

Fortsetzung Tab. 1

No.	R	NR ¹ R ²	Yield %	m.p. °C	Formula	Analysis		
						Calcd.	C H	N
3						Found		
g'	m-Cl	-NHC ₄ H ₉	85	110–112	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ O ₄ SCl	43.4 43.5	4.22 4.19	12.7 12.6
h'	m-Cl	Piperidine	72	107–108	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₄ SCl	45.5 45.4	4.08 4.06	12.2 12.2
i'	m-Cl	Morpholine	73	132–133	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₅ SCl	41.7 41.6	3.47 3.46	12.2 12.1
j'	m-Cl	Pyrrolidine	63	145–146	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₄ SCl	43.7 43.7	3.64 3.62	12.8 12.7

References

- 1 K. G. Upadhyaya, B. V. Badami and G. S. Puranik, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314**, 470 (1981).
- 2 W. Baker, W. D. Ollis and V. D. Poole, *J. Chem. Soc.* **1949**, 307.
- 3 B. G. Ugarkar, B. V. Badami and G. S. Puranik, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 977 (1979).
- 4 C. V. Greco, J. Tobias and C. Kier, *J. Heterocycl. Chem.* **4**, 160 (1967).
- 5 R. S. Varma and W. L. Nobles, *J. Pharm. Sci.* **57**, 1801 (1968).

[Ph 583]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 339–346 (1983)

Lactone, 2. Mitt.¹⁾

Synthese dihydroxylierter Diphenylalkylamine über Azalactone

Jochen Lehmann

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 22. März 1982

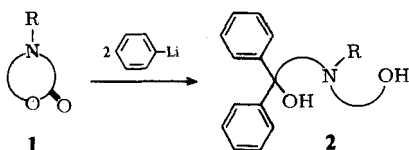
Durch Umsetzung von Aminosäuren wie Sarcosin, Prolin und N-Methylantranilsäure mit verschiedenen Oxiranen erhält man Azalactone, die mit Phenyllithium in neuartige dihydroxylierte Diphenylalkylamine überführt werden können. **11** zeigt hohe histaminolytische Aktivität.

Lactones, II: Synthesis of Dihydroxylated Diphenylalkanamines via Azalactones

Treatment of amino acids like sarcosine, proline and N-methylantranilic acid with various oxiranes yields azalactones, which can be transformed to dihydroxylated diphenylalkanamines. Compound **11** shows high histaminolytic activity.

Wie bereits beschrieben gelangt man zu dihydroxylierten Diphenylethylaminen, indem man in die α -Stellung eines Lactonringes eine Aminogruppe einführt und dann mit Phenyllithium umsetzt¹⁾.

Eine Variante dieses Verfahrens liegt vor, wenn die Aminogruppe nicht als exocyclischer Substituent auftritt, sondern Bestandteil des Lactonringes ist. So sollte es möglich sein, Azalactone der allgemeinen Struktur **1** in dihydroxylierte Diphenylalkylamine des Typs **2** zu überführen:

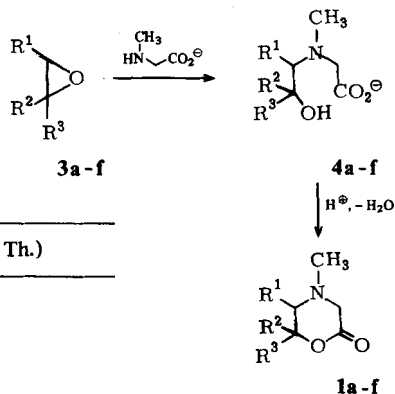


Um Kenntnisse über Verlauf und Anwendungsbreite dieser Umsetzung zu erhalten, ist zunächst die Synthese geeigneter Azalactone erforderlich.

