

296. Synthese von 4-halogensubstituierten Analogen von Trimethoprim

von Ivan Kompis und Alexander Wick

Pharmazeutische Forschungsabteilung F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

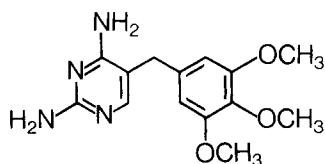
(29.IX.77)

The Synthesis of 4-Halogen-substituted Analogs of Trimethoprim

Summary

The four 2,4-diamino-5-(4-halo-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidines **20a-d** have been synthesized along known routes, *i.e.* from the corresponding aldehydes **17a-d** via the aminomethylidene-derivatives **18a-d** and **19a-d**, respectively (*Scheme 4*). All four aldehydes were prepared from a common intermediate, methyl 4-amino-3,5-dimethoxybenzoate (**3**), which was obtained from dimethyl 2,6-dimethoxyterephthalate (**2**) and hydroxylamine in a regioselective *Lossen*-type rearrangement mediated by polyphosphoric acid (*Scheme 1*). Under identical rearrangement conditions 2,6-diethoxyterephthalate (**12**) led, in addition to the amine **14**, to the benzoxazalone **15** (*Scheme 2*). Scope and mechanism of this reaction are discussed. - The antimicrobial activity of the diamino-pyrimidines **20a-d**, expressed as the inhibition of *E. coli*-dihydrofolate reductase, has been measured and compared with that of trimethoprim (**1**), an established antimicrobial agent.

1. Einleitung. - Trimethoprim (2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin; **1**) ist ein besonders wirksamer und selektiver Hemmer der bakteriellen Dihydrofolatreduktase (DHFR) [1]¹). Der Einsatz des Trimethoprim in der Therapie bakterieller Infektionen wurde nicht zuletzt möglich wegen seiner hohen Selektivität, mit



1

welcher die Aktivität der Bakterien, wesentlich weniger (um den Faktor 10^4 - 10^5) aber diejenige des Gastorganismus, beeinflusst wird. Für diese biologische Wirkung des Trimethoprim (**1**) sind nach heutiger Kenntnis zusätzlich zum 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidin-Grundgerüst [1] die räumliche Anordnung, Grösse und die

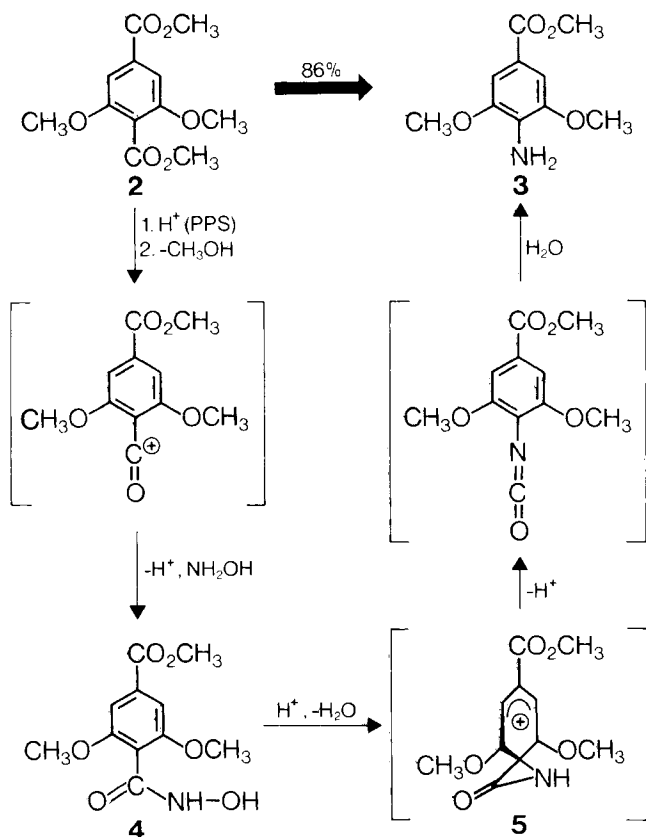
¹) Trimethoprim in Kombination mit dem Sulfonamid Sulfamethoxazol sind die Wirksubstanzen des antibakteriellen Mittels *Bactrim*[®] (co-trimoxazole).

elektronische Beschaffenheit der Substituenten am Benzolring von besonderer Bedeutung. Um den Einfluss der Halogenatome in der 4-Stellung des Benzolringes im 2,4-Diamino-5-(3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin auf die Hemmung der mikrobiellen Dihydrofolatreduktase studieren zu können, haben wir 4-halogensubstituierte Analoge des Trimethoprims synthetisiert.

2. Synthese. - Da die Synthese von 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen im allgemeinen leicht ist [2], reduzierte sich das Problem auf eine geeignete Herstellung der entsprechenden Benzaldehyde.

2.1. *Synthese der 4-Halogen-3,5-dimethoxybenzaldehyde.* Als geeignetes, gemeinsames Ausgangsmaterial für die Herstellung der Aldehyde **17a-d** erwies sich der 2,6-Dimethoxyterephthalsäure-dimethylester (**2**). Mittels einer modifizierten regio-selektiven *Lossen-Umlagerung* in Polyphosphorsäure (PPS) mit Hydroxylaminsulfat [3] wurde die sterisch stark gehinderte Estergruppe von **2** auf einfache Weise und unter relativ milden Bedingungen durch eine Aminogruppe ersetzt. Die Ausbeute an 4-Amino-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (**3**) betrug 86% (*Schema 1*).

