

*N*-Brommethyl-piperidin: Aus 14.2 g *Bromwasserstoff* in 60 ccm Dimethylformamid und 15.9 g *Di-piperidino-methan* bei  $-15^{\circ}$  wurden 16.0 g eines Gemisches aus 63% *N*-Brommethyl-piperidin und 37% Piperidin-hydrobromid erhalten (Ber. Br 46.1 CH<sub>2</sub>O 10.6, gef. Br 45.9 CH<sub>2</sub>O 10.7).

Durch Lösen in *Cyanwasserstoff*, Freisetzen der Base usw. wurden 82% d. Th. *Piperidino-acetonitril* vom Sdp.<sub>13</sub> 95° gewonnen. *Pikrat*: Schmp. 160°<sup>12</sup>).

## HANS LETTRÉ und HUBERT BALLWEG

### Reduktion von *N*<sup>6</sup>-Acylderivaten des Adenins mit Lithiumalanat

Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg  
(Eingegangen am 8. November 1957)

Durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydrofuran werden *N*<sup>6</sup>-Acetyl-, -Benzoyl- und -Triformylcholy-adenin in *N*<sup>6</sup>-Äthyl-, -Benzyl- bzw. -Choly-adenin übergeführt. Die letztgenannte Verbindung wurde auch durch Umsetzung von 3.7.12-Trihydroxy-24-amino-cholan mit 6-Chlor-purin erhalten.

*N*<sup>6</sup>-substituierte Adeninderivate haben in den letzten Jahren biologisches Interesse erlangt. So wirkt das 6-Furylamino-purin<sup>1)</sup> (als Kinetin bezeichnet) an pflanzlichen Zellen teilungsauslösend, wenn die Zellen in einem Medium kultiviert werden, in dem sie nur Größenzuwachs, aber keine Teilung durchführen können. An normalen und malignen tierischen und menschlichen Zellen in der Gewebekultur konnten wir keine Wirkung dieser Verbindung feststellen<sup>2)</sup>. Das 6-[β-Indolyläthyl-amino]-purin<sup>2)</sup> zeigt an tierischen und menschlichen Zellen *in vitro* eine teilungshemmende Wirkung. Im Verfolg dieser Beobachtung haben wir uns mit Purylderivaten weiterer biogener Amine befaßt<sup>3)</sup>.

Zur Darstellung *N*<sup>6</sup>-substituierter Adeninderivate werden 6-Methylmercapto-purin<sup>4)</sup>, 6-Chlor-purin<sup>5)</sup> oder 6-[Carboxymethyl-mercapto]-purin<sup>6)</sup> mit dem entsprechenden Amin kondensiert. Eine direkte Alkylierung von Adenin verläuft mit schlechter Ausbeute<sup>1)</sup>.

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit ergibt sich durch die Reduktion von *N*<sup>6</sup>-Acylderivaten des Adenins mit Lithiumalanat<sup>7)</sup>. Die Anwendung dieser Methode

1) C. O. MILLER, F. SKOOG, F. S. OKUMURA, M. H. V. SALZA und F. M. STRONG, J. Amer. chem. Soc. 77, 1392, 2662 [1955]; 78, 1357 [1956].

2) H. LETTRÉ und H. ENDO, Naturwissenschaften 43, 84 [1956].

3) H. LETTRÉ, H. BALLWEG und A. SCHLEICH, Naturwissenschaften 44, 634 [1957].

4) G. B. ELION, E. BURGI und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. 74, 411 [1952].

5) A. BENDICH, P. J. RUSSELL und J. J. FOX, J. Amer. chem. Soc. 76, 6073 [1954]; J. W. DALY und B. E. CHRISTENSEN, J. org. Chemistry 21, 1770 [1956].