Azalactone

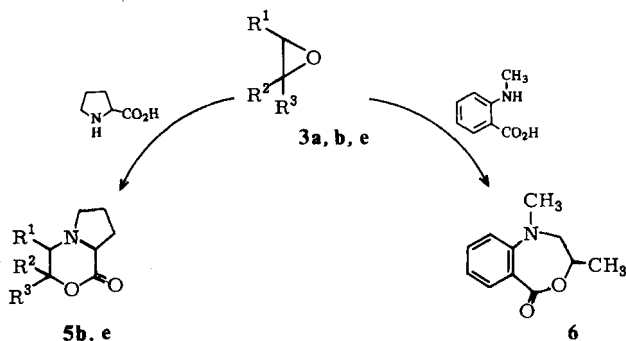
Pascal^{2,3)} stellte 4,6-Dimethylmorpholin-2-on (**1a**) sowohl durch Umsetzung von Sarcosin mit Propylenoxid wie auch durch Aminolyse von Chloressigsäure mit 2-Amino-isopropanol dar. *Jankowski und Berse*⁴⁾ erhielten eine ganze Reihe von Morpholin-2-onen auf verschiedenen Wegen, geben allerdings erstaunlich niedrige Ausbeuten von 0.08 bis 14 % an. Darüberhinaus gibt es noch weitere spezielle Synthesemethoden⁵⁻⁷⁾.

Das einfachste Verfahren zur Herstellung der Morpholine scheint uns die Umsetzung von Sarcosin mit Epoxiden zu sein. Löst man Sarcosin zusammen mit der äquivalenten Menge Natriumhydroxid in möglichst wenig Wasser und fügt die Epoxide hinzu, so bilden sich – häufig in exothermer Reaktion – die Natriumsalze von **4a-f**. Die nach Neutralisation vorliegenden Säuren können durch 2–3 fache Destillation in **1a-f** überführt werden.



	R ¹	R ²	R ³	Ausb. (% d. Th.)
1, 3, 4	a H	H	CH ₃	64
	b H	CH ₃	CH ₃	66
	c CH ₃	H	CH ₃	57
	d H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	35
	e H	-(CH ₂)-		68
f	H	H		74

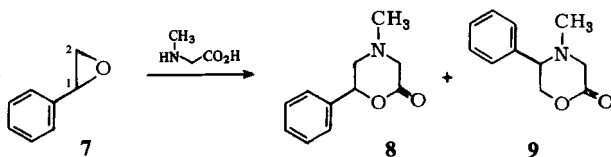
Auch Prolin und N-Methylantranilsäure können als Aminosäurekomponente eingesetzt werden. Mit den entsprechenden Epoxiden erhält man **5b,e** und **6**.



Mit N-Phenylantranilsäure konnte dagegen keine Umsetzung erzielt werden. Auch unter basischer Katalyse – Natriumhydrid, Natriumamid, Natriummethylat – in nicht wässrigen Systemen erfolgte keine Epoxidringöffnung.

Die von Jankowski und Berse⁴⁾ für Azalactone dieser Art angegebenen Eigenschaften wie Instabilität, hohe Luftfeuchtigkeits- und Luftsauerstoffempfindlichkeit, sehr geringe Ausbeuten können wir nicht bestätigen. Die Ausbeuten der hier beschriebenen Azalactone liegen zwischen 35 und 74 %. Die Substanzen lassen sich ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen handhaben, IR- und ¹H-NMR-Spektren zeigen auch nach Monaten keine Veränderungen. Lediglich **6** färbt sich bei längerem Stehen unter Lichteinfluß tiefblau.

Die Umsetzung der Aminosäuren mit den asymmetrischen Epoxiden **3a, b, d, f** dürfte weitgehend regioselektiv unter Angriff an dem niedriger substituierten C-Atom verlaufen. Lediglich im Rohprodukt von **6** ließ sich ¹H-NMR-spektroskopisch das Stellungsisomer nachweisen. Nach Destillation bzw. Umkristallisation sind die hier vorgestellten Azalactone frei von Struktur- und auch Stereoisomeren. Nicht selektiv verläuft die Umsetzung von Sarcosin mit Styroloxid. Die Spektren weisen auf ein Gemisch etwa gleicher Teile **8** und **9** hin, das durch Kristallisation nicht aufgetrennt werden konnte.



