

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Germany

## Metronidazol-Derivate mit intramolekularen Reduktionsäquivalenten

K. GÖRLITZER und S. KLANCK<sup>1</sup>

Der aus Metronidazol (**1**) durch Swern-Oxidation erhaltene Aldehyd **2** liefert in der Hantzsch-Synthese die Dihydropyridine (DHP) **3** und **4**. Mit Oxidationsmitteln wird **3** in das Imidazol **5** und das Pyridin **6** gespalten. **2** reagiert mit Acetessigsäuremethylester und sek. alicyclischen Aminen zu den Cyclohexadienaminen **7**. In gleicher Weise entsteht aus dem Imidazolcarbaldehyd **8** und Morpholin das Dienamin **9**, während bei Verwendung katalytischer Mengen Piperidin das Cyclohexanon **10** isoliert wird.

### Metronidazole derivatives with intramolecular equivalents of reduction

In the Hantzsch synthesis the aldehyde **2**, obtained from metronidazole (**1**) by Swern oxidation, yields the dihydropyridines (DHP) **3** and **4**. Compound **3** is splitted into the imidazole **5** and the pyridine **6** when treated with oxidizing agents. Reaction of **2** with methyl acetoacetate and sec. alicyclic amines affords the cyclohexadiene amines **7**. In the same manner the diene amine **9** is formed from the imidazolecarbaldehyde **8** and morpholine, while working with catalytic amounts of piperidine the cyclohexanone **10** can be isolated.

### 1. Einleitung

Metronidazol stellt ein bewährtes Chemotherapeuticum gegen Trichomonaden, Lamblien, Amöben und anaerobe Bakterien dar [1]. Metronidazol selbst ist antimikrobiell unwirksam, stellt aber ein stabiles penetrationsfähiges Prodrug dar, aus dem intramikrobiell hochwirksame, die DNA angreifende Metabolite entstehen. Als Träger der Wirkung nimmt man Reduktionsprodukte des Nitroimidazols an, die von anaeroben Nitroreduktasen gebildet werden [2]. Da reduktive Metabolite für die Wirkung der Nitroimidazole verantwortlich sind, interessierten uns die Eigenschaften von Metronidazol-Derivaten mit einem intramolekularen Reduktionsmittel als Partialstruktur. Als heterocyclisches Reduktionsäquivalent wurde die 1,4-Dihydropyridin-Struktur, als carbocyclisches Analogon ein Cyclohexadien ausgewählt.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

