



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 205 436

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D307/93

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2406 625

(22) 11.06.82

(44) 28.12.83

(71) ADW DER DDR, BERLIN, DD

(72) VOIGT, BRUNHILDE, DR. DIPL.-CHEM.; ADAM, GUENTER, PROF. DR. DIPL.-CHEM.; DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW DER DDR INST. F. BIOCHEMIE DER PFLANZEN, BFS 4020 HALLE (SAALE) WEINBERG
3

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-AMINO-GIBBERELLINEN

(57) Es ist das Ziel der Erfindung, solche Gibberellin-Derivate herzustellen, die eine veränderte biologische Aktivität aufweisen. Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, in Position 1 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts eine Aminogruppe einzuführen. Erfindungsgemäß wird ein Gibberellin-Derivat mit einer 1-Azido-Gruppierung in einem organischen Lösungsmittel unter Basenzusatz mit Propan-1,3-dithiol reduziert. 1-Amino-gibberelline werden bereits in guten Ausbeuten erhalten, wenn man bei Raumtemperatur arbeitet. Die synthetisierten Verbindungen sind als Ausgangsstoffe zur Herstellung von trägerfixierten Gibberellinen geeignet.

Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-gibberellinen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-gibberellinen. Darunter sind Gibberellin-Derivate zu verstehen, die in Position 1 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts eine Aminogruppe besitzen. Dabei ist das ent-Gibberellan-Grundgerüst intakt oder geringfügig verändert (z. B. seco-, homo- oder nor-ent-Gibberellan) und gegebenenfalls in verschiedenster Weise substituiert (z. B. 3-epi-Gibberelline).

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen als wachstumsregulatorisch wirksame Substanzen biologisches Interesse und praktische Bedeutung zur Steuerung von gibberellinregulierten Wachstums- und Entwicklungsprozessen und für die Entwicklung neuer Wachstumsregulatoren für Land-, Garten- und Forstwirtschaft. Sie dienen außerdem als Ausgangsstoffe für die Synthese weiterer strukturmodifizierter Gibberelline, die u. a. auch für den Einsatz in der Affinitätschromatographie geeignet sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Natürlich vorkommende Diterpenoide mit ent-Gibberellan-Grundgerüst besitzen als Phytohormone multipler Wirkung (Gibberelline) große biologische Bedeutung. Es ist bekannt, daß eine Strukturmodifikation solcher Gibberelline zu Verbindungen mit veränderter biologischer Aktivität führt. Beispielsweise zeigen Desoxygibberellin C, Pseudogibberellin A₁ sowie bestimmte fluoridierte Vertreter gibberellinantagonistische Eigenschaften.

11. JUN 1982*01571

Zahlreiche weitere strukturmodifizierte Gibberelline wurden auf partial- bzw. totalsynthetischem Wege dargestellt und auf ihre biologische Aktivität geprüft. So wurden z. B., ausgehend von Gibberellin C bzw. dem entsprechenden Methyl-ester, durch Kondensation mit primären Aminen zu Azomethinen und nachfolgende NaBH_4 -Reduktion Gibberelline mit sekundärer 16-Amino-Gruppierung synthetisiert (G. ADAM und Ph. D. HUNG, DDR-Patentschrift 113 220, C 07 d 5/06). Außerdem wurden, in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, aus 3-Dehydrogibberellin A₁ bzw. dessen Methylester durch Umsetzung mit primären und sekundären Aminen entweder 3,4-Secoamide (G. ADAM und T. v. SUNG, DDR-Patentschrift 125 659, C 07 D 307/93) oder die instabilen 3-Azomethine erhalten, die durch NaBH_4 -Reduktion in die entsprechenden 3 α -Amine überführt wurden (T. v. SUNG, Dissertation 1976, Institut für Biochemie der Pflanzen, Halle, AdW der DDR).

Es ist jedoch bisher noch kein Verfahren zur Herstellung von Gibberellin-Derivaten mit einer Aminofunktion in 1-Position bekannt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, Gibberellin-Derivate, die infolge einer Strukturmodifikation eine veränderte Gibberellin-wirksamkeit besitzen, sowohl für die praktische Anwendung im Bereich pflanzlicher Wachstums- und Entwicklungsregulatoren als auch für die Forschung bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Gibberellin-Derivate herzustellen, die in Position 1 des ent-Gibberellin-Grundgerüsts eine Aminogruppe besitzen.

