

Addition von Nucleophilen an 5-Desazaflavine

Teil 2

Hans-Jürgen Duchstein*, Helmut Fenner, Peter Frank und Werner Bauch

Pharmazeutisches Institut, Freie Universität Berlin, Königin-Luise Str. 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 20. Februar 1989

Weitere Untersuchungen mit 5-Desazaflavinen und 5-Desazaflaviniumsalzen zeigen in der Addition von Wasser, Alkoholen, metallorganischen Verbindungen und Aminen eine deutliche Nikotinamid-Analogie. Die Additionen erfolgen alle in der 5-Position der 5-Desazaflavine. Außerdem zeigt das 5-Desazaflavingrundgerüst bei hohem pH-Wert eine Labilität im Pyrimidin-teil, welche zu Ringöffnungen führt.

Addition of Nucleophiles to 5-Deazaflavins, Part 2

Further investigations with 5-deazaflavins and 5-deazaflaviniumsalts show a nicotinamide analogy in the addition of water, alcohols, metalorganic-compounds and amines at the 5-position of the 5-deazaflavin. Ring opening reactions of the 5-deazaflavinskeleton are described in alkaline solutions.

Der erste Teil dieser Arbeit¹⁾ beschäftigte sich mit Additionen von Hydrid-, Dithionit-, Sulfid- und Cyanidionen, sowie einiger Carbanionen an das 5-Desazaflavingrundgerüst, wobei in allen Fällen die 5-Position das elektrophile Zentrum darstellte. Die folgende Arbeit ist eine Erweiterung der Addition von Nucleophilen und berücksichtigt einige Nebenreaktionen.

1. Reaktion mit Wasser und Alkoholen

Yoneda et al. haben in früheren Arbeiten einerseits über die Hydrolyse von 5-Desazaflavinen^{2,3)} sowie die Reaktionen von 5-Desazaflavinen mit einfachen Alkoholen berichtet^{4,5)}. Es blieben dabei einige Einzelheiten ungeklärt, und es sollten weiterhin die Reaktionen mit den 5-Desazaflaviniumsalzen⁶⁾ ergänzt werden, um die Aussagen über die Reaktivität in dieser Reihe abzurunden.

Im Falle des 5-Desazaflavin 1 konnten Yonedas Aussagen einerseits bestätigt zum anderen erweitert werden. Der nucleophile Angriff erfolgt an diesem Tricyclus wie in allen Fällen im mittleren Pyrimidinteilern an der 5-Position, wobei die Pseudobase 3b gebildet wird (s. Abb. 1). Diese kann nicht isoliert werden, da sie im Säuren sofort wieder in das Edukt 1 überführt wird. Auch der spektroskopische Nachweis gelingt nicht, die Bildung ist zwar langsam, die Weiterreaktion aber so schnell, daß nur die Endprodukte gefaßt werden können. Die von Yoneda beschriebene Disproportionierung von 3b zum reduzierten 5-Desazaflavin 3a bzw. der 5-Ketoverbindung 4a ist in N NaOH nicht der Hauptweg (Abb. 1), sondern die Ringöffnung im Pyrimidinteil an Position 2, so daß das Iminoderivat 6a zu 13% und das Ketoderivat 7 zu 40% gefunden werden. Unter diesen Bedingungen wird die vollständige Hydrolyse zum Carboxylation 8 (Vergleich mit der authentischen Substanz⁷⁾) noch nicht