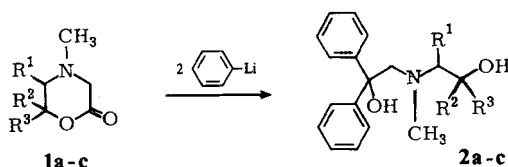
Es sei an dieser Stelle angemerkt, daß wir für die basenkatalysierte Umsetzung von **7** mit Acetessigester im Gegensatz zu früheren Ergebnissen⁸⁾ ebenfalls eine nicht selektive Oxiranringöffnung, sogar unter bevorzugtem Angriff am höher substituierten C-Atom 1 feststellen konnten.

Auf die Stereochemie der Azalactone^{5,9)} sei hier nicht näher eingegangen, da diese ja durch Ringöffnungsreaktionen ohnehin wiederum in offenkettige, konformativ bewegliche Endprodukte überführt werden sollen. Spektroskopische Daten können dem exp. Teil entnommen werden.

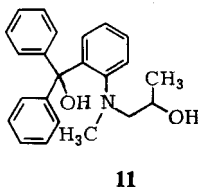
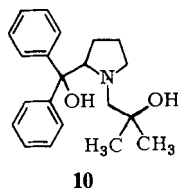
Auffällig bei den ^1H -NMR-Spektren ist, daß das AB-System der isolierten Methylengruppe zwischen Stickstoff- und Carbonylkohlenstoffatom vom Singulett (**1b**) bis hin zum weit auseinandergezogenen Doppeldublett (**1e**) unterschiedliche Erscheinungsformen annimmt. Die Kopplungskonstante liegt bei $J = 17 \text{ Hz}$.

3-Aza-1,1-diphenyl-alkan-1,5-diole

Analog den Aminolactonen¹⁾ wurden einige der Azalactone mit überschüssigem Phenyllithium in die dihydroxylierten Diphenylethylamine **2a-c** überführt. Die Ausbeuten liegen zwischen 61 und 71 %, Dehydratisierungsprodukte der Diole wurden nicht festgestellt. Analog entsteht aus **5b** das Pyrrolidin **10**, Verbindung **6** setzt sich zu **11** um. Teilweise problematisch ist die geringe Kristallisationsneigung der Produkte. Nur **2b**, **10** und **11** konnten als kristalline freie Basen erhalten werden, **2a** nur als Hydrochlorid und **2c** als Öl nach Destillation.



-
- 2a:** $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
b: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
c: $\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$
-



Pharmakologie

Bei Untersuchungen am isolierten Meerschweinchen-Duodenum – Versuchsanordnung nach Magnus – zeigten die Methiodide der Azalactone **2a-c** und **2e** keinerlei neurotrop spasmolytische, dagegen aber ausgeprägt cholinerge, d. h. darmkontrahierende Effekte.

2b wirkt diuretisch und mindert Elektroschockreaktionen. Verbindung **11** zeigt erhebliche histaminolytische Aktivität. Am isolierten Meerschweinchen-Ileum läßt sich die Aufhebung der Histamin-induzierten Kontraktionen, wie auch das Ausbleiben der Darmkontraktion durch Histamin nach einer vorangehenden Behandlung mit einer Lösung von **11** nachweisen. Wir fanden einen Aktivitätskoeffizienten von 101 bez. auf Antistin = 80.

Diese Aktivität ist insofern bemerkenswert, als Verbindung **11** mit dem aromatischen Ring als verbrückendes Element zwischen Diphenylmethylgruppierung und Aminstickstoff sich erheblich in seinen elektronischen und sterischen Eigenschaften von den bisher bekannten Antihistaminika unterscheidet.

Eine Fortführung der synthetischen und pharmakologischen Arbeit in dieser Substanzklasse erscheint uns gerechtfertigt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung dieser Arbeit durch Bereitstellung von Sachmitteln, Herrn Dr. Wolf vom Pharmakologischen Institut der Universität Bonn für seine Hilfe bei den pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler Heizbank, nicht korr.; *IR-Spektren*: Beckmann IR 8, IR 33(KBr); *¹H-NMR*: Varian EM 360 A, CFT-20, TMS als inn. Stand., in CDCl₃; *Elementaranalysen*: Dr. F. und E. Pascher, CHN-Autoanalyzer Chem. Inst. d. Univ. Bonn.