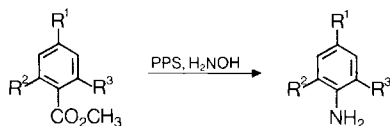
Schema 1



Der Grund für die hohe Selektivität dieser Umwandlung ist im ersten Schritt der in *Schema 1* postulierten Reaktionsfolge zu suchen, nämlich in der intermediären Bildung der isolierbaren Hydroxamsäure **4**. Die beiden flankierenden Methoxygruppen üben dabei einen kombinierten sterisch/elektronischen Einfluss auf die eingeschlossene Estergruppe aus [4]. Diese, aus der Konjugation mit dem Aromaten gedreht, dürfte wegen ihrer gegenüber der 4-Methoxycarbonylgruppe erhöhten Basizität selektiv protoniert werden; gleichermaßen begünstigend wirkt sich der Spannungs- und Mesomeriegewinn durch die Methanolabspaltung auf die Bildung des Carbenium-/Oxoniumions aus. Analoge Überlegungen gelten auch für den eigentlichen Umlagerungsschritt **4** → **3** [5] [6].

Tabelle 1 zeigt für den Einfluss *o*-ständiger Methoxygruppen auf die Umlagerungsfähigkeit der benachbarten Esterfunktion als grobes Mass die Temperatur, bei welcher der Ablauf der Reaktion noch feststellbar ist (Fällung des entstehenden CO₂ als Bariumcarbonat). Diese Temperatur ist z. B. für den *p*-Tolylester **6** mit 105° deutlich höher als für das entsprechende di-*o*-substituierte Derivat **8** mit 55°²⁾. Die gleiche Tendenz wird bei den für unsere Zwecke wichtigen Phthalsäureestern beobachtet. Wie entscheidend die elektronenliefernde Komponente der Substituenten für den Umlagerungsvorgang sind, zeigt der Versuch, Hemimellit-säure-trimethylester (= 1,2,3-Benzoltricarbonsäure-trimethylester; **11**) umzulagern, aus dem lediglich unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde.

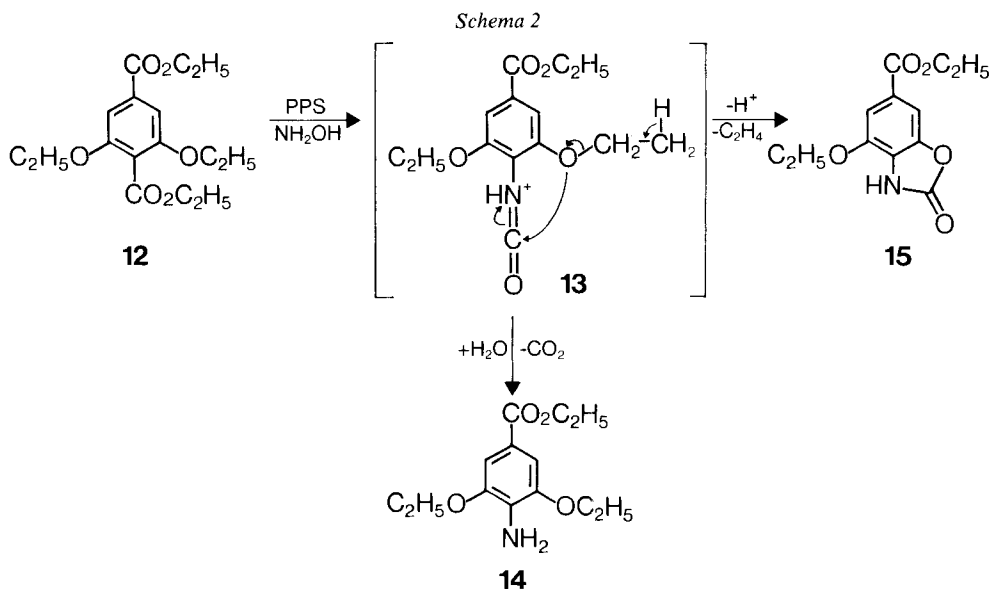
Tabelle 1. Lossen-Umlagerungen von substituierten Benzoesäureestern



Ausgangs-material	R ¹	R ²	R ³	Umlagerungs-temperatur (°)	Ausbeute (%)
2	CO ₂ CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	70	86
6	CH ₃	H	H	105	83
7	CH ₃	CH ₃ O	H	85	41
8	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	55	90
9	CO ₂ H	CH ₃ O	H	110	< 20
10	CO ₂ H	CH ₃ O	CH ₃ O	75	65
11	H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	110	0

Die Übertragung dieser modifizierten *Lossen*-Umlagerung auf 2,6-Diäthoxyterephthalsäure-diäthylester (**12**) zeigt unerwartete Abweichungen vom einheitlichen Reaktionsablauf an Verbindung **2** (*Schema 2*). Neben dem Aminoester **14** entstanden beträchtliche Mengen (bis zu 50%) Benzoxazolone **15**. Diese Reaktion kann als nukleophiler Angriff eines benachbarten Äther-Sauerstoffatoms auf das

2) Diese Resultate stehen in krassem Gegensatz zu den vor einigen Jahren veröffentlichten Beobachtungen [7], dass die Reaktion von 2,6-Dimethoxybenzoesäure unter ähnlichen Bedingungen hauptsächlich zu decarboxylierten und acylierten Produkten, bei höherer Temperatur aber zu 2,4-Dimethoxyanilin in ungenannter Ausbeute führt.