Erfindungsgemäß wird ein Gibberellin-Derivat mit einer 1-Azido-Gruppierung in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem absoluten Lösungsmittel, unter Basenzusatz mit Propan-1,3-dithiol reduziert. Es ist zweckmäßig, dabei unter Inertgas, z. B. Stickstoff, zu arbeiten.

Als Ausgangsstoffe werden 1-Azido-gibberelline bzw. deren Ester eingesetzt. Sie werden auf bekannte Weise hergestellt (vgl. B. VOIGT und G. ADAM, DDR-Patentschrift 147 239, C 07 D 307/93). Geeignete 1-Azido-gibberelline sind beispielsweise solche mit 1-Azido-20-nor-19 $\rightarrow$ 10-lacton-Strukturmerkmal, u. a. 1 β -Azido-gibberellin A₁, 1 β -Azido-3-epi-gibberellin A₁, 1 α -Azido-3-epi-gibberellin A₁ oder aus Gibberellin A₇, Gibberellin A₃₀ und Gibberellin A₃₂ hergestellte 1-Azido-gibberelline bzw. die entsprechenden Ester.

Für das erfindungsgemäße Verfahren sind die verschiedensten Lösungsmittel verwendbar, beispielsweise Alkohole, Dimethylformamid, Methylenchlorid oder wäßriges Pyridin. Als Base setzt man im allgemeinen eine tertiäre Stickstoffbase ein, z. B. Triethylamin oder Pyridin. 1-Amino-gibberelline werden in guten Ausbeuten erhalten, wenn man die Umsetzung bei Raumtemperatur durchführt.

Die Isolierung der hergestellten 1-Amino-gibberelline erfolgt nach bekannten Methoden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Abfiltrieren entstandener Thiolpolymere wird das Reaktionsprodukt vorzugsweise durch Umkristallisation gereinigt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Einführung einer Aminogruppierung in das Gibberellinmolekül unter Erhalt aller für die biologische Wirkung essentiellen funktionellen Gruppen. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen infolge ihrer modifizierten Struktur eine veränderte Gibberellinwirksamkeit. Dadurch sind sie sowohl für die praktische Anwendung im Bereich pflanzlicher Wachstums- und Entwicklungsregulatoren als auch für die biochemische Forschung von Interesse. So dienen sie als Ausgangsstoffe zur Herstellung von trägerfixierten Gibberellinen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

1 β -Amino-gibberellin A₁ (4):

68 mg 1 β -Azido-gibberellin A₁ (1) werden in 1 ml Methanol unter Stickstoff-Atmosphäre mit 0,15 ml gereinigtem Triethylamin und 0,10 ml Propan-1,3-dithiol 8 Stdn. umgesetzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. und Abfiltrieren des Thiopolymeren wird der Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert: 48 mg (75 %) 4 vom Schmp. 211 - 215 °C (Zers.) und $[\alpha]_D^{25} + 18,4^\circ$ (c = 0,255; C₂H₅OH). IR (KBr): $\nu_{\max}$ 890 (>C=CH₂), 1580 (NH₂), 1765 (Carboxyl und γ -Lacton), 3300 (NH₂) und 3380 cm⁻¹ (OH). MS: m/e 363 (M⁺). NMR (200 MHz, Py-D₅): 1,63 (s, 18-H₃), 3,28 (d, J = 10 Hz, 6-H), 3,40 (d, J = 5 Hz, 3-H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 1-H), 4,30 (d, J = 10 Hz, 5-H), 5,00 und 5,60 (δ) ppm (17-H₂).

