

Synthese und Antitumorwirkung von Iso-Piritrexim, einem lipophilen Folatantagonisten

Reinhard Troschütz*, Mario Zink und Thomas Dennstedt

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstraße 19, D-91052 Erlangen (FRG)

Eingegangen am 22. Dezember 1994

Herrn Prof. Dr. H.J. Roth (Tübingen) mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

Synthesis and Antitumor Activity of Iso-Piritrexim, a Lipophilic Folate Antagonist

Es werden zwei Synthesewege von Iso-Piritrexim (**12**) beschrieben. A) Die Aminomethylierung des Ketons **2** ergibt die Mannich-Basen **4-HCl** und **5-HCl**, von denen **4**, nach sc-Abtrennung, mit in situ erzeugtem 3,3-Diaminoacrylnitril (**9**) zum 2-Aminonicotinsäurenitril **11** cyclisiert. Der Ringschluß von **11** mit Guanidin führt zum Iso-PTX (**12**). B) Durch Reduktion und Oxidation des β -Ketoesters **15** gelangt man zu einem β -Ketoaldehyd **17**, der mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (**18**) zu Iso-PTX (**12**) cyclokondensiert. Iso-PTX (**12**) zeigte im Antitumortest des NCI eine mittlere Aktivität gegenüber einigen Leukämie- und Lungenkrebszelllinien.

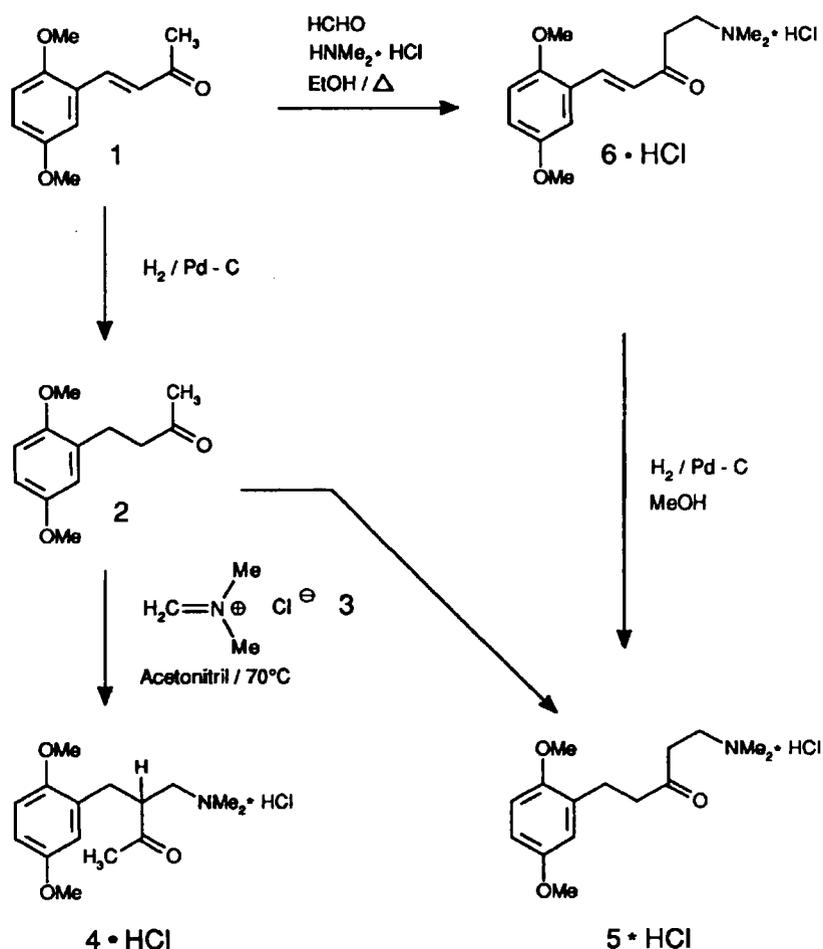
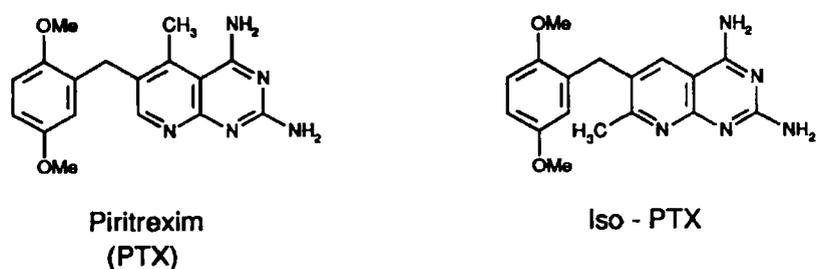
Two strategies towards the synthesis of Iso-Piritrexim (**12**) are described. A) The Mannich-reaction of ketone **2** yields the bases **4-HCl** and **5-HCl**. By means of LC base **4** is separated and treated with in situ generated 3,3-diaminoacrylonitrile (**9**) to yield the 2-aminonicotinonitrile **11**. The cyclocondensation of **11** with guanidine provides Iso-PTX (**12**). B) Reduction and oxidation of the β -ketoester **15** leads to the β -ketoaldehyde **17**, which is cyclocondensed with 2,4,6-triaminopyrimidine (**18**) to yield Iso-PTX (**12**). In the NCI-tumor-test Iso-PTX (**12**) shows a moderate activity against some leukemia and lung cancer cell lines.