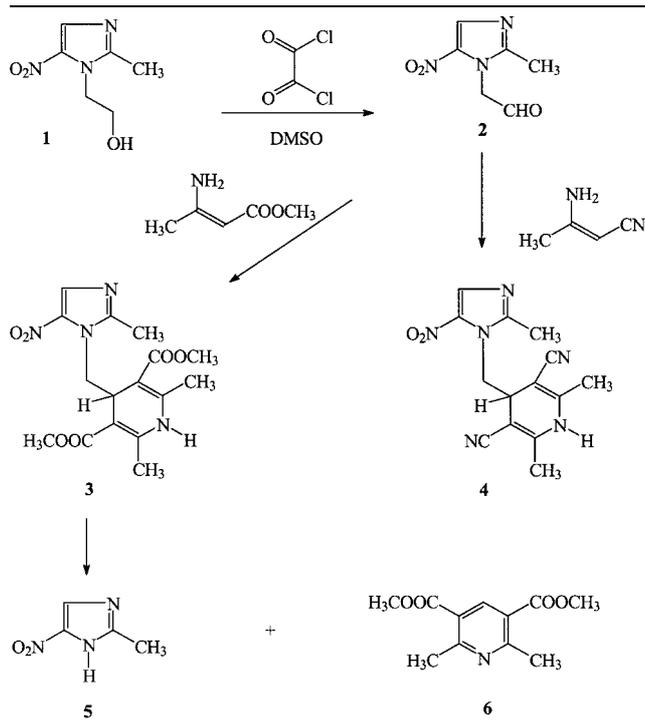
Der für die Hantzsch-Dihydropyridin(DHP)-Synthese benötigte Aldehyd Metronidazol (**2**) wurde durch Swern-Oxidation der primären alkoholischen Gruppe von Metronidazol (**1**) dargestellt [3]. Durch Umsetzung von **2** mit 3-Aminocrotonsäuremethylester bzw. 3-Aminocrotononitril in Eisessig wurden die DHP **3** und **4** erhalten.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **3** in [D<sub>6</sub>]DMSO treten bei Raumtemperatur die Protonen der Methylen-Gruppe als zwei stark verbreiterte Singulets bei  $\delta = 3,49$  und  $\delta = 4,45$  auf, was auf eine Rotationsbehinderung des Imidazolyl-Substituenten zurückzuführen ist. Durch stufenweise Erhöhung der Meßtemperatur nimmt die Rotation zu und bei 45 °C kommt es zur Koaleszenz der beiden Signale. Unter Verwendung der Eyring-Gleichung konnte die freie Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$  näherungsweise mit 66,2 kJ/mol bestimmt werden [4]<sup>2</sup>. Die Rotationsbehinderung, die durch das Dinitril **4** hervorgerufen wird, ist deutlich geringer als die des Diesters **3**; denn im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **4** ist schon bei Raumtemperatur Koaleszenz zu einem breiten Singulett bei  $\delta = 4,35$  eingetreten.

Beim Versuch, **3** mit Ammoniumcer(IV)nitrat (CAN) zum korrespondierenden Pyridin zu dehydrieren, trat überraschenderweise eine Spaltung des Moleküls in 2-Methyl-5-nitroimidazol (**5**) und 2,6-Dimethylpyridin-3,5-dicarbon-

säuredimethylester (**6**) [5] ein. DC, Schmp., <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Spektren von **5** und **6** stimmen mit authentischen Produkten überein. Möglicherweise erfolgt zunächst eine hydrolytische Zerlegung von **3** zum 1,4-DHP und zu (2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl)methanol, welches als *N,O*-Acetal unter dem mineralischen Einfluß der CAN-Lösung in **5** und Formaldehyd aufspaltet. Das 1,4-DHP und Formaldehyd werden dann durch CAN zu **6** und Ameisensäure oxidiert. Die Spaltprodukte **5** und **6** wurden aber auch erhalten, wenn das 1,4-DHP **3** mit aktiviertem Braunstein in Toluol erhitzt [6] oder mit Blei(IV)acetat in Dichlormethan/Pyridin umgesetzt wurde. Damit sind auch radikalische Zwischenprodukte denkbar<sup>3</sup>. Auch die elektrochemische Dehydrierung des 1,4-DHP **3** wurde versucht. Durch anodische Oxidation unter Verwendung einer rotierenden

Schema 1



Platinelektrode konnte zwar mittels Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) das Halbstufenpotential mit  $E_{1/2} = 1,20$  V bestimmt werden [8–10], womit sich **3** gegenüber der Standardsubstanz Nifedipin ( $E_{1/2} = 1,15$  V) als stabiler erwies. Die präparative Darstellung des zu **3** korrespondierenden Pyridins gelang jedoch trotz Anlegens einer Spannung von +1,5 V über 2 d nicht. Die gezogenen Proben zeigten in der HPLC nur das Signal des Eduktes **3**.

