

**Aminoalkoholester von Hydroxyboranen, IX¹
Salicylamid-Bor-*Mannich*basen als potentielle
Antitumorwirkstoffe**

Kurze Mitteilung

René Csuk, Johannes Haas, Helmut Hönig* und Hans Weidmann

Institut für Organische Chemie,
Technische Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 11. März 1981. Angenommen 27. März 1981)

*Boron-Mannichbases of Salicylamide: Potential Anti-Tumor Agents
(Short Communication)*

A synthesis of new boron containing *Mannich* bases of salicylamide by reaction of salicylamide, formaldehyde and boron-heterocycles is reported.

(*Keywords: Anti-tumor agents; Boron-heterocycles; Mannich bases; Organo-boron compounds; Salicylamide*)

Ausgangspunkt für die Darstellung und Erprobung von borhaltigen Verbindungen als potentielle Antitumorwirkstoffe stellt die mögliche Verwendung in der Neutroneneinfangtherapie von Krebserkrankungen dar²⁻⁴; die Energie, welche bei der Reaktion $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ frei wird, genügt, um die lokalisierte Zerstörung der borhaltigen Tumorzelle zu gewährleisten. Die erfolgreiche Verwendung von Borverbindungen, insbesondere Phenylboronsäurederivaten⁵, bei derartigen Behandlungen erfordert darüber hinaus noch die selektive Aufnahme, Stabilität und den Verbleib für eine ausreichende Zeitdauer in der Tumorzelle, um andere Gewebsteile vor der Behandlung mit thermischen Neutronen von den borhaltigen Verbindungen befreien zu können⁶⁻⁸.

Als Vehikel für borhaltige Gruppierungen *in vitro* als auch *in vivo* können Boronsäurederivate von Tetracyclinen dienen⁹; als einfachste strukturanaloge Modells substanz bot sich Salicylamid an.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese neuer Bor-haltiger *Mannich*basen aus Salicylamid, Formaldehyd und Borheterocyclen.

Die zu diesen Verbindungen führenden Reaktionsbedingungen dienen einerseits als Modell für *Mannich*reaktionen an Tetracyclinen, andererseits zeigen diverse Salicylamid-*Mannich*basen selbst eine Vielzahl von biologischen Effekten¹⁰. Darüber hinaus weist das in den Borheterocyclen **2** aufscheinende Strukturelement $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_2$ große

Tabelle 1. *Physikalische Daten der Salicylamid-Mannichbasen 3*

3	R^1	R^2	Fp. (Zers.) (°C)	Ausb. (% d. Th.)
a	H	H	154—156	81,3
b	<i>p</i> -Br	H	157—160	86,6
c	<i>p</i> -Cl	H	148—151	85,0
d	<i>p</i> -CH ₃	H	142—145	75,2
e	<i>p</i> -OCH ₃	H	122—124	80,0
f	<i>m</i> -Cl	H	133—135	82,0
g	<i>m</i> -CH ₃	H	170—173	74,3
h	<i>m</i> -OCH ₃	H	132—135	80,0
i	<i>o</i> -Cl	H	134—136	50,0
j	<i>o</i> -CH ₃	H	116—118	43,3
k	<i>o</i> -OCH ₃	H	160—161	81,7
l	H	CH ₃ *	148—150	37,5
m	<i>p</i> -Cl	CH ₃ *	155—157	13,3

* (*R*, *S*), (*R*, *S*).

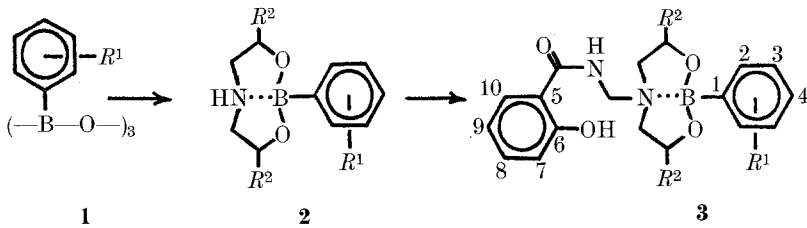


Abb. 1. Allgemeines Formelschema

sterische und elektronische Ähnlichkeit mit N-Lost-Verbindungen auf, von denen sich einige in der Chemotherapie von Krebserkrankungen bewährt haben¹¹.