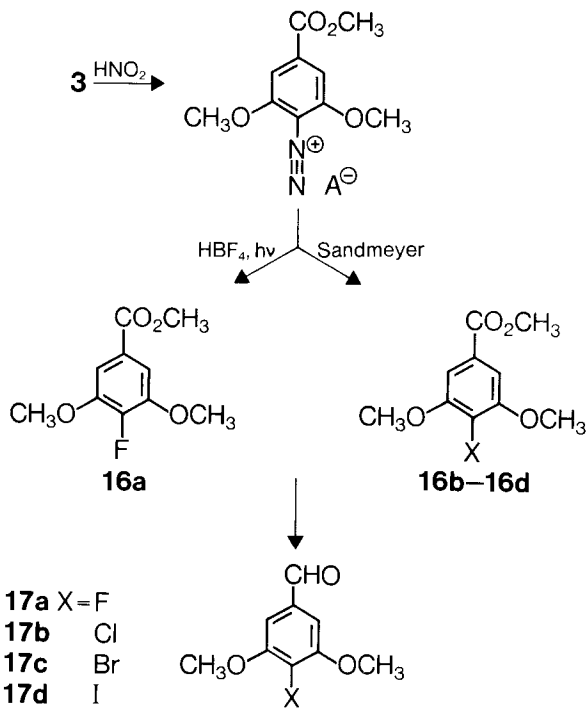


intermediär gebildete protonierte Isocyanat **13**, unter Verlust von Äthylen, formuliert werden. Diese Interpretation wird durch das folgende Experiment gestützt: Wurde das aus **14** und Phosgen in Toluol hergestellte Isocyanat in Polyphosphorsäure in seiner protonierten Form **13** auf 60° erwärmt, entstand als Hauptprodukt (ca. 80–85%) das Benzoxazolone **15**. Der Versuch, die Reaktion **13** → **15** rein thermisch durchzuführen (mehrtägiges Erwärmen in siedendem Toluol), scheiterte; es wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

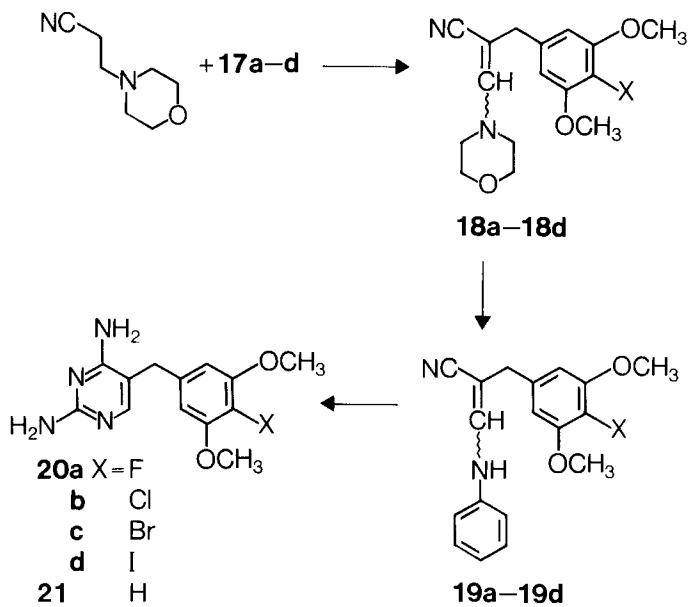
Aus dem Aminoester **3** wurden nun über eine *Sandmeyer*-Reaktion 4-Chlor- (**16b**), 4-Brom- (**16c**) und 4-Jod-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (**16d**) problemlos und in hohen Ausbeuten hergestellt (vergl. *Tab. 3*, exper. Teil). Für die Einführung des Fluoratoms an C(4) versagte die *Schiemann*-Reaktion genauso wie deren neuere Modifikation [8]. Der angestrebte 4-Fluor-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (**16a**) wurde jedoch in mässiger Ausbeute durch die Photolyse des Diazoniumtetrafluorborats erhalten [9]. Die Reduktion der 4-Halogen-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (**16a–d**) und anschliessende Oxydation mit MnO₂ lieferte die Aldehyde **17a–d**. Die Aldehyde **17a** und **17b** wurden auch direkt aus den Estern **16a** und **16b** durch Reduktion mit dem mit einem Äquivalent *N*-Methylpiperazin (oder Morpholin) umgesetzten Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid in Toluol bei –5° gewonnen [10] (*Schema 3*).

2.2. *Synthese von 2,4-Diamino-5-(4-halogen-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidinen*. Die basenkatalysierte Kondensation der Aldehyde **17a–d** mit 3-Morpholinopropionitril im polaren aprotischen Lösungsmittel lieferte das Isomerenmisch der substituierten 2-Benzyl-3-morpholino-acrylonitrile **18a–d**, deren Umsetzung mit Anilinhydrochlorid zu den substituierten 3-Anilino-2-benzylacrylonitrilen **19a–d** führte [2]. Durch die Kondensation der letzteren mit Guanidin wurden die Zielsubstanzen **20a–d** in hoher Ausbeute erhalten (*Schema 4*).