Setzt man Metronidazol (**2**) mit Acetessigsäuremethylester, einem sekundären Amin und katalytischen Mengen Eisessig in Toluol um, so werden in einer Domino-Reaktion die Dienamine **7** gebildet. Der Aldehyd **2** reagiert zunächst mit einem Äquivalent der CH-aciden Komponente in Gegenwart des sekundären Amin-Acetats nach Knoevenagel zum Enon **A**, das mit weiterem Acetessigester das Michael-Addukt **B** bildet. **B** cyclisiert basenkatalysiert in einer Aldol-Addition zum Cyclohexanon **C**, aus dem unter Wasser-Eliminierung das Cyclohexenon **D** entsteht. Das vinylog CH-acide **D** reagiert dann mit dem sekundären Amin zum Cyclohexa-1,3-dien-4-amin **7**. Als Amin-Komponente wurden Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin eingesetzt. Während mit Pyrrolidin und Morpholin für **7a** und **7c** Ausbeuten über 80% erzielt wurden, konnte bei Verwendung von Piperidin **7b** nur mit 47% Ausbeute isoliert werden.

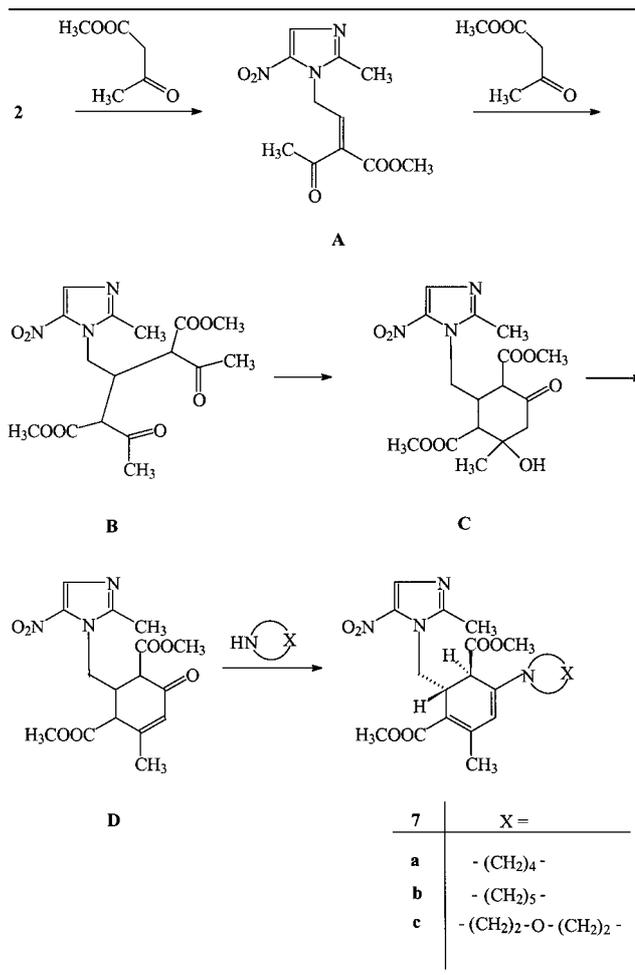
In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **7** tritt das 5-H als Singulett und das 6-H durch Kopplung mit der Methylen-Gruppe als Triplett auf. Da die vicinale Kopplungskonstante  $J_{5,6}$  fehlt, muß der Diederwinkel  $\Phi$  nach der Karplus-Kurve [11]  $90^\circ$  betragen. Daraus folgt, daß die Protonen an C-5 und C-6 *trans*-ständig angeordnet sind und die Bildung der racemischen Cyclohexadiene **7** diastereoselektiv erfolgte.

Wie bei dem 1,4-DHP **3** wird auch bei den Cyclohexadienen **7** die Rotation um die Methylen-Gruppe behindert. Für die Methylen-Gruppe werden im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei Raumtemperatur zwei stark verbreiterte Singulets beobachtet. Durch Erniedrigung der Meßtemperatur läßt sich die Rotation einfrieren und man erhält für die diastereotopen Methylen-Protonen, die untereinander und mit dem benachbarten Methin-Proton koppeln, zwei Doppeldoublets. Diese treten für **7c** bei  $-50^\circ\text{C}$  bei  $\delta = 4,05$  und  $\delta = 4,55$  mit  $^2J = 13,6$  Hz und  $^3J = 6,8$  Hz in Resonanz. Durch ein Hochtemperatur-NMR-Spektrum konnte die Koaleszenztemperatur mit  $+55^\circ\text{C}$  bestimmt werden. Nach der Eyring-Gleichung<sup>2</sup> resultiert aus diesen Daten eine freie Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger = 63,8$  kJ/mol.