Azalactone **1a-c**, **e** und **f**

Zu einer Lösung von 6,0 g (0.15mol) Natriumhydroxid und 13.4 g (0.15mol) Sarcosin in möglichst wenig Wasser gibt man unter Rühren 0.15 mol des Epoxids. Abhängig von der Reaktivität des Epoxids erwärmt sich die Lösung nur wenig oder siedet ohne Wärmezufuhr. Man rührt 24 h bei Raumtemp. und versetzt dann mit exakt 0.15 mol HCl als halbkonzentrierte wässrige Säure. Bei den neutralen Epoxiden stellte sich dabei ein pH-Wert von 6 ein. Man entfernt das Wasser i. Wasserstrahlvak. bei 50° Badtemp. weitgehend und fraktioniert den Rückstand so lange i. Vak., bis keine Wasserabspaltung während der Destillation mehr zu beobachten ist und reines Produkt übergeht. Dies ist nach zwei-bis dreimaliger Destillation der Fall. Man erhält so die Morphinone als farblose Flüssigkeiten, die bei längerem Stehen teilweise kristallisieren.

4,6-Dimethyl-2-morpholinon (**1a**)

Aus Propenoxid 12.4 g (64 % d. Th.) vom Sdp.₁₂ 98–107°, (Lit.⁴⁾: 65 % vom Sdp.₂₀ 114–116°. IR: 1735 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.32(s,3H,N-CH₃), 3.52,2.89(dd, J=17 Hz, 2H,N-CH₂-C=O), 2.0-3.1 (überl., 2H,O-C-CH₂-N), 4.61 (m,1H,O-CH-C), 1.33(d,3H,C-CH₃).

4,6,6-Trimethyl-2-morpholinon (**1b**)

Aus Isobutenoxid 14.2 g (66 % d. Th.) vom Sdp.₁₆ 108–110°. IR: 1735 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.32(s,3H,N-CH₃), 3.14(s,2H,N-CH₂-C=O), 2.50 (s,2H,C-CH₂-N), 1.43 (s,6H,C(CH₃)₂). C₇H₁₃NO₂(143.2) Ber.C 58.7 H 9.15 N 9.8 Gef.C 58.7 H 9.17 N 9.7.

4,5,6-Trimethyl-2-morpholinon (**1c**)

Aus *trans*-Butenoxid 12.2 g (57 % d. Th.) vom Sdp.₁₇ 122–123°, (Lit.⁴⁾: 7 % d. Th., Sdp.₅ 80–85°. IR: 1735 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.32(s,3H,N-CH₃), 3.17,3.50 (dd,J=17Hz,2H,N-CH₂-C=O), 4.63(okt,J¹=3.2Hz,J²=7.0Hz,1H,CH-O), 2.79(okt,J¹=3.2Hz,J²=7.0Hz,1H,CH-N). (Die unter ⁴⁾ angegebenen ¹H-NMR-Daten stimmen mit den hier gefundenen in keiner Weise überein.)

N-Methyl-perhydro-1,4-benzoxazin-2-on (**1e**)

Aus Cylohexenoxid 17.2 g (68 % d. Th.) vom Sdp.₁₄ 153–155°, (Lit.⁴⁾: 3 % d. Th. vom Sdp.₁₇ 220–224°. IR: 1735 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.30 (s,3H,N-CH₃), 3.03, 3.78

(dd, $J = 17\text{ Hz}$, 2H , $\text{N-CH}_2\text{C=O}$), 1.7–2.5 (überl., 1H , CH-N), 4.1 (mc, 1H , CH-O), 0.9–2.5 (überl., 8H-CH_2). (Die unter⁴) angegebenen $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den hier gefundenen in keiner Weise überein.)

4-Methyl-6-N-morpholinomethyl-2-morpholinon (**1f**)

Aus N-Morpholinomethyl-oxiran 23.8 g (74 % d. Th.) vom Sdp.₁₂ 193–195°. IR: 1730 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.34(s, 3H , N-CH_3), 2.2–3.4 (überl., 10H , $\text{N-CH}_2\text{-C=O}$, $\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.6 (mc, 1H , CH-O-C=O), 3.7 (mc, 4H , $\text{CH}_2\text{-O}$). $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (214.3) Ber. C 56.1 H 8.47 N 13.1 Gef. C 55.5 H 8.52 N 13.1.