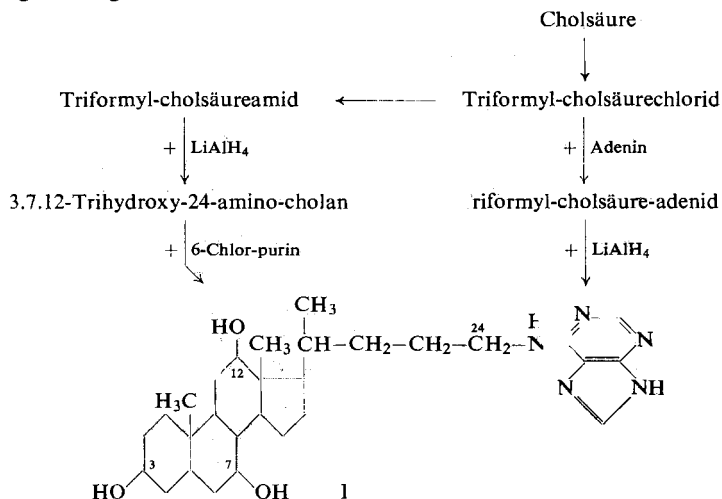
6) G. HUBER, Angew. Chem. 68, 706 [1956].

7) H. LETTRÉ und H. BALLWEG, Angew. Chem. 69, 507 [1957].

wird von M. SUTHERLAND und B. E. CHRISTENSEN<sup>8)</sup> angedeutet. In der Zwischenzeit haben M. W. BULLOCK, J. J. HAND und E. L. STOKSTAD<sup>9)</sup> diese Methode zur Herstellung von Kinetin angewendet und hierbei auch die Reduktion von *N*<sup>6</sup>-Benzoyl-adenin zu *N*<sup>6</sup>-Benzyl-adenin beschrieben. Die Autoren erhalten bei der Reduktion in einem Gemisch von *N*-Methyl-morpholin und Pyridin das *N*<sup>6</sup>-Benzyl-adenin mit einer Ausbeute von 31.5% d. Th.

Tetrahydrofuran zeigt auch für Adeninderivate eine gute Lösefähigkeit. Bei Verwendung dieses Lösungsmittels führte die Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> im Falle des *N*<sup>6</sup>-Benzoyl-adenins mit 91-proz., des *N*<sup>6</sup>-Acetyl-adenins mit 88-proz. Ausbeute zu *N*<sup>6</sup>-Benzyl- bzw. *N*<sup>6</sup>-Äthyl-adenin.

Der wesentliche Vorteil dieser Methode liegt darin, daß Carbonsäuren, die etwa als Naturprodukte gegeben sind, unmittelbar in der Form der Säureadenide reduziert werden können und der Umweg der Umwandlung der Carbonsäure in das entsprechende Amin vermieden werden kann. Im Falle der Cholsäure haben wir beide Reaktionswege durchgeführt.



F. WESSELY und W. SWOBODA<sup>10)</sup> haben das Säureamid der Cholsäure mit LiAlH<sub>4</sub> in ätherischer Lösung reduziert. Da das Cholsäureamid in Äther schwer löslich ist, wird es durch Extraktion aus der Hülle langsam dem Reduktionsgemisch zugeführt, wobei die Durchführung der Reaktion mehrere Tage in Anspruch nimmt. Das Säureamid<sup>11)</sup> der Triformylcholsäure<sup>12)</sup> ist in Tetrahydrofuran gut löslich und seine Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> zum 3.7.12-Trihydroxy-24-amino-cholan läßt sich in diesem Lösungsmittel in wenigen Stunden durchführen. Durch Umsetzung mit 6-Chlor-purin in Pyridin wird hieraus das 3.7.12-Trihydroxy-24-[*N*<sup>6</sup>-adenyl]-cholan oder *N*<sup>6</sup>-Cholyl-adenin (I) mit einer Ausbeute von 5.5% d. Th. erhalten.