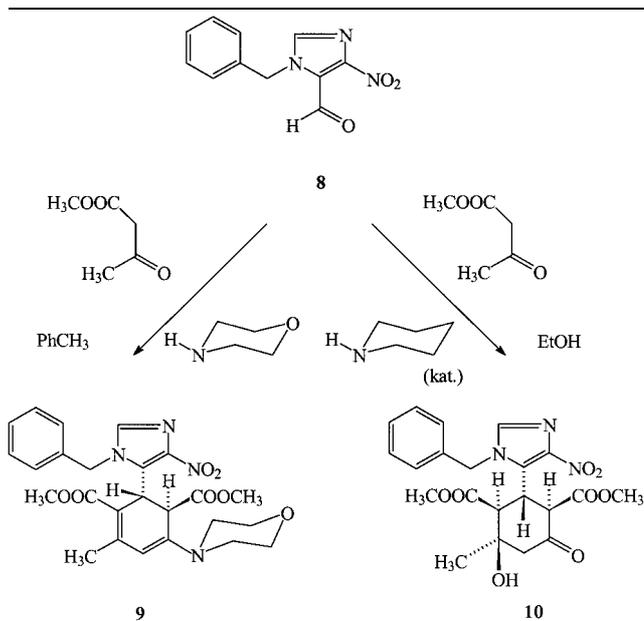
Um zu prüfen, ob Dienamine auch aus Nitroimidazolcarbaldehyden zugänglich sind, wurde der lagerfähige Aldehyd **8** [12] mit Acetessigsäuremethylester und Morpholin in Toluol wie bei der Darstellung von **7c** umgesetzt. Mit 17% Ausbeute wurde **9**<sup>4,5</sup> erhalten. Da im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für 5-H und 6-H zwei Singulets ( $^3J = 0$  Hz) registriert werden, ist auch hier diastereoselektiv ein Racemat entstanden, bei dem die beiden Protonen zueinander *trans*-ständig angeordnet sind.

Arbeitet man dagegen in protischen Lösungsmitteln und setzt nur katalytische Mengen des sekundärenamins zu, und zwar am besten Piperidin, so kann als Synthese-Zwischenprodukt das Cyclohexanon **10** (vgl. **C** in Schema 2) in geringer Menge gefaßt werden. Da im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **10** in  $\text{CDCl}_3$  nur ein Satz von Signalen auftritt, ist die cyclisierende Aldol-Addition diastereoselektiv unter Bildung eines Racemats verlaufen. Das 6-H erscheint wegen der gleich großen vicinalen Kopplungskonstanten mit 1-H und 5-H als Triplett. Damit kann eine Enol-Form mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung ausgeschlossen

## Schema 2

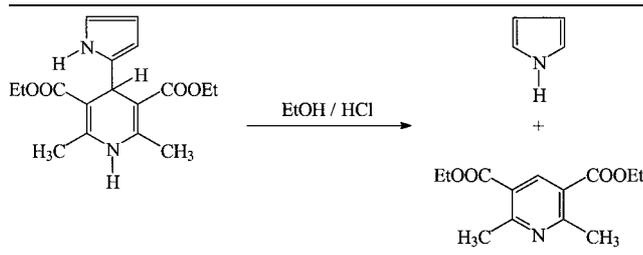


## Schema 3



sen werden. Aus der Karplus-Kurve [11] folgt für  $^3J = 11,7$  Hz ein Diederwinkel  $\Phi$  von  $180^\circ$  und damit die *trans*-diaxiale Stellung jedes der drei Protonen im Cyclohexanon. Überraschenderweise sind die 3-Methylen-Protonen magnetisch äquivalent und werden als Singulett bei  $\delta = 2,74$  registriert. Stattdessen sind die Methylen-Protonen der *N*-Benzyl-Gruppe diastereotop und treten als zwei