Schema 3



Schema 4



3. Resultate. - Die Werte der 50proz. Hemmung der aus *E. coli* isolierten DHFR [11] durch die synthetisierten Verbindungen **20a-d** und der aus der Literatur [12] bekannten Substanz **21** ergeben, dass das Optimum der Aktivität bei der 4-Chlor-Verbindung **20b** liegt: ihr Wert ist 3mal besser als derjenige des Trimethoprimis (**1**). Die Aktivität dieser Verbindungen, gemessen an der DHFR-Hemmung, kann mit den beschriebenen *Van-der-Waals*-Gruppenvolumina (V_w) [13] in Zusammenhang gebracht werden, wobei diesem einfachen Modell zufolge die erwünschte Substituentengrösse in der Nähe von $12,0 \text{ cm}^3/\text{mol}$ liegen dürfte (Tab. 2).

Tabelle 2. Hemmung der DHFR und V_w -Werte

	1	21	20a	20b	20c	20d
IC_{50} der DHFR aus <i>E. coli</i> [$\text{mol} \cdot 10^{-8}$]	0,9	6,0	1,9	0,3	0,9	2,4
Van-der-Waals-Gruppenvolumina (V_w) [cm^3/mol]	16,7	2,5	5,8	12,0	14,6	19,6

Wir danken Herrn Dr. R. Then für die Messung der Werte der Dihydrofolatreduktase-Hemmung und den Herren R. Rémy, W. Müller und W. Häsler für die technische Hilfe.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Smp. wurden auf einem Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. - Der Verlauf der Reaktionen wurde mittels Dünnschichtchromatographie (DC.) verfolgt, auf Kieselgel (DC.-Fertigplatten, Kieselgel D₂₅₄, Merck) mit Äther, Benzol/Methanol 9:1 oder Propanol/Chloroform/konz. Ammoniak 80:20:1. - Die Banden der IR.-Spektren (in KBr; Beckmann-Apparat IR 9) sind in cm^{-1} angegeben. - $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind mit einem Varian A-60D aufgenommen; chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm, Kopplungskonstanten J in Hz; interner Standard Tetramethylsilan (=0 ppm); s =Singulett, d =Dublett, t =Triplett, qa =Quartett, m =Multipllett. - Weitere Abkürzungen: i.V.= im Wasserstrahlpumpenvakuum, RV.= Rotationsverdampfer, RT.= Raumtemperatur.

1. *4-Amino-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (3)*. 1.1. Aus 2,6-Dimethoxyterephthalsäure-dimethylester (**2**). Eine Mischung von 19,05 g (75 mmol) **2** [14], 95 g Polyphosphorsäure und 6,8 g (41 mmol) Hydroxylaminsulfat wurde unter N_2 und gutem Rühren auf 70° erwärmt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion (ca. 30 Min.) wurde die Mischung weitere $4 \frac{1}{2}$ Std. bei 70° gerührt und nach Abkühlen in 400 ml Eiswasser gelöst, von wenig ungelöstem Material abfiltriert und unter Kühlen mit 28proz. NaOH-Lösung auf pH 4 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht und getrocknet: 14 g (88,4%) **3** vom Smp. $106-107^\circ$. Nach Umkristallisation aus Heptan: 13,63 g (86%) **3** vom Smp. $108-110^\circ$. - IR.: 3480, 3370 (NH_2), 1693, 1340 (Ester), 1615, 1601, 1515, 1231, 1161, 1070. - NMR.: 7,20 (s, 2H, H-C(2), -C(6)); 4,22 (br. s, 2H, H_2N); 3,89 (s, 9H, 3 CH_3O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (211,22) Ber. C 56,87 H 6,20 N 6,63% Gef. C 57,01 H 6,41 N 6,38%

1.2. Aus 4-(*N*-Hydroxycarbamoyl)-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (**4**). Eine Mischung von 0,51 g (2,0 mmol) **4**, 2,5 g PPS und 0,18 g (1,2 mmol) Hydroxylaminsulfat wurde wie in 1.1. umgesetzt und aufgearbeitet: 0,38 g (90%) **3**, Smp. $106-107^\circ$.

2. 4-(*N*-Hydroxycarbamoyl)-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (**4**). Eine Suspension von 11,7 g 2,6-Dimethoxyterephthalsäure-dimethylester (**2**) und 16,6 g Hydroxylaminsulfat in 50 ml Polyphosphorsäure wurde unter Rühren auf 70° erwärmt. Die CO_2 -Entwicklung setzte zwischen $65-70^\circ$ ein. Nach 90 Min. wurde das Gemisch abgekühlt und mit 200 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene, nicht umgesetzte Ausgangsmaterial wurde abgenutscht (7,5 g). Das Filtrat wurde mit NaOH-Lösung auf pH 4 gestellt und der Niederschlag abgenutscht, getrocknet (1,8 g), 4mal mit heissem Heptan digeriert, in heissem Benzol gelöst, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand nach Verreiben mit

Äther wurde abgenutscht und lieferte 0,8 g **4**, vom Smp. 175°. - IR.: 3248, 3300, 1733, 1257 (Ester), 1587, 1228 (Amid), 1587, 1494, 1460, 1130. - NMR.: 7,35 (*d*, $J=1,0$, 2 H, NHOH); 7,21 (*s*, 2H, 2 HAr); 3,90 (*s* mit Feinstruktur, 9H, 3 CH₃O).