Die nach gängigen Verfahren dargestellten Phenylboronsäuren **1**¹² werden in Toluol durch azeotrope Entfernung des Wassers mit den entsprechenden Dialkanolaminen zu den korrespondierenden Borheterocyclen **2** umgesetzt¹³. Diese Perhydrodioxazaborocine werden

unter Bedingungen, welche aus einer Reihe möglicher Varianten als optimal ermittelt wurden¹⁴, der *Mannich*-reaktion mit Formaldehyd und Salicylamid unterworfen¹⁵ (1). Alle dargestellten *Mannich*-basen **3** wurden durch IR, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren charakterisiert; sie sind in Wasser kaum löslich und werden auch bei längerer Einwirkung von Wasser nur zu geringem Teil zersetzt; sie zeigen gute Löslichkeit in Dimethylsulfoxid.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an einem Bruker-WH-90-Gerät; Tetramethylsilan diente als innerer Standard; das Lösungsmittel war in allen Fällen *DMSO-d₆*. Als Modell für alle anderen Synthesen möge die Darstellung des 6-[(2-Hydroxyphenyl)-carbonylamino-methyl]-2-phenyl-1,3,6,2-perhydrodioxazaborocin **3a** angeführt werden:

Perhydro-2-phenyl-1,3,6,2-dioxazaborocin 2a^{13, 16}

5 g (16 mmol) Phenylboronsäureanhydrid¹⁷ (**1a**) und 5,1 g (48,5 mmol) Diethanolamin wurden in 150 ml Toluol am Wasserabscheider 60 min unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen auf halbes Volumen und Abkühlen auf Zimmertemperatur fiel **2a** aus, wurde mit kaltem Toluol nachgewaschen und 6 h bei 110 °C getrocknet. Ausb.: 8,9 g (97% d. Th.); Fp. 208—210 °C (Toluol); ¹H-NMR (δ, in ppm): 2,7—3,2 (m, 4 H, N—CH₂); 3,7—4,0 (m, 4 H, O—CH₂); 6,9 (br. s, 1 H, NH); 7,1—7,6 (m, 5 H, Aromaten)⁹; ¹³C-NMR (δ, in ppm): 50,8 (N—CH₂); 63,0 (O—CH₂); 126,4 (C-4, *para*); 126,7 (C-3, *meta*); 132,7 (C-2, *ortho*); 143,8 (C-1, *ipso*)¹⁸.

6-[(2-Hydroxyphenyl)-carbonylamino-methyl]-1,3,6,2-perhydrodioxazaborocin (**3a**)

1,62 g (8,5 mmol) **2a**, 1,16 g (8,5 mmol) Salicylamid und 0,7 ml (9,3 mmol) 37% wäbr. Formaldehyd (ρ = 1,08) werden in 10 ml Methanol bei 5 °C gelöst und nach 24—48 h scheidet sich bei 5 °C ein weißer Niederschlag ab; dieser wird abfiltriert, mit absol. Methanol nachgewaschen und *in vacuo* getrocknet. Ausb.: 81% d. Th.; Fp. 154—156 °C (Zers.); ¹H-NMR (δ, in ppm): 2,9—3,5 (m, 4 H, N—CH₂); 3,5—4,0 (m, 4 H, O—CH₂); 4,06 (m, 2 H, N—CH₂—N); 5,3 (br. s., 1 H, OH); 5,5 (m, 1 H, NH); 6,3—6,8 (m, 9 H, Aromaten). ¹³C-NMR (δ, in ppm): 54,7 und 55,6 (N—CH₂); 56,9 und 57,8 (O—CH₂); 61,2 (N—CH₂—N); 116,4 (C-5); 118,2 (C-7 und C-9); 126,4 (2 C-3); 128,0 (C-10 und C-4); 130,9 (2 C-2); 132,9 (C-8); 143,7 (C-1); 160,8 (C-6); 166,8 (CONH).