## Schema 4



Dubletts bei  $\delta = 5,21$  und  $5,39$  mit der geminalen Kopplungskonstante  $J = 14$  Hz in Resonanz. Die Hydroxyl-Gruppe am Chiralitätszentrum C-4 weist wahrscheinlich eine axiale Position auf<sup>6</sup>.

## 2.1. Biologische Prüfung

Das DHP **3** wurde im Plättchendiffusionstest auf antibakterielle Wirkung gegen *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* sowie auf antimykotische Aktivität gegen *Candida albicans* und *Aspergillus niger* geprüft. **3** erwies sich in allen Fällen als unwirksam. Die Verbindung **3**, **7a–c** und **9** zeigten im High-Throughput Screening der Bayer AG im Bereich Pflanzenschutz keine nennenswerte Aktivität.

## 3. Experimenteller Teil

## 3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [16].

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1,4-Dihydropyridine **3** und **4** (AAV 1)

1,7 g (10 mmol) **2** [**3**] werden in 30 ml AcOH gelöst, mit 2,90 g (25 mmol) 3-Aminocrotonsäuremethylester bzw. 2,05 g (25 mmol) 3-Aminocrotonnitril versetzt und 2 h unter  $N_2$  bei Raumtemperatur gerührt. Nun läßt man den Ansatz weitere 20 h bei  $60^\circ C$  rühren. Die abgekühlte Lösung wird filtriert. Zur Erhöhung der Ausbeute wird das Filtrat mit  $H_2O$  verdünnt und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

3.3. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)methylpyridin-3,5-dicarbon säure dimethylester (**3**)

Darstellung gemäß AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmp.  $209^\circ C$  (EtOH). Ausbeute: 2,44 g (67%).  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,19 (s, 6H, C-CH<sub>3</sub>), 2,34 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 3,34 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 3,49 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 4,24 (t, J = 6,7 Hz, 1H, 4-H), 4,45 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 7,93 (s, 1H, 2'-H), 9,21 (s, 1H, N-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1695 (C=O), 1640 (C=C, C=N), 1533, 1366 (NO<sub>2</sub>). MS (EI): m/z (%) = 364 (0,4)  $[M]^+$ , 224 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 240 nm (4,19), 325 (4,10). HPLC:  $t_s = 0,88$  min.  $C_{16}H_{20}N_4O_6$  (364,4)

3.4. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)methylpyridin-3,5-dicarbonitril (**4**)

Darstellung gemäß AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmp.  $254^\circ C$  (EtOH). Ausbeute: 1,85 g (62%).  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,01 (s, 6H, C-CH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 1H, 4-H), 4,35 (s, br., 2H, CH<sub>2</sub>), 8,08 (s, 1H, 4'-H), 9,84 (s, 1H, N-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2198 (Nitril), 1666 (C=C, C=N), 1512, 1366 (NO<sub>2</sub>). MS (EI): m/z (%) = 298 (<1%)  $[M]^+$ , 158 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 242 nm (4,20), 300 (3,92). HPLC:  $t_s = 0,75$  min.  $C_{14}H_{14}N_6O_2$  (298,3)

3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Dienamine **7** und **9** (AAV 2)

0,51 g (3 mmol) **2** bzw. 0,69 g (3 mmol) **8** [16] werden mit 0,7 g (6 mmol) Acetessigsäuremethylester, 4,5 mmol sekundärem Amin und 0,1 ml AcOH in 20 ml trockenem PhMe unter Zusatz von Molsieb (4 Å) 6 bis 8 h bei  $70^\circ C$  gerührt. AcOH und sekundäres Amin sind gleichzeitig, aber getrennt zuzufügen. Der Ansatz wird filtriert, das Molsieb mit PhMe nachgewa-

schen, die organische Phase mit  $H_2O$  gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nun wird PhMe am Rotationsdampfer abgezogen und zur Reinigung eine FC mit EtOAc als Eluent durchgeführt.