3. *Modellversuche der Lossen-Umlagerung mit den Substraten 6-11*. Eine Suspension von 10 mmol **6-11** und 0,91 g (5,2 mmol) Hydroxylaminsulfat in 11 g PPS wurde unter N₂ und Rühren langsam (5°/Min.) erwärmt. Bei der Temp. bei welcher die CO₂-Entwicklung einsetzte, wurde die Reaktion laufengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung (s. z.B. Exper. 1 oder 4) wurden die bekannten Produkte charakterisiert. Die Reaktionstemp. und Ausbeuten sind in der *Tabelle 1* zusammengefasst.

4. *Reaktion von 2,6-Diäthoxyterephthalsäure-diäthylester (12) mit Hydroxylamin in PPS*. Eine Suspension von 15,5 g (50 mmol) **12** und 4,1 g (26 mmol) Hydroxylaminsulfat in PPS wurde langsam auf 70° erwärmt, wobei die Innentemp. nachher auf 85° stieg. Das Gemisch wurde 5 Std. bei 70° gerührt, auf 60° abgekühlt und das schwerrührbare Reaktionsgut unter Eiskühlung mit 100 ml Wasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden genutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert: 6,0 g (38%) 4-Äthoxy-2-oxo-1,3-benzoxazolin-6-carbonsäure-äthylester (**15**), vom Smp. 189-191°. - IR.: 3252, 1825, 1793, 1640, 1623, 1513, 1251, 1229, 1192. - NMR.: 1,42 (*t*, $J=7,0$, 3H); 1,47 (*t*, $J=7,0$, 3H); 4,20 (*qa*, $J=7,0$, 2H); 4,37 (*qa*, $J=7,0$, 2H); 7,47 (*d*, $J=1,5$, 1H); 7,52 (*d*, $J=1,5$, 1H); 8,80 (br. *s*, 1H).

C₁₂H₁₃NO₅ (251,24) Ber. C 57,37 H 5,22 N 5,58% Gef. C 57,24 H 5,15 N 5,28%

Nach der Abtrennung von **15** wurde das Filtrat gekühlt, mit 110 ml 28proz. NaOH-Lösung alkalisch gestellt, das Produkt abgenutscht, gewaschen und aus Heptan umkristallisiert: 7,1 g (56%) 4-Amino-3,5-diäthoxybenzoesäure-äthylester (**14**) vom Smp. 87-89°. - IR.: 3500, 3374, 1698, 1610, 1599, 1519, 1279, 1033. - NMR.: 7,16 (*s*, 2H); 4,48-3,84 (3 *qa*, je $J=7,0$, 6H); 4,14 (*s*, 2H, H₂N); 1,35 und 1,40 (2 *t*, je $J=7,0$, 9 H).

C₁₃H₁₉NO₄ (253,30) Ber. C 61,65 H 7,56 N 5,53% Gef. C 61,55 H 7,46 N 5,47%

5. *Umlagerung von 13-H⁺*. Eine Suspension von 2,8 g (10 mmol) **13-H⁺** in 20 g PPS wurde unter Rühren im N₂-Strom langsam erwärmt, wobei die CO₂-Entwicklung zwischen 70-75° einsetzte. Nachdem diese aufgehört hatte (30 Min.), wurde die rosarote Suspension unter Kühlung mit 200 ml Eiswasser zersetzt und wie in Exper. 4 aufgearbeitet: 2,3 g (90%) **15** und 0,3 g (12%) **14**.

6. *3,5-Diäthoxy-4-isocyanatobenzoessäure-äthylester (13-H⁺)*. Zu einer Lösung von 42 g (0,43 mol) Phosgen in 420 ml Toluol wurden 10,8 g (0,04 mol) Aminoester **14** in 250 ml Toluol gegeben und das Gemisch 1 Std. bei 50° erwärmt. Toluol wurde abgedampft, und der Rückstand ergab nach Umkristallisation aus Heptan 11 g (92%) **13-H⁺**, Smp. 92-93°. - IR.: 2250 (N=C=O), 1715, 1231 (Ester), 1590, 1527, 1231, 1139, 1037.

C₁₄H₁₇NO₅ (279,92) Ber. C 60,21 H 6,14 N 5,02% Gef. C 60,48 H 6,18 N 5,02%

7. *4-Chlor-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (16b)*. Eine Suspension von 4,2 g (20 mmol) **3** in 8 ml konz. Salzsäure/H₂O 1:1 wurde bei 0° mit einer Lösung von 1,52 g NaNO₂ in 9 ml Wasser diazotiert. Die Lösung des Diazoniumsalzes wurde unter Rühren bei 0° zu einer CuCl-Lösung (in üblicher Weise aus 5,5 g CuSO₄·5 H₂O hergestellt) gegeben, 1 Std. bei RT. gerührt und dann 1 Std. auf 55° erwärmt. Die entstandene Suspension wurde abgekühlt, das Produkt **16b** abgenutscht und aus Heptan umkristallisiert (*Tabelle 3*).

