

Antineoplastika, 19. Mitt. ¹⁾Darstellung von
N-[2-Chlor-4-diethylamino-(1,3,5-triazin-6-yl)]-aminosäurenPreparation of *N*-[2-Chloro-4-diethylamino-1,3,5-triazin-6-yl]-amino Acids

Alfred Kreutzberger, Peter Langner und Jörg Stratmann

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz

Eingegangen am 27. April 1990

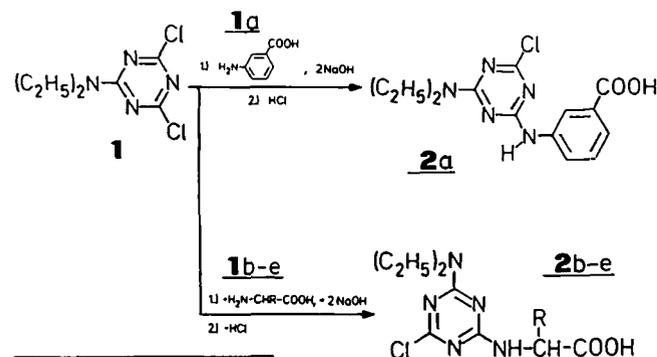
Die Umsetzung von 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (1) mit den Aminosäuren 1a-f führt zu den Aminosäurederivaten 2a-f. Diese werden spektroskopisch charakterisiert.

Im Bemühen, auf der Basis von 1,3,5-Triazin neue antineoplastische Wirkstoffe zu gewinnen und unter Berücksichtigung, daß bereits in Form von Aminosäurederivaten, namentlich dem *N*-[2,4-Dichlor-1,3,5-triazin-6-yl]-glycinylester und dem analogen Alaninderivat, gegen Tumore wirksame²⁾ Substanzen vorliegen, wurde im Rahmen unserer Untersuchungen 2,4-Dichlor-6-diethylamino-1,3,5-triazin (1) mit verschiedenen Aminosäuren umgesetzt.

sich das Natriumsalz der Aminosäure, welches im gewählten Lösungsmittel als feiner farbloser Niederschlag ausfiel. Daher wurde dem Reaktionsgemisch im Anschluß soviel Wasser zugesetzt, bis wieder eine klare Lösung entstanden war. Die Natriumsalze der *N*-Triazinylaminosäuren 2 schieden sich im Verlauf der Reaktion als farblose Niederschläge ab. Nach Trocknung wurden sie in Wasser gelöst und durch Zugabe von HCl als freie *N*-Triazinylaminosäuren gefällt.

Die spektroskopischen Daten ergaben, daß in allen Fällen die aufgrund der Molekülstrukturen zu erwartenden Signale beobachtet werden konnten^{4,5,6)}.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanurchloridbasis.



1, 2	R
b	H
c	CH ₃
d	CH(CH ₃) ₂
e	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
f	CH(CH ₃)-C ₂ H ₅

Schema 1: Synthese der *N*-Triazinylaminosäuren 2

Die Substitution eines Chloratoms kann durch HCl-katalysierte Umsetzung von Cyanurchlorid mit Anthranilsäure, die Herstellung der *N*-Triazinylaminosäureester durch Basenkatalysen in polaren aprotischen Lösungsmitteln erfolgen³⁾.

Geeignete Synthesebedingungen für die hier verfolgten Zielverbindungen ergaben sich durch den Einsatz polarer Solventien wie Dioxan oder Aceton. Die beiden Edukte wurden zunächst bei Raumtemp. in äquimolarer Menge gelöst. Durch Zugabe eines Äquivalents 2 N NaOH bildete

Experimenteller Teil

Schmelzpunktbestimmungsapparatur Büchi SMP 20 (Dr. Tottoli), unkorrigiert. - Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor des Organisch-chemischen Instituts der Universität Mainz. - Infrarotspektren: Beckmann Spektralphotometer IR-33 und IR-4220. - NMR-Spektren: Varian EM 360 A und Bruker WP-60/CW, TMS als innerer Standard; Bruker WH 90, AC 200 und AM 400; chem. Verschiebung in ppm, δ -Skala. - Massenspektren: Varian CH 7 A. - DC: Kieselgel (Fa. Merck) in verschiedenen Aktivitätsstufen.