Piritrexim (PTX)¹⁾, ein Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin-Derivat befindet sich zur Zeit in Phase II der klinischen Prüfung als lipoid-lösliches Analogon des Methotrexats. Im Gegensatz zu Methotrexat benötigt Piritrexim kein aktives Transportsystem, um in die Krebszelle einzudringen. Kürzlich wurde Piritrexim auch zur Behandlung von Infektionen mit *Pneumocystis carinii*²⁾ und *Toxoplasma gondii*³⁾ bei AIDS-Patienten eingesetzt.

Im Zuge unserer Synthesen von Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diaminen⁴⁾ und rigidisierten Folatantagonisten interessierten uns einige bisher unbekannte Strukturisomere des Piritrexims⁵⁾. Nachfolgend wird über zwei Synthesewege zum Iso-Piritrexim (**12**) berichtet, bei dem, formal gesehen, die C-5-Methylgruppe in die Position 7 des Pyrido[2,3-d]pyrimidins verschoben ist. Die direkte Synthese von Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diaminen kann entweder durch Pyridinringschluß am 2,4,6-Triaminopyrimidin (**18**)⁶⁾ oder durch Pyrimidinringschluß⁷⁾ an 2-Amino- bzw. 2-Halonicotinonitrilen⁸⁾ mit Guanidin erreicht werden. Es wurde zunächst der Nicotinonitrilweg gewählt, da im Arbeitskreis ein einfacher Zugang zu 2-Aminonicotinonitrilen aus 1,3-Biselektrophilen und 3,3-Diaminoacrylsäurenitril gefunden worden war⁹⁾. Im vorliegenden Fall wurde ein C₃-Baustein benötigt, der eine 2,5-Dimethoxybenzyl- und Methylgruppe an der richtigen Position aufweist und regioselektiv mit 3,3-Diaminoacrylsäurenitril (**9**) reagieren würde. Aufgrund unserer guten Erfahrungen mit Keton-Mannich-Basen als C₃-Bausteinen, wurde die Mannich-Base **4** als geeignete Vorstufe für das 1,3-Biselektrophil 2,5-Dimethoxybenzylmethylvinylketon (**7**) ausgewählt. Die benötigte Mannich-Base **4** leitet sich vom 2,5-Dimethoxybenzylacetone (**2**) ab und ist bisher noch nicht beschrieben worden. 2,5-Dimethoxybenzylacetone (**2**)^{5a)8)} wurde aus dem Enon **1** durch katalytische Hydrierung gewonnen. Eine teilweise Weiterhydrierung zum gesättigten Alkohol, wie von Lit.⁸⁾ beschrieben, konnte ebenfalls festgestellt werden. Das Keton **2** wurde per MPLC an Kieselgel vom Alkohol abgetrennt und mit N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid

(**3**) in Acetonitril bei 70°C zur Reaktion gebracht. Die Aminomethylierung erfolgte nicht regioselektiv an der Methylengruppe von **2**, sondern auch an der Methylgruppe. Eine vergleichbare Bildung eines Gemisches von Mannich-Basen wurde auch von *Jacquier und Boyer*¹⁰⁾ beobachtet, die Benzylacetone mit Formaldehyd und Dimethylamin-Hydrochlorid umgesetzt hatten. Das Gemisch der Mannich-Basen-Hydrochloride **4-HCl** (ca. 60%) und **5-HCl** (ca. 40%) konnte sc an Kieselgel aufgetrennt werden; man erhielt die Mannich-Basen **4** und **5**. Eine alternative Herstellung von **5-HCl** gelang auch auf folgendem Wege: Umsetzung des Benzylacetone-Derivates **1** mit Paraformaldehyd und Dimethylamin-HCl in siedendem Ethanol zu **6-HCl**. Die anschließende katalytische Hydrierung der Doppelbindung von **6-HCl** ergab **5-HCl** in guten Ausbeuten.