In analoger Weise wurden der 4-Brom- (**16c**) [15] und 4-Jod-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (**16d**) hergestellt (*Tabelle 3*).

8. *4-Fluor-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester (16a)*. Eine Suspension von 6 g (28 mmol) **3** in 430 ml 50proz. HBF₄-Lösung wurde bei 0° mit einer Lösung von 2,15 g (31 mmol) NaNO₂ in 15 ml Wasser diazotiert. Die Lösung des Diazoniumsalzes wurde mit 50proz. HBF₄-Lösung auf 1 l gestellt und unter N₂ bei -10° mit einer Niederdrucklampe (Hanau NK 6620) 3 Std. bestrahlt. Die Lösung wurde mit Benzol extrahiert, die Benzolphase sukzessive mit Wasser, 1N NaOH und wiederum mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand, aus Äthanol/Heptan umkristallisiert, ergab 2,0 g (33%) **16a** (*Tabelle 3*).

9. *4-Halogen-3,5-dimethoxybenzaldehyde (17a-d)*. 9.1. *4-Brom-3,5-dimethoxybenzaldehyd (17c)*. Eine Diisobutylaluminiumhydridlösung (101 ml, 20proz. in Hexan) wurde innert 45 Min. zu einer bei 0° gerührten Lösung von 18,5 g (67 mmol) des Bromesters **16c** in 60 ml Tetrahydrofuran getropft, wobei die Temp. nie höher als 5° stieg. 15 Min. nach Ende der Zugabe wurden bei 0° langsam 10 ml Wasser

Tabelle 3. Analytische und spektrale Daten der Ester **16a-d** und Aldehyde **17a-d**

Nr.	Smp. (°)	Summen- formel	Analyse (%)	IR. (KBr) (cm ⁻¹)	NMR. (CDCl ₃)	Aus- beute (%)
16a	84-85	C ₁₀ H ₁₁ FO ₄ 214,19	Ber. C 56,08 H 5,18 Gef. „ 56,22 „ 5,02	1715, 1620, 1519 1220, 1260, 1134	7,30 (d, J _{HF} = 10, 2H); 3,90 (s, 9H)	33
16b	118-20	C ₁₀ H ₁₁ ClO ₄ 230,65	Ber. „ 52,08 „ 4,81 Gef. „ 52,20 „ 5,00	1715, 1591 1236, 1156, 1180, 1056	7,14-7,30 (s, 2H, 2HAr); 4,00 (s, 6H, 2CH ₃ O); 3,95-3,97 (s, 3H, CH ₃ O)	74
16c	121-22	C ₁₀ H ₁₁ BrO ₄ 275,10	Ber. „ 43,66 „ 4,03 Gef. „ 43,93 „ 3,94	1718, 1589 1248, 1232, 1123, 1035		77
16d	113-14	C ₁₀ H ₁₁ IO ₄ 322,10	Ber. „ 37,29 „ 3,44 Gef. „ 37,41 „ 3,39	1714, 1582 1243, 1121, 1000	9,95 (s, 1H); 7,18 (d, J _{HF} = 12, 2H); 3,97 (s, 6H)	80
17a	97-98	C ₉ H ₉ FO ₃ 184,17	Ber. „ 58,70 „ 4,93 Gef. „ 58,92 „ 4,90	2860, 1700 1616, 1241, 1133		91
17b	165-67 118-20	C ₉ H ₉ ClO ₃ 200,62	Ber. „ 53,83 „ 4,52 Gef. „ 53,67 „ 4,42	2758, 1695, 1685 1592, 1236, 1130, 1069	9,91-9,95 (s, 1H, ArCHO); 7,10 (s, 2H, 2HAr); 3,97-4,00 (s, 6H, CH ₃ O)	85
17c	110-11	C ₉ H ₉ BrO ₃ 245,08	Ber. „ 44,11 „ 3,70 Gef. „ 44,14 „ 3,79	1699 1232, 1126, 1039		82
17d	127-28	C ₉ H ₉ IO ₃ 292,07	Ber. „ 37,01 „ 3,11 Gef. „ 36,98 „ 3,05	2740, 1689 1580, 1231, 1120, 1020	86	