4-Methyl-6,6-diphenyl-2-morpholinon (**1d**)

Zu einer Lösung von 2.67 g (0.03 mol) Sarcosin und 1.2 g (0.03 mol) Natriumhydroxid in möglichst wenig Wasser gibt man 5.9 g (0.03 mol) 1,1-Diphenyloxiran. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich kaum und wird 24 h unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten fügt man 0.03 mol HCl als halbkonz. wäßrige Säure hinzu, dampft i. Vak. zur Trockne ein und destilliert i. Feinvak. Das bei Sdp._{0.1} 130–195° übergehende Destillat löst man in Ether, trocknet über Natriumsulfat, entfernt den Ether i. Vak., nimmt den Rückstand in wenig heißem Ether auf und stellt zur Kristallisation kalt. Man erhält 2.8 g (35 % d. Th.) **1d** in blaßgelben Kristallen vom Schmp. 114°. IR: 1725 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.33(2, 3H , N-CH_3), 3.32(s, 2H , $\text{N-CH}_2\text{-C=O}$), 3.23(s, 2H , $\text{N-CH}_2\text{-C-O}$), 7.39–(mc, 10H , aromat.). $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (267.3) Ber. C 76.4 H 6.41 N 5.24 Gef. C 76.3 H 6.44 N 5.31.

3,3-Dimethyl-perhydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-on (**5b**)

Die Darstellung erfolgt analog **1a-c** aus 22.8 g (0.2 mol) L-Prolin und 14.4 g (0.2 mol) Isobutenoxid. Der Siedepunkt des erstarrenden Rohprodukts ist Sdp.₁ = 160–170°. Aus Diisopropylether/Isopropanol 10:1 erhält man 21.7 g (64 % d. Th.) **5b** in farblosen Kristallen vom Schmp. 58°. IR: 1730 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.5–3.1 (überl., 2H , N-CH_2 im Pyrrolidinring), 1.4–2.5 (überl., 4H , $\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.1–3.5 (m, 1H , N-CH-C=O), 1.47, 1.50(2s, 6H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.71(s, 2H , N-CH_2 im Morpholinring). $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (169.2) Ber. C 63.9 H 8.94 N 8.28 Gef. C 63.9 H 8.91 N 8.17.

Perhydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazin-4-on (**5e**)

Die Darstellung erfolgt analog **1a-c** aus 11.4 g (0.1 mol) L-Prolin und 9.8 g (0.1 mol) Cyclohexenoxid. Man erhält 14.1 g (72 % d. Th.) **5e** als farblose, bei längerem Stehen erstarrende Flüssigkeit vom Sdp.₁ 160–170°. IR: 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.9–2.8 (überl., 15H , $\text{-(CH}_2)_3$, $\text{-(CH}_2)_4$, N-CH-C), 2.9–3.6 (m, 1H , N-CH-C=O), 4.1 (mc, 1H , CH-O). $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (195.3) Ber. C 67.6 H 8.78 N 7.17 Gef. C 67.3 H 8.72 N 7.20.

1,3-Dimethyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-5-on (**6**)

30.2 g (0.2 mol) N-Methylantranilsäure suspendiert man in einer Lösung von 8.8 g (0.22 mol) Natriumhydroxid in 150 ml Wasser. Man versetzt mit 11.6 g (0.2 mol) Propylenoxid. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf etwa 30° und wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die klare Lösung wird mit verd. Salzsäure auf pH 6 eingestellt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Das bei Sdp.₁₈₋₃₄ 183–214° übergehende hellgelbe Destillat löst man in Diethylether/Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel und destilliert erneut. Bei Sdp.₁₅ 160–215° geht ein rasch erstarrendes Öl über. Aus Diisopropylether erhält man 19.1 g (50 % d. Th.) **6** als farblosen Feststoff vom Schmp. 78°, der sich unter Lichteinfluß allmählich tiefblau färbt. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.88(s, 3H , N-CH_3), 1.41(d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H , C-CH_3), 4.62(mc, 1H , CH-O), 2.9–3.7 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J^{\text{AB}} = 12.4\text{ Hz}$, $J^{\text{AX}} = 3.4\text{ Hz}$, 2H , $\text{N-CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{-CH}^{\text{X}}$), 6.7–7.8 (m, 4H , aromat.). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191.2) Ber. C 69.1 H 6.85 N 7.33 Gef. C 68.9 H 6.89 N 7.38.