Die Alkanon-Mannich-Base **4** wurde mit Cyanacetimid-säureethylester-Hydrochlorid (**8-HCl**) und Ammoniumacetat in siedendem Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Bei dieser "Eintopfreaktion" entsteht durch Ammonolyse des Imid-säureester-HCl **8-HCl** in situ 3,3-Diaminoacrylsäurenitril (**9**), das sich an das aus der Mannich-Base gebildete Vinylketone **7** addiert. **7** und **9** kondensieren zum Dihydropyridin **10**, das durch Luftsauerstoff zum Nicotinonitril **11** dehydriert wird. **11** liefert mit Guanidin in siedendem n-Butanol (16 h) unter Anellierung des 2,4-Diaminopyrimidinrings Iso-PTX (**12**). Charakteristisch für die Struktur von **12** ist u.a. das MS mit dem Molpeak bei m/z = 325 und im ¹H-NMR die mit D₂O austauschbaren Signale der NH₂-Gruppen im Tieffeldbereich sowie das Singulett von H-5 bei $\delta = 8.3$ ppm. Analog wurde auch die Mannichbase **5** als Hydrochlorid mit dem Imidester-HCl **8-HCl** und Ammoniumacetat zum 2-Aminonicotinonitril **13** umgesetzt. Dieses ließ sich ebenfalls mit Guanidin in siedendem n-Butanol zum Pyrido[2,3-d]pyrimidin **14** cyclisieren, das in Position 7 einen 2,5-Dimethoxyphenylethyl-Rest aufweist und im



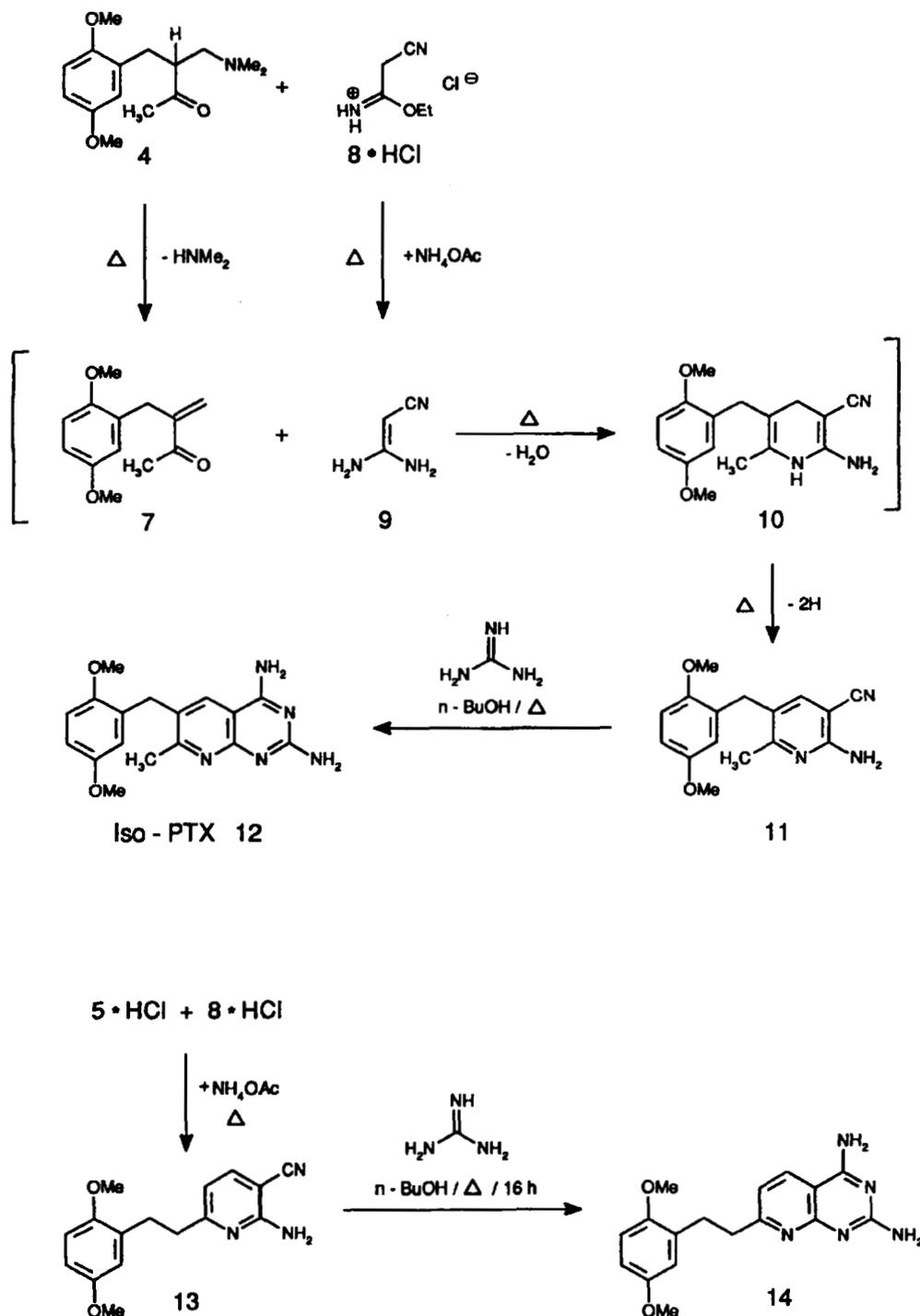
Schema 1

weitesten Sinne auch als ein PTX-Analogon aufgefaßt werden kann.