<sup>8)</sup> J. Amer. chem. Soc. **79**, 2251 [1957].    <sup>9)</sup> J. org. Chemistry **22**, 568 [1957].

<sup>10)</sup> Mh. Chem. **82**, 437 [1951].

<sup>11)</sup> F. CORTESE und L. BAUMAN, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1393 [1935].

<sup>12)</sup> W. M. HOEHN und R. B. MOFFETT, J. Amer. chem. Soc. **67**, 740 [1945].

Das Säurechlorid der Triformyl-cholsäure liefert in der Schmelze mit Adenin in guter Ausbeute das Adenid der Triformylcholsäure. Seine Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in Tetrahydrofuran führt zu I mit einer Ausbeute von 27% d. Th.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*N*<sup>6</sup>-Benzyl-adenin: *N*<sup>6</sup>-Benzoyl-adenin<sup>13)</sup> zeigt bei der Papierchromatographie in 75-proz. Propanol  $R_F$  0.72, in wassergesättigtem Butanol  $R_F$  0.68.

1.45 g *Benzoyladenin* wurden in 30 ccm Tetrahydrofuran gelöst und zu 50 ccm einer 0.25 molaren Lösung von  $\text{LiAlH}_4$  in Tetrahydrofuran tropfenweise unter Rühren gegeben. Eine zunächst entstehende Braunfärbung verschwand beim Kochen. Nach 3stdg. Kochen wurde durch Zugabe von Wasser zersetzt und die Tetrahydrofuranlösung eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand wurde mit absol. Alkohol extrahiert, der Rückstand der alkoholischen Lösung in Wasser gelöst. Nachdem die Lösung mit verd. Salzsäure auf *p*<sub>H</sub> 7 gebracht worden war, schied sich ein Niederschlag aus, der, aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 228—229° bildete. Ausb. 1.24 g (91% d. Th.). Das Produkt besitzt in 75-proz. Propanol  $R_F$  0.84, in wassergesätt. Butanol 0.83. Nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt,  $R_F$ -Wert, IR- und UV-Spektrum erwies sich die Verbindung als identisch mit aus 6-Methylmercapto-purin und Benzylamin hergestelltem *N*<sup>6</sup>-Benzyl-adenin<sup>4)</sup>.

*N*<sup>6</sup>-Äthyl-adenin: Acetyladenin<sup>13)</sup> zeigt  $R_F$  0.55 in 75-proz. Propanol, 0.43 in wassergesätt. Butanol.

Die mit  $\text{LiAlH}_4$  analog durchgeführte Reduktion lieferte aus 0.75 g *Acetyladenin* 0.55 g *N*<sup>6</sup>-Äthyladenin (88% d. Th.). Schmp. 235—236°.  $R_F$ -Wert in 75-proz. Propanol 0.74, in wassergesätt. Butanol 0.70. Die Verbindung erwies sich nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt,  $R_F$ -Wert, IR- und UV-Spektrum als identisch mit aus Äthylamin und 6-Chlor-purin dargestelltem *N*<sup>6</sup>-Äthyladenin<sup>5)</sup>.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5$  (163.1) Ber. C 51.53 H 5.56 N 42.91 Gef. C 51.70 H 5.74 N 42.87

*3.7.12-Trihydroxy-24-amino-cholan*: Die Lösung von 2.5 g *Triformyl-cholsäureamid* in 20 ccm Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur langsam zu der 5fach berechneten Menge  $\text{LiAlH}_4$  in 250 ccm Tetrahydrofuran gegeben. Die Mischung wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und durch vorsichtige Zugabe von Wasser hydrolysiert. Das entstandene Aluminiumhydroxyd adsorbierte das Amin stark, so daß es mit Äther im Soxhlet extrahiert wurde. Zusammen mit dem Rückstand der Tetrahydrofuranlösung wurde der Extrakt aus dem Aluminiumhydroxyd aus äther. Lösung mit Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid übergeführt. Das ausgeschiedene Produkt wurde aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Ausb. 1.35 g (66% d. Th.). Schmp. 270—271°. Nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt erwies sich die Verbindung als mit der nach WESSELY und SWOBODA<sup>10)</sup> hergestellten identisch.