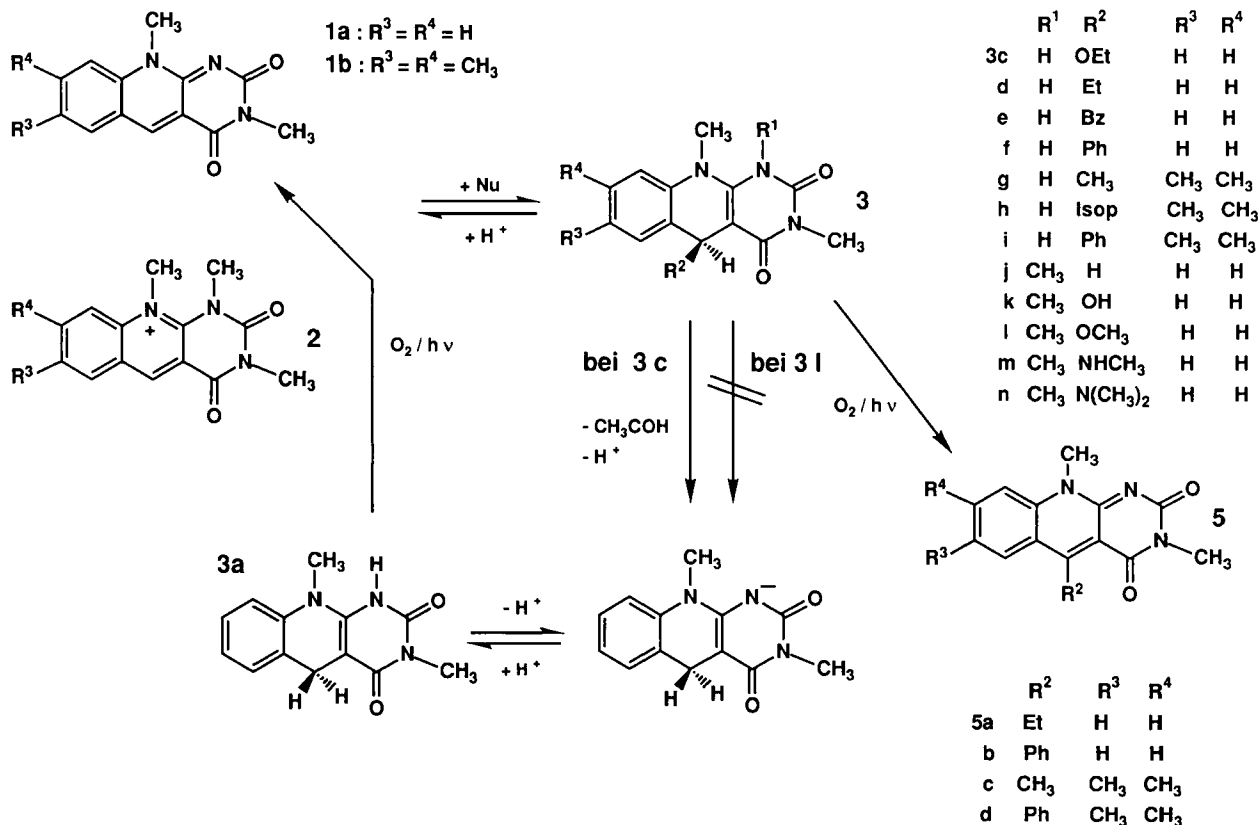
beobachtet. Werden jedoch 6a und 7 den Bedingungen von Yoneda (10% NaOH, 90°, 4h) unterworfen, kann nach Ansäuern die Carbonsäure 8 als Endprodukt isoliert werden.

Die 5-Desazaflaviniumsalze⁶⁾ 2 zeigen ein etwas unterschiedliches Verhalten. Bereits bei pH > 5 wird die Pseudobase 3k gebildet und bei pH = 9 kann sie durch UV- und ¹H-NMR-Spektroskopie als 5-Addukt charakterisiert werden (Experim. Teil).

Unter anaeroben Bedingungen ist das Addukt 3k stabil, wird aber wie 3b mit Säure leicht in das Edukt 2 zurückgeführt. In Gegenwart von Luftsauerstoff erfolgt die Autoxidation zum Keton 4b, wobei im Gegensatz zu den 5-Desazaflavinen keine Disproportionierung zu beobachten ist. Steigert man den pH-Wert langsam (11-13), so tritt die Bildung des ringoffenen Ureid 10 (95%) in den Vordergrund, dessen Struktur durch Literaturvergleich gesichert wurde⁸⁾. Die Bildung von 10 kann nur über das intermediäre Auftreten des 10a-Adduktes 9 erklärt werden. Dieses steht in einem Gleichgewicht mit der Pseudobase 3k und wird bei pH-Werten zwischen 11 und 13 weiter umgesetzt und somit aus dem Gleichgewicht entfernt. Das Ureid 10 kann in diesem Bereich isoliert werden, reagiert aber auch zu einem kleinen Teil unter Methylharnstoffeliminierung zur Carbonsäure 8.