Beim zweiten Syntheseweg wurde als alternativer C_3 -Baustein zur Mannich-Base **4** der β -Ketoaldehyd **17A** ausgewählt, der durch Pyridinringschluß mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (**18**) reagieren sollte. Von β -Ketoaldehyden bzw. ihren tautomeren Hydroxymethylenketonen ist bekannt, daß sie mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (**18**) cyclokondensieren, wobei das Aldehydkohlenstoffatom zum C-5 des entstehenden Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamins wird^(6a).

Zur Herstellung des β -Ketoaldehyds **17A** wurde von dem aus der Piritrexim-Synthese bekannten 2-(2,5-Dimethoxybenzyl)-acessigsäureethylester (**15**)^{1a)} ausgegangen, der mit LiAlH_4 in siedendem Ether zum Diol **16** reduziert wurde. Durch nachfolgende Swern-Oxidation⁽¹¹⁾ erhielt man den β -Ketoaldehyd **17A**, der in der Enolform **17E** vorliegt, wie $^1\text{H-NMR}$ -Messungen in CDCl_3 und $\text{D}_6\text{-DMSO}$ zeigten.

Mit diesem Reduktionsschritt (**15** nach **17E**) gelang es, die Regioselektivität des C_3 -Bausteins **15** umzupolen. Nach

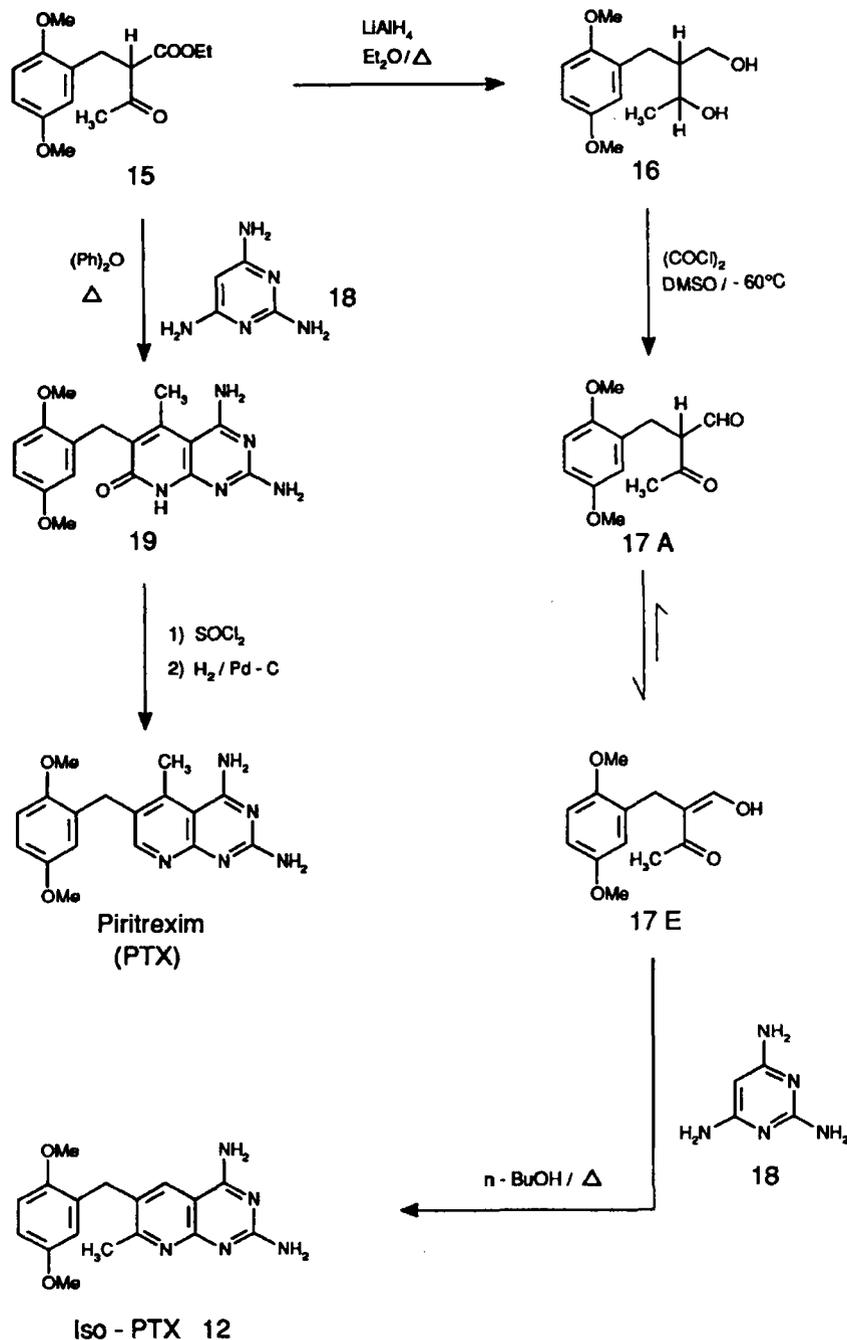


Schema 2

Lit.^{1a)} cyclocondensiert der β -Ketoester 15 mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (18) in siedendem Diphenylether zu einem 5-Methyl-7-oxo-pyrido[2,3-d]pyrimidin-Derivat 19, das in Piritrexim (PTX) umgewandelt wird. Setzt man das aus 15 hergestellte Hydroxymethylenketon 17E mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (18) in siedendem n-Butanol um, so bildet sich mit 35% Ausbeute Iso-Piritrexim (12), ein 7-Methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin.