3-Aza-1,1-diphenyl-alkan-diole 2a-c und 10

Zu 0.03 mol Azalacton, gelöst in 50 ml trockenem Benzol, tropft man unter Rühren und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eine Lösung von 0.1 mol Phenyllithium in Benzol/Ether 70:30 (handelsübl. Lösung). Die Innentemp. soll 40° nicht überschreiten. Man rührt noch 12 h bei 50°, läßt abkühlen und versetzt zur Hydrolyse zunächst mit 50 g Eis und anschließend mit 50 ml halbkonz. Salzsäure. Gegebenenfalls fügt man danach noch so lange halbkonz. Salzsäure und Ether zu, bis ein klares Zweiphasensystem entstanden ist. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt noch einmal mit 50 ml Ether aus und extrahiert die vereinigten organischen Phasen mit 2 × 25 ml 2N-HCl. Durch die filtrierte salzsaure Lösung leitet man 2 h Luft, um sie von Spuren organischer Lösungsmittel zu befreien und bringt unter Eiskühlung mit halbkonz. Ammoniak auf pH 8-9, worauf sich das Rohprodukt sofort oder nach längerem Stehen in der Kälte in fester Form abscheidet. Man kristallisiert aus Aceton/Wasser um.

3-Aza-3,5-dimethyl-1,1-diphenyl-1,5-hexandiol (2b)

Aus **1b** 6.4 g (71 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 101°. ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.28(s,3H,N-CH₃), 1.14(s,6H,C(CH₃)₂), 3.41(s,2H,N-CH₂-CPh₂), 2.60(s,2H,N-CH₂), 3.5 (s,2H,OH), 7.2-7.7(m,10H,aromat.). C₁₉H₂₅NO₂(299.4) Ber. C 76.2 H 8.42 Gef. C 76.0 H 8.38.

2-(Diphenylhydroxymethyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-pyrrolidin (10)

Aus **5b** 6.1 g (62 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 112° (Diisopropylether). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.3-1.9(überl.,4H,C-CH₂-CH₂-C), 4.00(mc,1H,N-CH), 3.0-3.6(überl.,4H,N-CH₂), 0.84 (s,6H,C(CH₃)₂), 7.1-7.8(m,10 H,aromat.). C₂₁H₂₇NO₂(325.4) Ber. C 77.5 H 8.36 N 4.30 Gef. C 77.0 H 8.19 N 4.35.

3-Aza-3,4-dimethyl-1,1-diphenyl-1,5-hexandiol (2c)

Nach Umsetzung von **1c** mit Phenyllithium und Alkalisieren der wässrigen Phase mit Ammoniak schüttelt man die ölige Base mit 3 × 100 ml Diethylether aus, trocknet über Natriumsulfat, entfernt den Ether i. Vak. und fraktioniert den Rückstand zweimal. Man erhält 6.1 g (68 % d. Th.) **2c** als farbloses Öl vom Sdp._{0.05} 160-175°. ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.00(s,3H,N-CH₃), 0.99(d,3H,N-C-CH₃), 1.10(d,3H,O-C-CH₃), 3.41(s,2H,N-CH₂), 2.0-2.5(m,1H,N-CH), 3.72(m,1H,O-CH), 4.0(s,2H,OH), 7.1-7.7(m,10H,aromat.). C₁₉H₂₅NO₂(299.4) Ber. C 76.2 H 8.42 Gef. C 75.7 H 8.36.