Bei pH Werten um 14 wird auch in dieser Reihe der den 5-Desazaflavine analoge Weg gefunden. Ausgehend von der Pseudobase 3k wird der Pyrimidinteilern an Position 2 zum N-methylierten Imin 6b (20%) geöffnet, um dann zum Keton 7 und nachfolgend unter drastischeren Bedingungen zur Carbonsäure 8 zu hydrolysieren. In allen Fällen kann durch spektroskopische Methoden der Reaktionsverlauf (Abb. 1) bestätigt werden. Die Reduktion von 5-Desazaflavinen mit Alkoholen zu dFl_{red}H₂* 3a wurde von Yoneda et al.^{4,5)} ausführlich beschrieben. Auch in unserer Arbeits-

* Verwendete Abkürzungen: dFl_{ox} = oxidiertes 5-Desazaflavin 1, dFl_{red}H₂ = reduziertes 5-Desazaflavin 3a, (dFl-H)₂ = dimeres 5-Desazaflavin.



Verfolgung der Reaktion kann auch hier eine 5-Addition des Nucleophils festgestellt werden. Sie ist im gleichen Maße wie bei den anderen Reaktionen mit Säure reversibel. Präparativ waren in keinem Fall Addukte zu isolieren. In situ konnten aber im NMR-Rohr **3m** und **3n** als 5-Addukte charakterisiert werden.

Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß 5-Desazaflavine und 5-Desazaflaviniumsalze sich in den Reaktionen mit Nucleophilen, die in Teil 1 und Teil 2 dieser Arbeit untersucht wurden, weitgehend Nikotinamid-analog verhalten.

Experimenteller Teil

IR: Gitterspektrometer 621 (Perkin Elmer), (KBr-Preßlinge, 0.3 - 0.5 mg Substanz auf 200 mg KBr), Lage der Banden in cm^{-1} .- ¹H-NMR: 60 MHz-Spektrometer WP-60 (Bruker, Karlsruhe), inn.Standard TMS.- UV: Spektrophotometer 635 M und Superscan (Varian).- MS: Einfach fokussierendes Massenspektrometer CH-7 (Varian-Mat, Bremen) mit direkter Einführung in die Ionenquelle.- Schmp.: Linström-Gerät, uncorr., Temp. in °C.

Synthese der Ausgangsstoffe

3,10-Dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**1a**) wurde nach O'Brien et al. hergestellt¹⁴.

3,7,8,10-Tetramethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**1b**) wurde nach Janda und Hemmerich hergestellt¹⁵.

1,5-Dihydro-3,10-dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3a**) wurde wie beschrieben synthetisiert¹⁰.

1,3,10-Trimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dionium-perchlorat (**2**) und 1,5-Dihydro-1,3,10-trimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3j**) wurde nach Fenner und Bauch synthetisiert⁶.

1,5-Dihydro-3,10-dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4,5(3H,10H)-trion (**4a**) und 1,5-Dihydro-1,3,10-trimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4,5(3H,10H)-trion (**4b**) wurden in Teil 1 dieser Arbeit beschrieben¹¹.

Synthese der Additionsprodukte

5-Ethoxy-1,5-dihydro-3,10-dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3c**) ist säurelabil und wurde von uns UV-spektroskopisch charakterisiert¹¹.

5-Ethyl-1,5-dihydro-3,10-dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3d**)

5-Benzyl-1,5-dihydro-3,10-dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3e**)

1,5-Dihydro-3,10-dimethyl-5-phenyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3f**)

1,5-Dihydro-3,5,7,8,10-pentamethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3g**)

1,5-Dihydro-5-isopropyl-3,7,8,10-tetramethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3h**)

1,5-Dihydro-3,7,8,10-tetramethyl-5-phenyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (**3l**)

In ca. 50 ml absol. Tetrahydrofuran werden 0.1 mol (2.43 g) Mg-Späne gegeben und 0.1 mol Alkylhalogenid zugetropft. Nach Anspringen der Reaktion wird unter Argon bei Raumtemp. 30 min gerührt, dann 1 h unter Rückfluß erhitzt und 1 mmol des 5-Desazaflavin **1a** oder **1b** hinzugegeben. Nach weiterem 3 bis 20-stdg. Rühren wird mit 5 ml Wasser verdünnt und mit verd. HCl angesäuert. Die Lösung wird eingengt, wobei in fast allen Fällen ein weißes Produkt ausfällt, welches sich an der Luft leicht gelb