Antitumor-Screening: Iso-PITX (12) und Verbindung 14 wurden einem neuen "in vitro-Antitumor-Screening¹²⁾" des

National Cancer Institutes, Bethesda, Maryland, USA unterzogen. Hierbei wird gegen 60 verschiedene humanpathogene Tumorzellreihen (Lungen-, Darm-, Nieren-, Gebärmutter-, Gehirn-, Blut- und Hautkrebs) getestet. Verbindung 14 erwies sich als wirkungslos. Iso-PITX (12) zeigte gegenüber den Leukämiezelllinien CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562 und SR, den Lungenkrebslinien A 549/ATCC und NCI-H460, DMS 114, DMS 273, den Darmkrebslinien HCC-116 und HT-29, der ZNS-Krebslinie SF-295, der Hautkrebslinie LOX IM VI und der Nieren-



Schema 3

krebslinie 786-O Aktivitäten, die aber nicht ausreichen, um in den nachfolgenden "in vivo-Test" zu gelangen.

Dem National Cancer Institute, Bethesda, Maryland / USA danken wir für die Durchführung des Antitumor-Screenings.

Experimenteller Teil

Kieselgel KG-60 Fa. Macherey Nagel 70–230 mesh.–Schmp.: Büchi 530 (nicht kor.)– Sdp.: Büchi GRK 50 Kugelrohrdestillationsapparat.– IR: Perkin-Elmer 1740 (FT-IR).– UV: Perkin-Elmer Lambda 5.– $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: Bruker AN 360; Bruker AC 250, Jeol FX 90 Q.– MS: Finnigan TSQ 70.– Elementaranalyse: Heraeus CHN-Rapid, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

3-Dimethylaminomethyl-4-(2,5-dimethoxyphenyl)butan-2-on (4)

1.144 g (5.5 mmol) 2 und 0.47 g (5 mmol) 3 werden in 6 ml Acetonitril 2 h zum Sieden erhitzt. Man läßt abkühlen und engt i. Vak. ein. Der erhaltene Rückstand wird so an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 7+3) getrennt, wobei die Fraktionen mit dem R_f -Wert 0.88 vereinigt und i. Vak. eingengt werden. Gelb gefärbtes Öl, das beim Stehenlassen bei 6°C zu kristallisieren beginnt.– Ausb. 0.5 g (35%).– Sdp. $160\text{--}170^\circ\text{C}$ (1 Torr).– $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (265.4) Ber. C 67.9 H 8.74 N 5.28 Gef. C 68.0 H 8.51 N 5.14.– IR (CHCl_3): 3008 (Ar-H), 2952 ($-\text{CH}_2-$), 2836 ($-\text{OCH}_3$), 2778 ($-\text{N-CH}_3$), 1709 (CO), 1592, 1500 cm^{-1} (Aromat).– UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 291(3.53), 222 (3.86), 204 (4.22); Säureshift 291 (3.58), 212 nm (4.76).– $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.04 (s, 3 H, 1-H), 2.20 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27 (dd, 1 H, 4-H, $J = 12.2$ Hz, 5.0 Hz), 2.69 (d, 2 H, 5-H, $J = 7.0$ Hz), 2.70 (dd, 1 H, 4-H, $J = 12.2$ Hz, 9.7 Hz), 2.97–3.10 (m, 1 H, 3-H), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 6.69 (d, 1 H, 6'-H, $J = 3.0$ Hz), 6.74 (dd, 1 H, 4'-H, $J = 8.7$ Hz, $J =$

3.0 Hz), 6.87 (d, 1 H, 3'-H, $J = 8.7$ Hz).– MS (70 eV): m/z (%) = 265 (5; M^{+}), 58 (100).

1-Dimethylamino-5-(2,5-dimethoxyphenyl)pentan-3-on-HCl (5-HCl)

1.0 g (3.8 mmol) 6-HCl werden in 100 ml Methanol gelöst, mit 100 mg Pd-C(10%) versetzt und bis zur Entfärbung der gelben Lösung (ca. 2 h) bei 2.5 bar hydriert. Nach dem Absaugen des Katalysators wird i. Vak. eingengt. Beim Stehenlassen bei 6 °C bilden sich farblose, hygroskopische Kristalle, die aus Aceton/Ether umkristallisiert werden. Ausb. 0.95 g (95%) weiße Kristalle.– Schmp. 119–120 °C (Aceton/Ether).– $C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ (301.8) Ber. C 59.7 H 8.02 N 4.64 Gef. C 59.6 H 7.70 N 4.61.– IR (CHCl₃): 3019 (Ar-H), 2961 (-CH₂-), 2837 (-OCH₃), 1718 (C=O), 1610, 1591, 1504 cm^{-1} (Aromat).– UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 289 (3.72), 225 (4.03), 204 (4.35).– ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.70 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.74 (s, 4 H, 4-H, 5-H), 2.97–3.25 (m, 4 H, 1-H, 2-H), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 6.73 (d, 1 H, 3'-H, $J = 7$ Hz), 6.74 (d, 1 H, 6'-H, $J = 2.5$ Hz), 6.86 (dd, 1 H, 4'-H, $J = 7$ Hz, 2.5 Hz).– MS (70 eV): m/z (%) = 265 (6; $M^{+} \cdot HCl$), 58 (100).