3.6. (5RS,6RS)-2-Methyl-6-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)-methyl-4-pyrrolidino-cyclohexa-1,3-dien-1,5-dicarbon säure dimethylester (**7a**)

Darstellung gemäß AAV 2 mit **2** und Pyrrolidin. Rote Kristalle, Schmp.  $173^\circ C$  (Aceton). Ausbeute: 1,07 g (85%).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,97 (s, 4H, 3'', 4''-H), 2,25 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,46 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 1H, 5-H), 3,22 (s, 4H, 2'', 5''-H), 3,61 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H, 6-H), 4,37 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 4,56 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 4,71 (s, 1H, 3-H), 7,93 (s, 1H, 4'-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1732 (C=O, ges. Ester), 1656 (C=O, unges. Ester), 1603 (C=C, C=N), 1515, 1385 (NO<sub>2</sub>). MS (EI): m/z (%) = 418 (11)  $[M]^+$ , 372 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 335 nm (4,12), 385 (4,30). HPLC:  $t_s = 2,19$  min.  $C_{20}H_{26}N_4O_6$  (418,5)

3.7. (5RS,6RS)-2-Methyl-6-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)-methyl-4-piperidino-cyclohexa-1,3-dien-1,5-dicarbon säure dimethylester (**7b**)

Darstellung gemäß AAV 2 mit **2** und Piperidin. Rote Kristalle, Schmp.  $142^\circ C$  (Aceton). Ausbeute: 0,61 g (47%).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,55–1,65 (m, 3H, 3'', 4'', 5''-H), 2,25 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2,92 (s, 1H, 5-H), 3,08–3,10 (m, 4H, 2'', 6''-H), 3,60 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3,63 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,87 (t, J = 7,4 Hz, 1H, 6-H), 4,36 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 4,50 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 4,97 (s, 1H, 3-H), 7,92 (s, 1H, 4'-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1730 (C=O, ges. Ester), 1685 (C=O, ges. Ester), 1609 (C=C, C=N), 1518, 1363 (NO<sub>2</sub>). MS (EI): m/z (%) = 432 (6)  $[M]^+$ , 386 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 332 nm (4,19), 372 (4,25). HPLC:  $t_s = 5,28$  min.  $C_{21}H_{28}N_4O_6$  (432,5)

3.8. (5RS,6RS)-2-Methyl-6-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)-methyl-4-morpholino-cyclohexa-1,3-dien-1,5-dicarbon säure dimethylester (**7c**)

Darstellung gemäß AAV 2 mit **2** und Morpholin. Rote Kristalle, Schmp.  $201^\circ C$  (EtOAc). Ausbeute: 1,07 g (82%).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,25 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,49 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2,89 (s, 1H, 5-H), 3,04–3,07 (m, 4H, 2'', 6''-H), 3,64 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,64 (m, 4H, 3'', 5''-H), 3,74 (t, J = 5,0 Hz, 1H, 6-H), 4,37 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 4,58 (s, br., 1H, CH<sub>2</sub>), 4,98 (s, 1H, 3-H), 7,93 (s, 1H, 4'-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1736 (C=O, ges. Ester), 1674 (C=O, unges. Ester), 1615 (C=C, C=N), 1531, 1366 (NO<sub>2</sub>). MS (EI): m/z (%) = 434 (6)  $[M]^+$ , 388 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 336 nm (4,21), 363 (4,22). HPLC:  $t_s = 1,16$  min.  $C_{20}H_{26}N_4O_7$  (434,5)