Tabelle 1

Nr.	Ausb.	Schmp.	Summenf.	Molm.	Analyse Ber./Gef.
3d	75%	225°	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂	(271.3)	C 66.4 H 6.31 N 15.5 C 66.1 H 6.25 N 15.2
3e	70%	238°	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	(333.4)	C 72.1 H 5.74 N 12.6 C 71.2 H 5.61 N 12.7
3f	68%	291°	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	(319.4)	C 71.5 H 5.36 N 13.2 C 70.8 H 5.18 N 13.0
3g	86%	288°	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂	(285.3)	C 67.4 H 6.71 N 14.7 C 68.2 H 6.10 N 14.8
3h	63%	224°	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	(313.4)	C 69.0 H 7.40 N 13.4 C 68.2 H 7.19 N 13.3
3i	90%	306°	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	(347.4)	C 72.6 H 6.09 N 12.1 C 71.3 H 6.08 N 12.0

Nr.	¹ H-NMR ([D ₆]DMSO) δ(ppm)
3d	0.60 [t,3H,H ₃ C-CH ₂ ,J=7Hz], 1.50 [m,2H,H ₃ C-CH ₂], 3.15 [s,3H,N(3)-CH ₃], 3.34 [s,3H,N(10)-CH ₃], 4.00 [t,1H,C(5)-H,J=7Hz], 7.10 [s,4H, arom.H], 10.90 [s,1H,N(1)-H, austauschbar mit D ₂ O]
3e	2.60 [d,2H,Ph-CH ₂ ,J=5Hz], 2.76 [s,3H,N(3)-CH ₃], 3.20 [s,3H,N(10)-CH ₃], 4.20 [t,1H,C(5)-H,J=5Hz], 6.60-7.20 [m,9H,arom.H], 10.70 [s,1H, N(1)-H, austauschbar]
3f	3.10 [s,3H,N(3)-CH ₃], 3.40 [s,3H,N(10)-CH ₃], 5.10 [s,1H,C(5)-H], 7.20 [s,9H,arom.H], 11.00 [s,1H,N(1)-H, austauschbar]
3g	1.09 [d,3H,C(5)-CH ₃ ,J=7Hz], 2.20 [2s,6H,C(7,8)-CH ₃], 3.10 [s,3H,N(3)-CH ₃], 3.30 [s,3H,N(10)-CH ₃], 3.86 [q,1H,C(5)-H,J=7Hz], 6.85 und 6.95 [2s,2H,C(6,9)-H], 10.70 [s,1H,N(1)-H, austauschbar]
3h	0.55 und 0.75 [2d,6H,(H ₃ C)CH ₂ ,J=7Hz], 1.70 [m,1H,C(5α)-H], 2.20 [2s,6H,C(7,8)-CH ₃], 3.10 [s,3H,N(3)-CH ₃], 3.30 [s,3H,N(10)-CH ₃], 3.70 [d,1H,C(5)-H,J=5Hz], 6.85 und 6.95 [2s,2H,C(6,9)-H], 10.80 [s,1H,N(1)-H, austauschbar]
3i	2.10 und 2.20 [2s,6H,C(7,8)-CH ₃], 3.10 [s,3H,N(3)-CH ₃], 3.40 [s,3H,N(10)-CH ₃], 5.00 [s,1H,C(5)-H], 7.10 [s,7H,arom.C-H], 10.90 [s,1H,N(1)-H, austauschbar]

Nr.	IR (KBr): in cm ⁻¹			UV(0.1N NaOH)	MS(70 eV)
	C(4)=O	C(2)=O	arom.C-H	λ _{max} (logε):in nm	m/z:
3d	1690	1620	750	309(4.11), 256(4.26)	(120°) 271(1%), 242(100), 185(26)
3e	1690	1625	755	311(3.94), 248(4.11)	(200°) 333(1%), 242(100), 185(24)
3f	1690	1625	760	306(3.96), 246(4.26)	(120°) 319(11%), 242(100), 185(21)
3g	1685	1620	750	309(4.11), 257(4.16)	(70°) 285(1%), 270(44), 213(15)
3h	1690	1625	760	307(4.02), 254(4.08)	(30°) 313(1%), 270(100), 213(16)
3i	1685	1625	750	304(4.02), 245(4.21)	(110°) 347(8%), 270(78), 213(14)

färbt. Es wird abgesaugt, mit Methanol/Ether gewaschen und i. Ölpumpen-vak. über P₂O₅ bei 50° getrocknet (Analytische Daten s. Tab. 1).