Tabelle 4. Analytische und spektrale Daten der Verbindungen 18-20^{a)}

Nr.	Strmp. (°)	Summen- formel	Analyse (%)	IR. (KBr) (cm ⁻¹)	NMR. (CDCl ₃) ^{b)}	Aus- beute (%)
18b	143-44	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ 322,79	Ber. C 59,54 H 5,93 N 8,68	2186, 1631, 1597 1246, 1129, 1023	6,45-6,49 (s, 2H, 2HAr); 6,27-6,29 (s, 1H); 3,94- 3,95 (s, 6H, 2CH ₃ O); 3,90- 3,40 (m, 8H, 2(CH ₂) ₂) 3,33-3,37 (s, 2H, CH ₂ Ar)	90
			Gef. " 59,49 " 6,00 " 8,59			
18c	148-50	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₂ O ₃ 367,24	Ber. " 52,33 " 5,22 " 7,63	2190, 1631, 1594 1245, 1124, 1021	8,39-8,62 (br. s, 1H, HNAr); 7,50-6,70 (m, 6H, 5HAr, HC=C(α)); 6,48 und 6,42 (2 s, 2H, 2HAr); 3,89-3,92 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,56 und 3,42 (2 s, 2H, CH ₂ Ar)	72
			Gef. " 52,34 " 5,39 " 7,23			
18d	136-38	C ₁₆ H ₁₉ IN ₂ O ₃ 414,25	Ber. " 46,28 " 4,85 " 6,75	2184, 1623, 1582 1235, 1119, 1030	8,39-8,62 (br. s, 1H, HNAr); 7,50-6,70 (m, 6H, 5HAr, HC=C(α)); 6,48 und 6,42 (2 s, 2H, 2HAr); 3,89-3,92 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,56 und 3,42 (2 s, 2H, CH ₂ Ar)	85
			Gef. " 54,92 " 4,63 " 6,70			
19b	192-94	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 328,80	Ber. " 65,76 " 5,21 " 8,52	2206, 1652, 1606, 1596 1500, 1249, 1130, 1069	8,39-8,62 (br. s, 1H, HNAr); 7,50-6,70 (m, 6H, 5HAr, HC=C(α)); 6,48 und 6,42 (2 s, 2H, 2HAr); 3,89-3,92 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,56 und 3,42 (2 s, 2H, CH ₂ Ar)	85
			Gef. " 65,74 " 5,25 " 8,37			
19c	192-94	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ 373,25	Ber. " 57,92 " 4,59 " 7,51	2210, 1651, 1604, 1542 1247, 1127, 1047, 755, 696	8,39-8,62 (br. s, 1H, HNAr); 7,50-6,70 (m, 6H, 5HAr, HC=C(α)); 6,48 und 6,42 (2 s, 2H, 2HAr); 3,89-3,92 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,56 und 3,42 (2 s, 2H, CH ₂ Ar)	96
			Gef. " 57,80 " 4,45 " 7,23			
19d	154-55	C ₁₈ H ₁₇ IN ₂ O ₂ 420,25	Ber. " 51,44 " 4,08 " 6,67	2198, 1645, 1603, 1593 1583, 1243, 1122, 1021, 754, 695	8,39-8,62 (br. s, 1H, HNAr); 7,50-6,70 (m, 6H, 5HAr, HC=C(α)); 6,48 und 6,42 (2 s, 2H, 2HAr); 3,89-3,92 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,56 und 3,42 (2 s, 2H, CH ₂ Ar)	88
			Gef. " 51,78 " 4,12 " 6,56			
20a	217-18	C ₁₃ H ₁₅ FN ₄ O ₂ 278,29	Ber. " 56,11 " 5,43 " 20,13	3482, 3446, 3328, 1643 1619, 1599, 1568, 1519, 1241, 1134	7,69, 7,67 (d, J _{HF} =12); 6,18 und 5,76; 3,85; 3,60	82
			Gef. " 56,42 " 5,55 " 19,89			
20b	232	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ 294,75	Ber. " 52,90 " 5,11 " 19,00	3478, 3334, 3200, 1659 1615, 1604, 1570, 1247, 1135, 1067	7,60-7,62 (s, 1H, H-C(6)); 6,61-6,72 (s, 2H, 2HAr); 6,10-6,12 und 5,69- 5,75(2 s, je 2H, 2 H ₂ N); 3,83 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,62-3,64 (s, 2H, CH ₂ Ar)	80
			Gef. " 53,01 " 5,09 " 19,10			
20c	225-28	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ 339,19	Ber. " 46,03 " 4,46 " 16,52	3480, 3460, 3338, 3202 1655, 1622, 1600, 1692, 1243, 1129	7,60-7,62 (s, 1H, H-C(6)); 6,61-6,72 (s, 2H, 2HAr); 6,10-6,12 und 5,69- 5,75(2 s, je 2H, 2 H ₂ N); 3,83 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,62-3,64 (s, 2H, CH ₂ Ar)	94
			Gef. " 45,97 " 4,48 " 16,48			
20d	239-40	C ₁₃ H ₁₅ IN ₄ O ₂ 386,19	Ber. " 40,43 " 3,92 " 14,51	3490, 3420, 3338 1638, 1603, 1585, 1240, 1125, 1020	7,60-7,62 (s, 1H, H-C(6)); 6,61-6,72 (s, 2H, 2HAr); 6,10-6,12 und 5,69- 5,75(2 s, je 2H, 2 H ₂ N); 3,83 (s, 6H, 2 CH ₃ O); 3,62-3,64 (s, 2H, CH ₂ Ar)	63
			Gef. " 40,51 " 3,90 " 14,36			

^{a)} Keine Daten für Substanzen **18a** und **19a**, da diese Zwischenprodukte ohne Charakterisierung weitergezogen wurden.

^{b)} **20a-20d** in DMSO-d₆.

zugetropf. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Essigester nachgewaschen und das Filtrat im RV. eingengt. Der kristalline Rückstand, 172 g 4-Brom-3,5-dimethoxybenzylalkohol vom Smp. 98-100°, wurde in 100 ml Methylchlorid gelöst, mit 67,0 g MnO₂ versetzt und bei RT. 15 Std. gerührt. Die Suspension wurde über *Dicalite* filtriert, mit CH₂Cl₂ nachgewaschen, das Filtrat getrocknet, nochmals filtriert und der Rückstand nach Absaugen des Lösungsmittels aus Essigester/Hexan umkristallisiert: 13,5 g **17c** (Tabelle 3).