5-Dimethylamino-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-penten-3-on-HCl (6-HCl)

3.0 g (14.6 mmol) 1, 0.726 g (24.2 mmol) Paraformaldehyd, 1.188 g (14.6 mmol) Dimethylamin-HCl und 5 Tropfen HCl_{konz.} werden in 50 ml Ethanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Man versetzt den abgekühlten Ansatz mit 200 ml H₂O, schüttelt dreimal mit 50 ml Ether aus, engt die wässrige Phase i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton mit wenig Ethanol um.– Ausb. 2.7 g (70%) gelbe Kristalle.– Schmp. 170–171 °C (Aceton/Ethanol 95+5).– $C_{15}H_{21}NO_3$ (299.8) Ber. C 60.1 H 7.40 N 4.67 Gef. C 60.2 H 7.06 N 4.65.– IR (KBr): 3046, 3014 (Ar-H), 2960, 2947 (-CH₂-), 2835 (-OCH₃), 2592 (breit, R₃N⁺-H), 1680 (C=O), 1639 (C=C), 1601, 1499 (Aromat), 839 cm^{-1} (trisubst. Aromat).– UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 369 (3.95), 290 (4.23), 253 (3.95), 205 nm (4.26).– ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.76 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.18–3.40 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 7.00 (d, 1 H, 2-H, $J = 16$ Hz), 7.05 (d, 1 H, 3'-H, $J = 2.5$ Hz), 7.05 (d, 1 H, 6'-H, $J = 0.5$ Hz), 7.30 (dd, 1 H, 4'-H, $J = 2.5$ Hz, 0.5 Hz), 7.84 (d, 1 H, 1-H, $J = 16$ Hz), 10.68 (s, br, 1 H, N-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 263 (5; $M^{+} \cdot HCl$), 58 (100).

2-Amino-5-(2,5-dimethoxybenzyl)-6-methylnicotinsäurenitril (11)

0.40 g (1.5 mmol) 4 werden mit 0.225 g (1.5 mmol) Cyanacetimidssäure-ethylester-HCl (8-HCl) und 2.0 g Ammoniumacetat in 5 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird sc an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5+5) gereinigt und aus EtOH kristallisiert.– Ausb. 0.14 g (30%) hellgelbe Kristalle.– Schmp. 177–178 °C (EtOH).– $C_{16}H_{17}N_3O_2$ (283.3) Ber. C 67.8 H 6.05 N 14.8 Gef. C 67.1 H 6.05 N 15.0.– IR (KBr): 3410, 3326, 3161 (NH₂), 2934 (C-H), 2216 (CN), 1654 cm^{-1} (NH₂).– UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 330 (3.87), 249 (4.26); Säureshift 339 (3.97), 250 nm (4.22).– ¹H-NMR (360 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.27 (s, 3 H, -CH₃), 3.65 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 3.70 (s, 2 H, -CH₂-), 3.72 (s, 3 H, 2'-OCH₃), 6.52 (d, 1 H, 6-H, $J = 3$ Hz), 6.62 (s, br, 2 H, -NH₂, mit D₂O austauschbar), 6.77 (dd, 1 H, 4'-H, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 6.92 (d, 1 H, 3'-H, $J = 9$ Hz), 7.39 (s, 1 H, 4-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 283 (100; M^{+}).

6-(2,5-Dimethoxybenzyl)-7-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin(12)

Variante A: 0.05 g (2.2 mmol) Natrium werden in 10 ml n-BuOH gelöst. Man gibt 0.22 g (2.3 mmol) Guanidin-HCl zu und rührt 20 Min. Es werden 0.15 g (0.53 mmol) 11 hinzugefügt und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt bei 6 °C über Nacht stehen, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert aus Ethanol (70%).