1,5-Dihydro-5-hydroxy-1,3,10-trimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (3k)

Da die Pseudobase **3k** nicht zu isolieren ist, wird sie UV- (Puffer pH 9) und ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert, wobei **2** in 0.1 N NaOD gelöst und sofort vermessen wird.- C₁₄H₁₅N₃O₃ (273.3)- UV (Puffer pH 9) λ_{max} (log ε) = 294 (4.38), 230 (4.49) nm.- ¹H-NMR (NaOD): δ (ppm) = 3.3 [s, 6H, N(3)-CH₃ und N(10)-CH₃], 3.4 [s, 3H, N(1)-CH₃], 3.8 [s, 1H, C(5)-H], 7.05-7.45 [m, 4H, arom. H].

1,5-Dihydro-5-methoxy-1,3,10-trimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (3l)

0.26 g (0.00075 mol) **2** werden in ca. 50 ml absol. Methanol suspendiert, mit überschüssigem Natriummethylat im Dunkeln versetzt und 1 h unter Argon bei Raumtemp. gerührt. Nach 24-stdg. Stehen im Kühlschrank kristallisiert das farblose Produkt aus, welches sich an der Luft leicht gelb färbt. Es wird abgesaugt, mit Methanol/Ether gewaschen und i. Ölpumpen-vak. über P₂O₅ bei 50° getrocknet. Ausb. 0.18 g (86%). Schmp. 148°.- C₁₅H₁₇N₃O₃ (287.3) Ber. C 62.7 H 5.96 N 14.6 Gef. C 62.8 H 5.91 N 14.6.- IR (KBr): 1680 [C(4)=O], 1630 [C(2)=O], 760 (arom. C-H) cm⁻¹.- UV (CH₃OH/CH₃ONa): λ_{max} (log ε) = 291 (4.36), 231 (4.51) nm.- ¹H-

NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.35 [s, 3H, N(3)-CH₃], 3.4 [s, 3H, N(10)-CH₃], 3.45 [s, 3H, N(1)-CH₃], 3.50 [s, 3H, C(5)-OCH₃], 3.75 [s, 1H, C(5)-H], 7.0-7.6 [m, 4H, arom. H].- MS (70 eV, 50°) m/z = 242 (100%), 185 (36). Kein Molpeak bei 287.

1,5-Dihydro-1,3,10-trimethyl-5-methylamino-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (3m)

0.26 g (0.00075 mol) **2** werden in ca. 30 ml absol. Methanol suspendiert und mit einfachem Überschuß reinem, wasserfreiem Amin im Dunkeln versetzt. Dabei bilden sich quantitativ die Addukte **3m,3n**. Diese sind in Lösung beständig, werden aber durch Protonenzugabe leicht in **2** zurückgeführt. Da die Addukte nicht zu isolieren sind, werden sie UV- und ¹H-NMR-spektroskopisch in Lösung charakterisiert, wobei gasförmiges Amin über Trockentürme direkt in die Probenröhrchen eingeleitet wird. C₁₅H₁₈N₄O₂ (286.3).- UV (CH₃CN): λ_{max} (log ε) = 292 (4.38), 232 (4.50) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.15 [s, 3H, N(5α)-CH₃], 3.35 [s, 3H, N(3)-CH₃], 3.45 [s, 3H, N(10)-CH₃], 3.55 [s, 3H, N(1)-CH₃], 5.00 [s, 1H, C(5)-H], 7.1-7.4 [m, 4H, arom. H].