Die erhaltenen Substanzen werden vom National Cancer Institute Liaison Office-Institut Jules Bordet, Brüssel, auf ihre antineoplastische Wirksamkeit (Leukemia P388) geprüft. Über die Ergebnisse dieses screenings, die Details dieser und weiterer Untersuchungen und NMR-spektroskopische Untersuchungen soll in größerem Zusammenhang nach Abschluß der Arbeiten berichtet werden.

Dank: Die vorliegende Untersuchung wurde vom Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 4073) unterstützt. Herzlicher Dank für wertvolle Diskussion gilt *H. K. Zimmerman jr.*

Literatur

- ¹ VIII. Mitteilung: *Stump, R. K., Zimmerman jr., H. K., Schlepplik, A. A., Gutsche, C. D.*, Liebigs Ann. Chem. **667**, 18 (1963).
- ² *Farr, L. E., Konikowski, T.*, Int. J. Appl. Radiat. Isotopes **19**, 459 (1968).
- ³ *Hawthorne, M. F., Wiersema, R. J., Takasugi, M.*, J. Med. Chem. **15**, 449 (1972).
- ⁴ *Fairchild, R. G., Tonna, E. A., Seibold, C. T., Straub, R. F.*, Radiation Res. **36**, 87 (1968).
- ⁵ *Mishima, Y., Ichihashi, M., Takanishi, T., Takasugi, M.*, Kyoto Daigaku Genshiro Jikkensho (Tech. Rep.) **1980**, Kurri-Tr. 195, S. 3—27; C. A. **93**, 40529f. (1980).
- ⁶ *Soloway, A. H.*, in: Progress in Boron Chemistry (*McCloskey, A. L., Steinberg, H.*, Hrsg.), S. 203—234. New York: Pergamon. 1964.
- ⁷ *Brownell, G. L., Soloway, A. H., Sheet, W. H.*, in: Modern Trends in Radiotherapy (*Deeley, T. J., Woods, C. A. P.*, Hrsg.), S. 132—145. London: Butterworth. 1967.
- ⁸ *Holman, B. L., Kaplan, W. D., Dewanjee, M. K., Fliegel, C. P., Davies, M. A., Skarin, A. T., Rosenthal, D. S., Chaffey, J.*, Radiology **112**, 147 (1974).
- ⁹ ¹H-NMR für **2 a** in Deuteromethanol, siehe: *Roscoe, C. W., Phillips, J. W., Gillchriest, W. C.*, J. Pharm. Sci. **66**, 1505 (1977).
- ¹⁰ *Singh, G. B., Agarwal, S. P., Dixit, B. B.*, Indian J. Pharm. **29**, 206 (1967).
- ¹¹ *Ebel, S.*, Handbuch der Arzneimittelanalytik, 1. Aufl., S. 379. Weinheim: Verlag Chemie. 1977. *Werner, W., Jungstand, W., Gutsche, W.*, Arzneim.-Forsch. **20**, 246 (1970). *Astik, R. R., Pandya, K. S., Acharya, J. N., Thaker, K. A.*, J. Inst. Chem. (Calcutta) **48**, 9 (1976); C. A. **84**, 179620m (1976).
- ¹² *Washburn, R. M., Billig, F., Bloom, M., Albright, C. F., Levens, E.*, Advances in Chem. Ser. **32**, 208 (1961).
- ¹³ *Musgrave, O. C., Park, T. O.*, Chem. Ind. (London) **1955**, 1552.
- ¹⁴ Für eine Übersicht über die *Mannichreaktion* siehe z. B.: *Tramontini, M.*, Synthesis **1973**, 703.
- ¹⁵ Für Beispiele von *Mannichreaktionen* an Salicylamid mit einfachen Aminen siehe Lit.¹⁰ und: *Singh, G. B., Agrawal, S. P.*, J. Indian Chem. Soc. **40**, 777 (1963).
- ¹⁶ *Weidmann, H., Zimmerman jr., H. K.*, Liebigs Ann. Chem. **619**, 28 (1953).
- ¹⁷ *Letsinger, R. L., Skoog, I.*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2491 (1955).
- ¹⁸ ¹³C-NMR-Daten in C₂D₂Cl₄ bei 30 °C, siehe: *Kessler, H., Zimmermann, G., Fietze, H., Möhrle, H.*, Chem. Ber. **111**, 2605 (1978).