In analoger Weise wurde **17d** hergestellt (Tabelle 3).

9.2. 4-Fluor-3,5-dimethoxybenzaldehyd (**17a**). Eine ca. 70proz. Lösung NaAlH₂(OCH₂CH₂-OCH₃)₂ (25,6 g, ca. 90 mmol) in Toluol wurde bei 0° mit 10,9 ml (98 mmol) *N*-Methylpiperazin in 48 ml Toluol versetzt. Das so hergestellte Reagens wurde bei 0° bis -5° zu einer Lösung von 4,1 g (19 mmol) **16a** in 90 ml Toluol getropft. Nach 30 Min. Rühren wurde das auf -10° gekühlte Gemisch mit 20 ml Wasser zersetzt, die Salze genutscht und mit Toluol nachgewaschen. Die Toluolphase nach Waschen mit 1N HCl und Wasser wurde getrocknet und eingedampft. Rohausbeute 3,5 g, Smp. 92-95°. Umkristallisation aus Heptan ergab 3,3 g (91%) **17a** (Tabelle 4).

In analoger Weise wurde der 4-Chlorbenzaldehyd **17b** hergestellt (Tabelle 3).

10. 4-Halogen-3,5-dimethoxy- α -morpholinomethyliden-dihydrozimtsäure-nitril (**18a-d**). Eine Lösung von 25,4 g (0,1 mol) **17** und 15,4 g (0,11 mol) 3-Morpholinopropionitril in 150 ml Dimethylsulfoxid wurde auf 65° erwärmt und mit 1,6 g (20 mmol) Natriummethylat versetzt, wobei die Temp. auf 70° stieg. Nach 15 Min. wurde das Gemisch abgekühlt, 200 ml Wasser/2-Propanol 9:1 zugegeben, wobei das Reaktionsgut ausfiel. Es wurde auf 0-50° gekühlt, abgenutscht und das Produkt **18** aus Methanol umkristallisiert (Tabelle 4).

11. α -Anilinomethyliden-4-halogen-3,5-dimethoxy-dihydrozimtsäure-nitrile (**19a-d**). Ein Gemisch von 3,3 g (35 mmol) Anilin, 2,85 ml (35 mmol) konz. HCl-Lösung und 35 mmol **18** in 50 ml 2-Propanol wurde unter Rühren 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde mit 8 ml Wasser verdünnt, 15 Min. gerührt, auf ca. 10° abgekühlt und genutscht. Das Produkt **19** (Tabelle 4) wurde aus Methanol umkristallisiert.

12. 2,4-Diamino-5-(4-halogen-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidine (**20a-d**). Eine Suspension aus 34 mmol **19**, 4,8 g (50 mmol) Guanidinhydrochlorid und 4,1 g (76 mmol) Natriummethylat in 50 ml abs. Äthanol wurde 22 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurden 10 ml 25proz. Ammoniaklösung zugegeben, 15 Min. gerührt, das Produkt **20** abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und aus Methanol umkristallisiert (Tabelle 4).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. H. Hitchings & J. J. Burchall, Adv. Enzymol. 27, 417 (1965).
- [2] Patent Application (British) CB 11908/69 für *The Wellcome Foundation Ltd.*, London, England.
- [3] H. R. Snyder, C. T. Elston & D. B. Kellow, J. Amer. chem. Soc. 75, 2014 (1953).
- [4] M. S. Newman, J. Amer. chem. Soc. 63, 2431 (1941).
- [5] P. A. S. Smith, in 'Molecular Rearrangements', Vol. 1, Ed. P. de Mayo, Interscience Publishers, New York 1963, S. 457.
- [6] R. D. Bright & C. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. 61, 618 (1939).
- [7] G. P. Dhareshwar & B. D. Hosangadi, Indian J. Chemistry 11, 716 (1973).
- [8] a) M. S. Kharash, H. Pines & H. J. Levine, J. org. Chemistry 3, 347 (1938); b) K. G. Rutherford, W. Redmont & J. Rigamonti, ibid. 26, 5149 (1961).
- [9] K. L. Kirk, J. org. Chemistry 41, 2373 (1976).
- [10] R. Kanazawa & T. Tokoroyama, Synthesis 7, 526 (1976).
- [11] a) J. J. Burchall & G. H. Hitchings, Mol. Pharmacol. 1, 126 (1965); b) I. Kompis, W. Müller, E. Böhni, R. Then & M. Montavon, European J. medicin. Chemistry 1977 (in press).
- [12] B. Roth, A. Falco & G. H. Hitchings, J. medicin. pharm. Chemistry 5, 1103 (1962).
- [13] J. Bondi, J. phys. Chemistry 68, 441 (1964).
- [14] J. S. Gray, G. G. J. Martin & W. Rigby, J. chem. Soc. (C) 1967, 2580.
- [15] J. R. Cannon, R. M. Cresp, B. W. Metcalf, M. V. Sargent, G. Vinciguerra & J. A. Elix, J. chem. Soc. (C) 1977, 3499.