*N*<sup>6</sup>-Cholyl-adenin (*3.7.12-Trihydroxy-24-(N*<sup>6</sup>-adenyl)-cholan) (I): Die Lösung von 1.79 g (entspr. 2 Mol) des aus dem Hydrochlorid freigemachten *3.7.12-Trihydroxy-24-amino-cholans* in 15 ccm wasserfreiem Pyridin wurde mit 0.35 g (entspr. 1 Mol) *6-Chlor-purin*  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß gekocht, wobei sie sich dunkelbraun färbte. Nach der Abkühlung wurde die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft, der teerartige Rückstand in Alkohol gelöst und mit Tierkohle geschüttelt. Bei Zugabe von Äther zu der filtrierten Lösung schied sich ein voluminöser Niederschlag aus, der beim Absaugen auf dem Filter ein zähes Harz bildet. Die Umfällung aus alkohol. Lösung mit Äther wurde mehrfach wiederholt. Aus ihrer Lösung in 2*n* NaOH

<sup>13)</sup> A. KOSSEL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 12, 246 [1888].

wurde die Verbindung beim Neutralisieren in amorpher, aber filtrierbarer Form erhalten. Sie ist unlöslich in Wasser, löslich dagegen in saurer und alkalischer Lösung, sehr leicht löslich in Methanol und Äthanol, schwerer löslich in Tetrahydrofuran, sehr schwer löslich in Äther. Der  $R_F$ -Wert in 75-proz. Propanol ist 0.91, in wassergesätt. Butanol 0.84. Im UV-Spektrum ist ein durch den Purinring bedingtes Maximum bei 269 m $\mu$  vorhanden. Die Substanz schmilzt bei 205–215° unter Zersetzung, nachdem sie ab 150–170° glasig und durchsichtig wurde. Ausb. 65 mg (5.5 % d. Th.).

$C_{29}H_{45}N_5O_3 \cdot 2.5H_2O$  (556.6) Ber. C 62.56 H 9.05 N 12.57 Gef. C 62.70 H 8.89 N 11.97

*N*<sup>6</sup>-[Triformyl-choloyl]-adenin: 0.2 g Adenin (entspr. 1.5 Mol) und 0.51 g Triformyl-cholsäurechlorid (entspr. 1 Mol) wurden gut verrieben und in einem kleinen Kolben im Heizpilz vorsichtig geschmolzen. Dabei entwickelte sich Chlorwasserstoff. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch mit Äther ausgekocht, um noch vorhandenes Triformyl-cholsäurechlorid zu entfernen. Anschließend wurde mit Alkohol ausgezogen, wobei nicht umgesetztes Adenin ungelöst blieb. Nach Einengen der alkohol. Lösung, Zugabe von etwas Wasser und Kühlung kristallisierte das Adenin aus. Beim Umkristallisieren ist zu beachten, daß schon bei Wasserbadtemperatur Hydrolyse eintritt. Schmp. unscharf zwischen 150 und 190°. Ausb. 0.51 g (78 % d. Th.).

$C_{32}H_{43}N_5O_7 \cdot 2.5H_2O$  (654.7) Ber. C 58.70 H 7.39 N 10.69 Gef. C 59.10 H 7.51 N 10.10

0.5 g Triformyl-choloyl-adenin lieferten nach der Reduktion mit  $LiAlH_4$  0.115 g *N*<sup>6</sup>-Choloyl-adenin (I), entspr. 27 % d. Th. Nach den allgemeinen Eigenschaften und den  $R_F$ -Werten sowie den IR- und UV-Spektren ist die so erhaltene Verbindung mit dem oben beschriebenen Produkt identisch.