N-[2-Chlor-4-diethylamino-(1,3,5-triazin-6-yl)]-3-aminobenzoesäure 2a

2.21 g (10 mmol) 1 und 1.37 g (10 mmol) 3-Aminobenzoesäure werden in 80 ml Aceton gelöst und mit 5 ml 2N-NaOH-Lösung versetzt. Durch Zugabe von Wasser wird wieder eine klare Lösung hergestellt und diese 2 h zum Sieden erhitzt. Nach 30 min werden weitere 5 ml 2N-NaOH zugegeben, und die Lösung wird noch 3 h in der Siedehitze gerührt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag kalt abfiltriert, in Wasser gelöst und die farblose freie Säure durch Zugabe wäßriger HCl gefällt, abgetrennt und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 2.94 g (91 %). Schmp. 209 °C (Zers.). - IR (KBr): 3290, 3200 (NH-Valenz); 3100, 3060 (arom. CH-Valenz); 2980, 2940 (Alkyl-CH-Valenz); 2650, 2430; 1690 (NH-Deformation, Triazin- und Phenyl-Gerüstschiwungung); 802 cm^{-1} (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t; 6 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 3.59 (q; 4 H, ³J = 7.0 Hz, CH₂), 7.75 - 7.95 (m; 5 H, Phenyl-H und NH, NH mit D₂O austauschbar), 10.34 (s; 1 H, COOH mit D₂O austauschbar). - MS: m/z (%) = 321 (72, M⁺), 306 (53), 292 (96), 43 (100). - C₁₄H₁₆ClN₅O₂ (321.8) Ber. C 52.3 H 5.01 N 21.8 Gef. C 52.0 H 4.79 N 21.5.

N-[2-Chlor-4-diethylamino-(1,3,5-triazin-6-yl)]-glycin (**2b**)

11.05 g (50 mmol) **1** werden zusammen mit 3.75 g (50 mmol) Glycin in 150 ml Aceton leicht erwärmt. Nach Zusatz von 50 ml 2N-NaOH bildet sich eine klare Lösung, die spontan zu sieden beginnt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Lösung auf etwa 30 % eingengt, die freie Säure durch konz. HCl gefällt und getrocknet: feine, farblose Nadeln. Ausb. 7.77 g (60 %). Schmp. 175 °C (Zers.). - IR (KBr): 3260 (NH-Valenz); 3190, 3120; 2980, 2945, 2880 (CH-Valenz); 1730 (C=O-Streckschwingung); 1625, 1588, 1552, 1500 (NH-Deformation, Triazin-Gerüstschiwingung); 805 (Triazin "out of plane"), 720 cm⁻¹ (NH-Wagging). - ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.08 (t; 6 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 3.48 (q; 4 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-CH₂), 3.85 (d; 2 H, ³J = 6.3 Hz, NH-CH₂), 7.98 (t verbreitert; 1 H, ³J = 6.5 Hz, NH, mit D₂O austauschbar). - MS: m/z (%) = 259 (70, M⁺), 244 (100), 230 (82). - C₉H₁₄ClN₅O₂ (259.7) Ber. C 41.6 H 5.43 N 27.0 Gef. C 41.4 H 5.32 N 27.1.

N-[2-Chlor-4-diethylamino-(1,3,5-triazin-6-yl)]-alanin (**2c**)

11.05 g (50 mmol) **1** und 4.45 g (50 mmol) DL-Alanin werden analog **2b** umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält ein farbloses, mikrokristallines Pulver. Ausb. 9.44 g (69 %). Schmp. 228 °C (Zers.). - IR (KBr): 3280 (NH-Valenz); 3110; 2980, 2930, 2870 (CH-Valenz); 2600, 2530; 1705 (C=O-Streckschwingung); 1605 (sh), 1598, 1555, 1495 (NH-Deformation, Triazin-Gerüstschiwingung); 802 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.08 (t; 6 H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 1.33 (d; 3 H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH), 3.44 (q; 4 H, ³J = 7 Hz, CH₂), 4.10 - 4.40 (m; 1 H, CH), 7.98 (d breit; 1 H, ³J = 6 Hz, NH mit D₂O austauschbar). - MS: m/z (%) = 273 (23, M⁺), 258 (46), 244 (48), 69 (100). - C₁₀H₁₆ClN₅O₂ (273.7) Ber. C 43.9 H 5.89 N 25.6 Gef. C 44.0 H 5.98 N 25.8.

N-[2-Chlor-4-diethylamino-(1,3,5-triazin-6-yl)]-valin (**2d**)

11.05 g (50 mmol) **1** und 5.86 g (50 mmol) L-Valin werden analog **2b** umgesetzt. Nach wenigen min trübt sich die klare Lösung, und nach 30 min in der Siedehitze ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird auf etwa 30 % eingengt, die freie Säure wird durch konz. HCl gefällt, abgetrennt und getrocknet: feine, farblose Nadeln. Ausb. 10.2 g (68 %). - Schmp. 266 °C (Zers.). - IR (KBr): 3280 (NH-Valenz); 2980, 2940, 2880 (CH-Valenz); 2580, 2540; 1780 (C=O-Streckschwingung); 1600 (sh), 1585, 1540, 1495 (NH-Deformation, Triazin-Gerüstschiwingung); 808 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.08 (t; 6 H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 1.20 (d; 6 H, ³J = 7 Hz, CH₃-CH), 1.95 - 2.60 (m; 1 H, CH₃-CH), 3.50 (q; 4 H, ³J = 7 Hz, N-CH₂), 4.43 (dd; 1 H, ³J(CH-CH) = 5 Hz, ³J(CH-CHNH) = 8 Hz, CH-NH), 7.38 (d; 1 H, ³J = 8 Hz, NH, mit D₂O austauschbar), 12.60 (s verbreitert; 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar). - MS: m/z (%) = 301 (10, M⁺), 286 (22), 272 (16), 149 (100). - C₁₂H₂₀ClN₅O₂ (301.8) Ber. C 47.8 H 6.68 N 23.2 Gef. C 47.7 H 6.66 N 23.3.