3-Aza-3-methyl-1,1-diphenyl-1,5-hexandiol-Hydrochlorid (2a)

Die nach Umsetzung von **1a** mit Phenyllithium anfallende ölige Base wird abgetrennt, in 100 ml Wasser aufgenommen, mit konz. Salzsäure bis zur Lösung versetzt und zur Kristallisation des Hydrochlorids kaltgestellt. Aus Isopropanol/Ethanol erhält man 5.9 g (61 % d. Th.) **2a** in farblosen Kristallen vom Schmp. 220° (Subl.). ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.5-3.2 (überl.,7H,N-CH₃,N-CH₂), 4.3(mc,1H,CH-O), 1.02(d,3H,CH₃-C), 7.0,4.3(s,2H,OH), 7.2-7.7(m,10H,aromat.). C₁₈H₂₄ClNO₂(321.9) Ber. C 67.1 H 7.46 Cl 11.0 Gef. C 67.0 H 7.42 Cl 11.0.

2-Aza-2-(2-diphenylhydroxymethyl)-phenyl-4-pentanol (11)

Die Darstellung erfolgt analog **2b**. Aus 9.55 g (0.05 mol) **6** erhält man 4.9 g (28 % d. Th.) **11** als farblosen Feststoff vom Schmp. 144°. IR: 3430(OH), 3055, 3025, 2955, 2845(CH), 1595 cm⁻¹ (Aromat). ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.26(s,3H,N-CH₃), 1.01(d,3H,C-CH₃), 2.4-3.0(m,2H,N-CH₂), 3.6(mc,1H,CH-O), 7.24(s,10H,aromat.), 6.3-7.4(m,4H,aromat.). C₂₃H₂₅NO₂(347.4) Ber. C 79.5 H 7.25 N 4.0 Gef. C 79.4 H 7.28 N 4.0.

Literatur

- 1 1. Mitt.: J. Lehmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 241 (1982).
- 2 M. Pascal, C. R. Acad. Sci. 1957, 1514.
- 3 M. Pascal, Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 435.
- 4 K. Jankowski und C. Berse, Can. J. Chem. 46, 1939 (1968).
- 5 R. Cahill und T. A. Crabb, Tetrahedron 25, 1513 (1969).
- 6 M. Cenker, US-Pat. 3,324,123 (1967); C. A. 67, 82218 x (1967).
- 7 P. Vieles und J. Galsomias, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 2529.
- 8 R. M. Adams und C. A. VanderWerf, J. Am. Chem. Soc. 72, 4368 (1950).
- 9 J. G. Galsomias, R. Galliard und P. Vieles, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 3726.

[Ph 584]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 346–352 (1983)

Synthese von 4-Phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidinen

Mónica Söllhuber-Kretzer** und Reinhard Troschütz*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 22. März 1982

4-Phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine bzw. -2(1*H*)one lassen sich aus 2-Amino-3-benzoyl-pyridinen und Formamid oder Harnstoff darstellen. In 2-Stellung basisch substituierte Zielverbindungen sind gut aus 2-Chlor-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen und primären und sekundären Aminen zugänglich.

Synthesis of 4-Phenyl-Pyrido[2,3-d]pyrimidines

4-Phenylpyrido[2,3-d]pyrimidines and -2(1*H*)ones can be synthesized from 2-amino-3-benzoylpyridines and formamide or urea. Title compounds bearing a basic substituent at position 2 are prepared from 2-chloropyrido [2,3-*d*]pyrimidines and primary or secondary amines.

Pyrido[2,3-d]pyrimidine (5-Desazapteridine) besitzen pharmazeutisches Interesse, da sie je nach Substitutionsmuster unterschiedliche biologische Wirkungen aufweisen¹⁻⁴⁾. Im Zuge unserer Arbeiten über pteridinartige Heterocyclen wurden einfache Synthesen für Pyrido [2,3-d] pyrimidine gefunden, die im Pyridinring aromatisch substituiert sind⁵⁾. Uns interessierte jetzt die Darstellung von Vertretern, die am Pyrimidinring, speziell in Position 4, einen aromatischen Substituenten tragen. Eine 4-Phenyl-pyrimidinstruktur ist Bestandteil einiger neuerer Arzneistoffe, wie z. B. Proquazon, Fluproquazon und Ampyrimin.

**¹⁾ M. Söllhuber-Kretzer, Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, dankt dem DAAD für die Gewährung eines einjährigen Stipendiums.