef. C 59.27 H 7.98 N 31.68

## Literatur

- <sup>1)</sup> N. J. Leonard und T. Fujii, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. **51**, 73 (1964).
- <sup>2)</sup> M. J. Robins, R. H. Hall und R. Thedford, Biochemistry **6**, 1837 (1967).
- <sup>3)</sup> A. Care, J. A. Deyrup, R. Goutarel, N. J. Leonard und X. G. Monseur, Ann. Pharm. Fr. **20**, 285 (1962).
- <sup>4)</sup> Y. Obata, H. Abe, Y. Tanaka, K. Yanagisawa und M. Uchiyama, Agric. Biol. Chem. **37**, 1989 (1973).
- <sup>5)</sup> Y. Tanaka, Y. Hashimoto, K. Yanagisawa, H. Abe und M. Uchiyama, Agric. Biol. Chem. **39**, 1929 (1975).

- <sup>6)</sup> H. Abe, M. Uchiyama, Y. Tanaka und H. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3807.  
<sup>7)</sup> N. J. Leonard und T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3719 (1963).  
<sup>8)</sup> M. Uchiyama und H. Abe, *Agric. Biol. Chem.* **41**, 1549 (1977).  
<sup>9)</sup> Y. Taya, Y. Tanaka und S. Nishimura, *Nature (London)* **271**, 545 (1978).  
<sup>10)</sup> Y. Tanaka, H. Abe, M. Uchiyama, Y. Taya und S. Nishimura, *Phytochemistry* **17**, 543 (1978).  
<sup>11)</sup> Y. Taya, Y. Tanaka und S. Nishimura, *FEBS Lett.* **89**, 326 (1978).  
<sup>12)</sup> Z. Ohashi, M. Maeda, J. A. McCloskey und S. Nishimura, *Biochemistry* **13**, 2620 (1974).  
<sup>13)</sup> F. Seela und F. Cramer, *Chem. Ber.* **109**, 82 (1976).  
<sup>14)</sup> S. Nishimura, Y. Taya, Y. Kuchino und Z. Ohashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **57**, 702 (1974).  
<sup>15)</sup> F. Seela, Q. H. Tran Thi und D. Hasselmann, *Chem. Ber.* **112**, 700 (1979).  
<sup>16)</sup> N. J. Leonard und J. A. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2148 (1962).  
<sup>17)</sup> D. M. G. Martin und C. B. Reese, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1731.  
<sup>18)</sup> G. Talbot, R. Gaudry und L. Berlinguet, *Can. J. Chem.* **36**, 593 (1958).

[477/78]