3.9. (5RS,6RS)-6-(1-Benzyl-4-nitroimidazol-5-yl)-2-methyl-4-morpholino-cyclohexa-1,3-dien-1,5-dicarbon säure dimethylester (**9**)

Darstellung gemäß AAV 2 mit **8** und Morpholin. Gelbe Kristalle, Schmp.  $214^\circ C$  (EtOAc). Ausbeute: 0,25 g (17%).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,11 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,98–3,05 (m, 4H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,40 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,55 (s, 1H, 5-H), 3,58–3,61 (m, 4H, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,68 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 4,89 (s, 1H, 6-H), 5,09 (d, J = 16 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5,15 (d, J = 16 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5,81 (s, 1H, 3-H), 6,78–6,80 (m, 2H, 2'', 6''-H), 7,10 (s, 1H, 2'-H), 7,20–7,26 (m, 3H, 3'', 4'', 5''-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1737 (C=O, ges. Ester), 1664 (C=O, unges. Ester), 1608 (C=C, C=N), 1525, 1356 (NO<sub>2</sub>). MS (EI): m/z (%) = 496 (35)  $[M]^+$ , 388 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 318 nm (3,99), 369 (4,10). HPLC:  $t_s = 2,11$  min.  $C_{25}H_{28}N_4O_7$  (496,5)

3.10. (1RS,4RS,5SR,6SR)-6-(1-Benzyl-4-nitroimidazol-5-yl)-4-hydroxy-4-methyl-2-oxo-cyclohexan-1,5-dicarbon säure dimethylester (**10**)

300 mg (1,3 mmol) **8** werden mit 300 mg (2,6 mmol) Acetessigsäuremethylester und 0,1 ml (1 mmol) Piperidin in 5 ml abs. EtOH 15 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit  $H_2O$  versetzt und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten  $CH_2Cl_2$ -Phasen werden mit verd.  $H_2SO_4$  und  $H_2O$  gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Gelbe Kristalle, Schmp.  $218^\circ C$  (EtOH). Ausbeute: 0,04 g (10%).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,38 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,74 (s, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 3,02 (s, 1H, OH), 3,52 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,69 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3,96 (d, J = 11,5 Hz, 1H, 5-H), 4,54 (t, J = 11,7 Hz, 1H, 6-H), 4,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H, 1-H), 5,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 5,39 (d, J = 14,0 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 6,94 (s, 1H, 2'-H), 7,36–7,38 (m, 2H, 2'', 6''-H), 7,44–7,46 (m, 3H, 3'', 4'', 5''-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1741 (C=O, ges. Ester), 1717 (C=O, ges. Keton), 1559 (C=C, C=N), 1506, 1370 (NO<sub>2</sub>). MS (EI): m/z (%) = 445 (6)  $[M]^+$ , 91 (100). HPLC:  $t_s = 6,00$  min.  $C_{21}H_{23}N_3O_8$  (342,4)

Die Autoren danken der Firma Bayer AG für die kostenlose Bereitstellung von Metronidazol und die Durchführung der Wirksamkeitsprüfungen im Bereich Pflanzenschutz.

<sup>1</sup> Aus der Dissertation von S. Klanck, TU Braunschweig, 1999.

<sup>2</sup>  $\Delta C^{\#} = 19,1 \times 10^{-3} \times T_C (9,97 + \log T_C - \log (v_A - v_B))$

$T_C$  = Koaleszenztemperatur ( $^{\circ}\text{K}$ )

$v_A - v_B$  = Differenz der chemischen Verschiebung in Hz

<sup>3</sup> Die in der Literatur [7] beschriebene C–C-Spaltung des 2,6-Dimethyl-4-(pyrrol-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon säure diethylester mit ethanolsäure Salzsäure in 2,6-Dimethylpyridin-3,5-dicarbon säure diethylester und Pyrrol dürfte dagegen nach einem anderen Mechanismus verlaufen. Es ist anzunehmen, daß zunächst eine hydrolytische Spaltung in Pyrrol und 4-Hydroxy-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon säure diethylester eintritt, der eine Dehydratisierung zum Pyridin folgt.