N-[2-Chlor-4-diethylamino-(1,3,5-triazin-6-yl)]-leucin (**2e**)

Bei Raumtemp. wird aus 1.31 g (10 mmol) L-Leucin in 50 ml Aceton und 5 ml 2N-NaOH das Salz gebildet. Danach werden 2.21 g (10 mmol) **1**, gelöst in 30 ml Aceton, zugegeben. Die sofort auftretende Trübung wird durch Zugabe weiterer 5 ml 2N-NaOH wieder gelöst. Nach 15 h ist die Reaktion beendet. Die freie Säure wird mit verd. HCl gefällt, abgetrennt und getrocknet: farbloses, mikrokristallines Pulver. Ausb. 2.34 g (74 %). Schmp. 238 °C (Zers.). - IR (KBr): 3280 (NH-Valenz); 3175, 3125, 3090; 2970, 2940, 2880 (CH-Valenz); 2600, 2540; 1720 (C=O-Streckschwingung); 1585, 1540 (Triazin Gerüstschiwingung); 808 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 0.85 (d; 3 H, ³J = 4.0 Hz, CH₃-CH), 0.92 (d; 3 H, ³J = 4.0 Hz, CH₃-CH), 1.08 (t; 6 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-CH₂), 1.40 - 1.80 (m; 3 H, (CH₃)₂-CH-CH₂), 3.48 (q; 4 H, ³J = 7.0 Hz, N-CH₂), 4.15 - 4.45 (m; 1 H, NH-CH), 8.03 (d; 1 H, ³J = 7.0 Hz, NH-CH, mit D₂O austauschbar), 12.48 (s sehr breit; 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar). - MS: m/z (%) = 315 (9, M⁺), 300 (29), 286 (23), 228 (100). - C₁₃H₂₂ClN₅O₂ (315.8) Ber. C 59.4 H 7.02 N 22.2 Gef. C 49.4 H 6.85 N 22.4.

N-[2-Chlor-4-diethylamino-(1,3,5-triazin-6-yl)]-isoleucin (**2f**)

Bei Raumtemp. werden 1.31 g (10 mmol) L-Isoleucin und 2.21 g (10 mmol) **1** analog **2e** zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Die isolierte freie N-Triazinylaminosäure bildet feine farblose Nadeln. Ausb. 2.05 g (65 %). Schmp. 256 °C. - IR (KBr): 3290 (NH-Valenz); 3180, 3130, 3085; 2980, 2940, 2885 (CH-Valenz); 2600, 2520; 1720 (C=O-Streckschwingung); 1615 (sh), 1595, 1550, 1498 (NH-Deformation, Triazin Gerüstschiwingung); 805 cm⁻¹ (Triazin "out of plane"). - ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 0.85 - 1.40 (m; 15 H, CH₃, C-CH₂-C und CH₃-CH), 3.70 (q; 4 H, ³J = 7 Hz, N-CH₂), 4.40 - 4.75 (m; 1 H, NH-CH), 6.02 (mc; NH, mit D₂O austauschbar). - MS: m/z (%) = 315 (5, M⁺), 300 (11), 286 (10), 86 (100). - C₁₃H₂₂ClN₅O₂ (315.8) Ber. C 49.4 H 7.02 N 22.2 Gef. C 49.2 H 7.09 N 22.0.

Literatur

18. Mitt.: A. Kreutzberger, P. Langner und J. Stratmann, Chem.-Ztg., im Druck.
- W.O. Foye und L. Chafetz, J. Am. Pharm. Assoc. 45, 461 (1956).
- D.F. Walker, Y.J.L. L'Italien, W.M. Pearlman und C.K. Banks, J. Am. Pharm. Assoc. 39, 393 (1950).
- H. Günzler und H. Böck, IR-Spektroskopie, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- The Aldrich Library of Infrared Spectra, Ed. III (C.J. Pouchert), Milwaukee 1981.
- The Aldrich Library of NMR-Spectra, 2nd Ed. (C.J. Pouchert), Vol. I, Milwaukee 1983. [KPh536]