Variante B: 0.236 g (1 mmol) 17E und 0.125 g (1 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (18) werden in 3 ml n-BuOH 10 h zum Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus H₂O / DMF umkristallisiert.– Ausb. 0.130 g (76% Var. A), 0.105 g (33% Var. B) hellbeiges amorphes Pulver.– Schmp. >310 °C.– $C_{17}H_{19}N_5O_2$ (325.4) Ber. C 62.8 H 5.89 N 21.5 Gef. C 63.3 H 6.02 N 21.9.– IR (KBr): 3328, 3153 (2-NH₂, 4-NH₂), 2997 (Ar-H), 2925 (-CH₃), 2834 (-OCH₃), 1687 (-NH₂), 1605, 1504 cm^{-1} (Aromat).– UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 342 (3.76), 273 (3.95), 225 (sh, 4.46); Säureshift 329 (sh, 3.91), 319 (3.97), 224 nm (4.53).– ¹H-NMR

(360 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.45 (s, 3H, -CH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 2H, -CH₂-), 6.51 (d, 1 H, 6'-H, $J = 3$ Hz), 6.79 (dd, 1 H, 4'-H, $J = 8.5$ Hz, 3 Hz), 6.93 (d, 1 H, 3'-H, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (s, br, 2H, 2-NH₂, mit D₂O austauschbar), 8.35 (s, 1 H, 5-H), 8.48 (s, br, 2H, 4-NH₂, mit D₂O austauschbar).– MS (70 eV): m/z (%) = 325 (100; M^{+}).

2-Amino-6-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]nicotinsäurenitril (13)

0.45 g (1.5 mmol) 5-HCl, 0.223 g (1.5 mmol) 8-HCl und 2.0 g Ammoniumacetat werden in 3 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird sc an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 5+5) gereinigt.– Ausb. 0.12 g (31%) hellgelbe Kristalle.– Schmp. 98–100 °C.– $C_{16}H_{17}N_3O_2$ (283.3) Ber. C 67.8 H 6.04 N 14.8 Gef. C 67.3 H 6.11 N 14.9.– IR (KBr): $\nu = 3427, 3331, 3151$ (-NH₂), 2211 (CN), 1650 cm^{-1} (-NH₂).– UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 322 (4.04), 276 (3.86), 247 nm (3.99).– ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.84 (s, 4H, 1'-H, 2'-H), 3.66 (s, 3H, 5''-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 2''-OCH₃), 6.51 (d, 1 H, 5-H, $J = 8$ Hz), 6.55–6.95 (m, 5H, 3''-H, 4''-H, 6''-H, -NH₂, mit D₂O austauschbar), 7.73 (d, 1 H, 4-H, $J = 8$ Hz).– MS (70 eV): m/z (%) = 283 (91; M^{+}), 151 (100).

7-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (14)

0.15 g (6.5 mmol) Natrium werden in 10 ml n-BuOH gelöst und mit 0.66 g (6.9 mmol) Guanidin-HCl 20 Min. gerührt. Nach Zugabe von 0.32 g (1.13 mmol) 13 wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehenlassen bei 6 °C über Nacht wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol (60%) umkristallisiert.– Ausb. 0.16 g (46%) hellgelbes Pulver.– Schmp. 178–180 °C (60% EtOH).– $C_{17}H_{19}N_5O_2$ (325.3) Ber. C 62.8 H 5.89 N 21.5 Gef. C 62.5 H 6.19 N 21.2.– IR (KBr): 3479, 3361, 3215 (2-NH₂, 4-NH₂), 1636 cm^{-1} (-NH₂).– UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 340 (3.97), 223 (4.57); Säureshift 314 (4.15), 221 nm (4.59).– ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.96 (s, 4H, 1'-H, 2'-H), 3.65 (s, 3H, 5''-OCH₃), 3.74 (s, 3H, 2''-OCH₃), 6.15 (s, br, 2H, 4-NH₂, mit D₂O austauschbar), 6.60–6.75 (m, 3H, 3''-H, 4''-H, 6''-H), 6.89 (d, 1 H, 6-H, $J = 8.2$ Hz), 7.35 (s, br, 2H, 2-NH₂, mit D₂O austauschbar), 8.24 (d, 1 H, 5-H, $J = 8.2$ Hz).– MS (70 eV): m/z (%) = 326 (20), 325 (100, M^{+}).

4-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-(hydroxymethyl)butan-2-ol (16)