<sup>4</sup> In Schema 2 ist von rac. **7** und in Schema 3 ist von rac. **9** jeweils nur das (5*R*,6*R*)-Enantiomer gezeichnet.

<sup>5</sup> Mit Benzaldehyd dargestellte Cyclohexadienamine zeigen vergleichbare NMR-Daten [13, 14].

<sup>6</sup> Die Stereochemie am vierten Chiralitätszentrum (C-4) konnte wegen Substanzmangels nicht gesichert werden. Für das aus Benzaldehyd und Acetessigester als Hauptprodukt erhaltene analoge Cyclohexanon-Derivat ist aber NMR-spektroskopisch bewiesen, daß der Phenyl-Substituent und die Ester-Gruppen die equatoriale Lage einnehmen, während die Hydroxyl-Funktion axial steht und mit dem 5-Ester eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung eingeht [15]. In Schema 3 ist von rac. **10** nur das (1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-Enantiomer gezeichnet.

#### Literatur

1 Mutschler, E: Arzneimittelwirkungen, 7. Aufl., S. 723 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1996

- 2 Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Aufl., S. 724 BI Wissenschaftsverlag Mannheim Leipzig Wien Zürich 1996
- 3 Yang, L. X.; Hofer, K. G.: Synth. Commun. **26**, 3653 (1996)
- 4 Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.: Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, 5. Aufl., S. 99 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1995
- 5 van Bergen, T. J.; Kellogg, R. M.: J. Org. Chem. **36**, 978 (1971)
- 6 Görlitzer, K.; Dobberkau, P.-M.: Pharmazie **51**, 386 (1996)
- 7 Fu, P. P.; Harvey, R. G.: Tetrahedron Lett. **36**, 3217 (1974)
- 8 Ludvik, J.; Turecek, F.; Volke, J.: J. Electroanal. Chem. **188**, 105 (1985)
- 9 Ludvik, J.; Volke, J.; Pragst, F.: J. Electroanal. Chem. **215**, 179 (1986)
- 10 Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J.: Electrochim. Acta **32**, 1063 (1987)
- 11 Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.: Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, 5. Aufl., S. 108, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1995
- 12 Ostrowski, S.: Synlett 253 (1995)
- 13 Nitta, H.; Takimoto, K.; Ueda, I.: Chem. Pharm. Bull. **40**, 858 (1992)
- 14 Take, K.; Okumura, K.; Takimoto, K.; Kato, M.; Ohtsuka, M.; Shio-kawa, Y.: Chem. Pharm. Bull. **39**, 2915 (1991)
- 15 Kingsbury, C. A.; Egan, R. S.; Perun, T. J.: J. Org. Chem. **35**, 2913 (1970)
- 16 Görlitzer, K.; Klanck, S.: Pharmazie **54**, 814 (1999)

Eingegangen am 16. April 1999

Angenommen am 25. Mai 1999

Prof. Dr. Klaus Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie

Beethovenstr. 55

D-38106 Braunschweig

k.goerlitzer@tu-bs.de

## Erratum

Unfortunately, the following table has not been printed in the article by S. Van Calenbergh, A. Link, C. Kunick and P. Herdewijn: Exploration of the effect of sterically demanding 3'-amino substitution of 3'-deoxyadenosines towards inhibition of cyclin-dependent kinase 1 [PHARMAZIE 54, 727–729 (1999)]. We apologize for the mistake.

**Table: Inhibitory activity on CDK 1**

Compd.	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>1</b>	300
<b>2</b>	310
<b>3</b>	490
<b>4</b>	300
<b>5</b>	300
<b>6</b>	140
<b>7</b>	260
Adenosine	55