Beispiel 2:

1 β -Amino-gibberellin A₁-methylester (5):

Analog Beispiel 1 aus 1 β -Azido-gibberellin A₁-methylester (2): Amorph, $[\alpha]_D^{24} + 18,2^\circ$ (c = 0,205). IR (KBr): 900 (>C=CH₂), 1665 (NH₂), 1730 (Estercarbonyl), 1770 (γ -Lacton), 3070 (>C=CH₂ und NH₂) und 3380 cm⁻¹ (NH₂ und OH). MS: m/e 377 (M⁺). NMR (200 MHz, Ac-D₆): 1,07 (s, 18-H₃), 2,64 (d, J = 10 Hz, 6-H), 3,58 (d, J = 5 Hz, 3-H), 3,67 (COOCH₃), 4,03 (d, J = 5 Hz, 1-H), 4,84 und 5,15 (δ) ppm (17-H₂).
Ausb.: 89 %.

Beispiel 3:

1 β -Amino-3-epi-gibberellin A₁ (6):

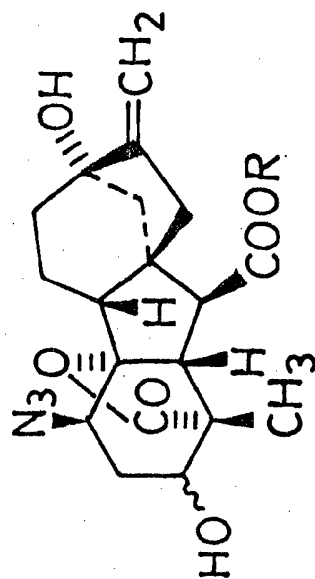
Analog Beispiel 1 aus 1 β -Azido-3-epi-gibberellin A₁ (3): Amorph, $[\alpha]_D^{24} + 8,1^\circ$ (c = 0,312). IR (KBr): 890 (>C=CH₂), 1580 (NH₂), 1635 (>C=CH₂), 1765 (Carboxyl und γ -Lacton), 3300 (NH₂) und 3400 cm⁻¹ (OH). MS: m/e 363 (M⁺). NMR (200 MHz,

- 5 - 240662 5

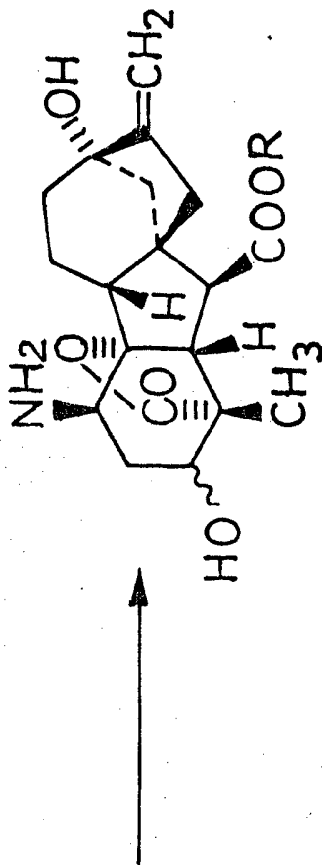
Py-D₅): 1,68 (s, 18-H₃), 3,28 (d, J = 10 Hz, 6-H), 3,55 (d, J = 5 Hz, 3-H), 3,78 (d, J = 10 Hz, 5-H), 4,43 (dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 5,5 Hz, 1-H).

Ausb.: 70%.

Formeln zu den Beispielen:



- 1: $3\beta - \text{OH}$, $\text{R} = \text{H}$
 2: $3\beta - \text{OH}$, $\text{R} = \text{CH}_3$
 3: $3\alpha - \text{OH}$, $\text{R} = \text{H}$



- 4: $3\beta - \text{OH}$, $\text{R} = \text{H}$
 5: $3\beta - \text{OH}$, $\text{R} = \text{CH}_3$
 6: $3\beta - \text{OH}$, $\text{R} = \text{H}$

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-gibberellinen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gibberellin-Derivat mit einer 1-Azido-Gruppierung in einem organischen Lösungsmittel unter Basenzusatz mit 1,3-Propandithiol reduziert.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung unter Inertgas durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem absoluten organischen Lösungsmittel durchführt.
4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart einer tertiären Stickstoffbase durchführt.
5. Verfahren nach Punkt 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel absolutes Methanol und als Base Triethylamin verwendet.
6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsstoffe Gibberellin-Derivate mit 1-Azido-20-nor-19→10-lacton-Strukturmerkmal eingesetzt werden.