5.0 g (0.132 mol) LiAlH₄ werden in 200 ml trockenem Ether suspendiert. Nach Beendigung der H₂-Gas-Entwicklung wird im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Es werden 5.0 g (17.9 mmol) 15, gelöst in 100 ml trockenem Ether, zugegeben. Nach weiteren 3 h wird der Ansatz im Eisbad gekühlt, vorsichtig mit 100 ml Ethanol und dann mit Wasser bis zur Beendigung der H₂-Gas-Entwicklung versetzt. Der dabei gebildete Niederschlag wird durch Zutropfen von H₂SO₄ konz. aufgelöst. Die Etherphase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die organ. Phasen werden vereinigt, gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird aus EtOH (70%) umkristallisiert. Es wird ein Diastereomerenmischung von 16 erhalten, wobei ein Diastereomer in großem Überschuß vorliegt.– Ausb. 4.2 g (98%) weiße Kristalle.– Schmp. 56–57 °C (EtOH/H₂O).– $C_{13}H_{20}O_4$ (240.3) Ber. C 65.0 H 8.39 Gef. C 64.9 H 8.22.– IR (KBr): 3273 (-OH), 2952 (-CH₂-), 2833 (-OCH₃), 1617, 1592, 1500 (Aromat), 1286 (-OH), 802 cm^{-1} (trisubst. Aromat).– UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 289 (3.53), 203 (4.23); Basenshift 289 (3.52), 226 (3.81), 203 nm (4.19).– ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.12 (d, 3H, 1-H $J = 6.5$ Hz), 1.59–1.72 (m, 1H, 3-H), 2.35 (dd, 1H, 4-H, $J = 13.5$ Hz, 9 Hz), 2.62 (dd, 1H, 4-H, $J = 13.5$ Hz, 5.5 Hz), 3.28 (m, 1H, 5-H), 3.41 (m, 1H, 5-H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.72–3.86 (m, 1 H, 2-H), 4.26 (d, 1 H, 2-OH, $J = 7.5$ Hz, mit D₂O austauschbar), 4.28 (t, 1H, 5-OH, $J = 5$ Hz, mit D₂O austauschbar), 6.67–6.87 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 6'-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 240 (84; M^{+}), 152 (100).

3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-4-hydroxybuten-2-on (17E)

Eine Lösung von 0.6 g (4.6 mmol) Oxalylchlorid in 12 ml CH₂Cl₂ wird auf -60 °C gekühlt. Es werden 0.72 ml DMSO (9.2 mmol) in 3 ml CH₂Cl₂ nach 2 Min 0.5 g (2.1 mmol) 16 in 3 ml CH₂Cl₂ zusetzen. Nach weiteren 15 min bei -60 °C wird 5 ml (2.5 mmol) Triethylamin hinzu, läßt auf RT erwärmen und versetzt mit 20 ml H₂O. Die CH₂Cl₂-Phase

wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 10 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Phasen werden vereinigt, gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. – Ausb. 0.35 g (70%) gelbes Öl. – C₁₃H₁₆O₄ (236.3) Ber. C 66.1 H 6.82 Gef. C 66.1 H 6.49. – IR (CHCl₃): 3019 (Ar-H), 2941 (-CH₂-), 2911 (-CH₃), 2837 (-OCH₃), 1626, 1641 (C=C), 1681 (C=O), 1592, 1500 (Aromat), 1280 (-OH), 1049 cm⁻¹ (-C-O-). – UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 288 (3.96), 255 (3.85), 225 (4.12), 203 (4.36); Basenshift 288 (4.38), 211 (4.71); Säurensift 286 (3.74), 255 (4.08), 226 (4.10), 203 nm (4.29). – ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.20 (s, 3H, 1-H), 3.38 (s, 2H, 5-H) 3.62 (s, 3H, 2'-OCH₃) 3.74 (s, 3H, 5'-OCH₃), 6.35 (d, 1H, 6'-H, J = 3.0 Hz), 6.66 (dd, 1H, 4'-H, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 6.80 (d, 1H, 3'-H, J = 3.0 Hz), 8.07 (s, br, 1H, 4-H). – MS (70 eV): m/z (%) = 236 (77; M⁺), 43 (100).

Literatur

- 1 a) E.M. Grivsky, S. Lee, C.W. Sigel, D.S. Duch, C.A. Nichol, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327–329. b) P.A. Sutton, V. Cody, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6219–6224.
- 2 S.F. Queener, M.S. Bartlett, M.A. Jay, M.M. Durkin, J.W. Smith, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1323–1327.
- 3 F.G. Araujo, D.R. Guptill, J.S. Remington, *J. Infect. Dis.* **1987**, *156*, 828.
- 4 a) R. Troschütz, T. Dennstedt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, *327*, 221–224. b) R. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 285–290.
- 5 a) A. Rosowsky, C.E. Mota, J.E. Wright, J.H. Freisheim, J.J. Heusner, J.J. McCormack, S.F. Queener, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3103–3112. b) A. Gangjee, J. Shi, S.F. Queener, L.R. Barrows, R.L. Kisliuk, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3437–3443.
- 6 a) R.K. Robins, G.H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *2256*–2260. b) B.S. Hurlbert, K.W. Ledig, P. Stenbuck, B.F. Valenti, G.H. Hitchings, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 703–707. c) A. Gangjee, R. Derraj, F.T. Lin, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1747–1751.
- 7 J.I. De Graw, H. Tagawa, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1461–1463.
- 8 J.A. Hill, J.C. Wisowaty, M.E. Darnofall, *J. Labelled. Radiopharm.* **1993**, *33*, 1119–1130.
- 9 a) R. Troschütz, T. Dennstedt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **(1994)**, *327*, 33–40. b) R. Troschütz, T. Dennstedt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **(1994)**, *327*, 85–89.
- 10 R. Jacquier, S. Boyer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, *21*, 442.
- 11 D. Swern, A.J. Mancuso, S.-L. Huang, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2483.
- 12 M.R. Boyd, *Principles Pract. Oncol.* **1989**, *3*, 1–12.

[Ph320]