1,5-Dihydro-5-dimethylamino-1,3,10-trimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (3n)

Herstellung wie bei **3m** beschrieben. C₁₆H₁₉N₄O₂ (299.4).- UV (CH₃CN): λ_{max} (log ε): 293 (4.38), 235 (4.52) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ

Tabelle 2

Nr.	Ausb.	Schmp.	Summenf.	Molm.	Analyse Ber./Gef.
5a	87%	240°	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂	(269.3)	C 66.9 H 5.61 N 15.6 C 66.5 H 5.54 N 15.5
5b	93%	318°	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂	(317.3)	C 71.9 H 4.76 N 13.2 C 71.0 H 4.67 N 13.2
5c	85%	310°	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂	(283.3)	C 67.8 H 6.05 N 14.8 C 67.1 H 6.12 N 15.0
5d	90%	278°	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂	(345.4)	C 73.0 H 5.54 N 12.2 C 72.3 H 5.41 N 12.3

Nr.	¹ H-NMR ([D ₆]DMSO) δ(ppm)
5a	1.20 [t, 3H, H ₃ C-CH ₂ , J=7Hz], 3.20 [s, 3H, N(3)-CH ₃], 3.70 [q, 2H, H ₃ C-CH ₂ , J=7Hz], 4.00 [s, 3H, N(10)-CH ₃], 7.40-8.30 [m, 4H, arom.H]
5b	3.00 [s, 3H, N(3)-CH ₃], 4.10 [s, 3H, N(10)-CH ₃], 7.10-8.00 [m, 9H, arom.H]
5c	2.38 und 2.47 [2s, 6H, C(7,8)-CH ₃], 3.08 [s, 3H, C(5)-CH ₃], 3.21 [s, 3H, N(3)-CH ₃], 3.96 [s, 3H, N(10)-CH ₃], 7.62 [s, 1H, C(9)-H], 7.89 [s, 1H, C(6)-H]
5d	2.10 und 2.40 [2s, 6H, C(7,8)-CH ₃], 3.00 [s, 3H, N(3)-CH ₃], 4.10 [s, 3H, N(10)-CH ₃], 6.80-7.80 [m, 7H, arom.H]

Nr.	IR (KBr): in cm ⁻¹	UV(CH ₃ OH)	MS(70 eV)
	C(4)=O C(2)=O arom.C-H	λ _{max} (log ε): in nm	m/z:
5a	1685 1645 760	394(4.08), 318(4.07), 260(4.72)	(30°) 269(87%), 254(41), 241(100)
5b	1690 1640 760	400(3.91), 321(3.92), 262(4.58)	(70°) 317(66%), 316(84), 259(29)
5c	1680 1635 760	398(4.09), 327(4.04), 261(4.60)	(40°) 283(100%), 268(35), 226(67)
5d	1690 1645 760	405(4.03), 330(4.04), 263(4.62)	(70°) 345(47%), 344(55), 287(10)

(ppm) = 2.45 [s, 6H, N(5α)-(CH₃)₂], 3.35 [s, 3H, N(3)-CH₃], 3.45 [s, 3H, N(10)-CH₃], 3.55 [s, 3H, N(1)-CH₃], 5.05 [s, 1H, C(5)-H], 7.15-7.4 [m, 4H, arom. H].

5-Ethyl-3,10-dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5a)
3,10-Dimethyl-5-phenyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5b)
3,5,7,8,10-Pentamethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5c)
3,7,8,10-Tetramethyl-5-phenyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5d)

0.001 mol der reduzierten 5-Desazaflavinaddukte **3d**, **3f**, **3g**, **3i** werden in jeweils 200 ml Acetonitril suspendiert und 2 h mit einer Quecksilber-Tauchlampe bestrahlt, wobei sich die Lösung gelb färbt. Durch spektrophotometrische Überprüfung wird die Vollständigkeit der Reaktion nachgewiesen. Die Lösung wird eingeeengt und das Produkt mit Ether gefällt, abgesaugt, mit Ether gewaschen, aus Ethanol umkristallisiert und i. Ölpumpenvak. über P₂O₅ bei 50° getrocknet. (Analytische Daten s. Tab. 2)

1,2-Dihydro-2-imino-1-methyl-3-chinolin-N-methyl-carboxamid (**6a**)

0.24 g (1 mmol) **1a** werden in ca. 50 ml N NaOH bei Raumtemp. 20 h gerührt. Die Suspension wird filtriert, die klare Lösung wird mit HCl auf pH 4 eingestellt und mit CHCl₃ extrahiert. Anschließend wird die Lösung mit NaOH auf pH 13 eingestellt und erneut mit CHCl₃ extrahiert. Diese Chloroformphase wird eingedampft, wobei eine gelbe Substanz anfällt, die i. Ölpumpenvak. über P₂O₅ bei 50° getrocknet wird. Ausb. 0.03 g (13%). Schmp. 191°. C₁₂H₁₃N₃O (215.3) Ber. C 67.0 H 6.09 N 19.3 Gef. C 66.9 H 6.02 N 19.6.- IR (KBr): 3420 [-N=H], 1655 [C=O], 1510 [C=N-] cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ_{max} (log ε) = 376 (3.86), 298 (3.81) 286 (3.84) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.0 [d, 3H, C(3)-CO-N-CH₃, J = 4 Hz], 3.5 [s, 3H, N(1)-CH₃], 4.2 [s, breit, 1H, C(2)-N=H], 7.0-7.7 [m, 4H, arom. H], 8.55 [s, 1H, C(4)-H], 11.0 [s, breit, 1H, C(3)-CO-N-H].- MS (70 eV, 200°) m/z = 215 (59%), 158 (100), 130 (25).

1,2-Dihydro-1-methyl-2-methylimino-3-chinolin-N-methylcarboxamid (**6b**)

0.36 g (1 mmol) **2** werden in 20 ml N NaOH bei Raumtemp. 20 h gerührt. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser und Ether

gewaschen und i. Ölpumpenvak. über P₂O₅ bei 50° getrocknet. Ausb. 0.07 g (20%). Schmp. 115°. C₁₃H₁₅N₃O (229.3) Ber. C 68.1 H 6.59 N 18.3 Gef. C 67.7 H 6.43 N 18.0.- IR (KBr): 1650 [C=O], 1580 [C=N] cm⁻¹.- UV (CH₃CN) λ_{max} (log ε) = 379 (3.77), 303 (3.54), 290 (3.69), 251 (4.58) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.95 [d, 3H, C(3)-CO-N-CH₃, J = 5 Hz], 3.3 [s, 3H, C(2)-N-CH₃], 3.5 [s, 3H, N(1)-CH₃], 6.9-7.5 [m, 4H, arom. H], 8.2 [s, 1H, C(4)-H], 10.8 [s, breit, 1H, C(3)-CO-N-H].- MS (70 eV, 100°) m/z = 229 (33%), 183 (27), 143 (100).

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-chinolin-N-methyl-carboxamid (**7**)

0.36 g (1 mmol) **2** werden in ca. 50 ml N NaOH bei Raumtemp. 20 h gerührt. Die Suspension wird filtriert, die klare Lösung wird mit HCl auf pH 1 eingestellt und mit CHCl₃ extrahiert. Die Chloroformphase wird anschließend mit 0.1 N NaOH ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und die Substanz i. Ölpumpenvak. über P₂O₅ bei 50° getrocknet. Ausb. 0.14 g (40%). Schmp. 179°. C₁₂H₁₂N₂O₂ (216.2) Ber. C 66.7 H 5.59 N 13.0 Gef. C 66.3 H 5.51 N 12.8.- IR (KBr): 1665 [C=O], 1610 [C=O] cm⁻¹.- UV (CH₃CN) λ_{max} (log ε) = 365 (sh), 350 (3.77), 295 (sh), 286 (4.00), 232 (4.49) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.0 [d, 3H, C(3)-CO-N-CH₃, J = 5 Hz], 3.7 [s, 3H, N(1)-CH₃], 7.1-7.7 [m, 4H, arom. H], 8.8 [s, 1H, C(4)-H], 9.5 [s, breit, 1H, C(3)-CO-N-H].- MS (70 eV, 180°) m/z = 216 (77%), 186 (55), 159 (100), 130 (33).

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-chinolin-carbonsäure (**8**)

Diese Substanz wurde nach Friedländer und Göring⁷⁾ hergestellt. 1.2 g (0.01 mol) N-Methyl-anthranilaldehyd werden mit wenig überschüssiger Malonsäure (1.56 g = 0.015 mol) 4 h auf 120° erhitzt. Die braune Substanz wird in heißer Sodalösung gelöst und mit HCl wieder gefällt. Das Produkt wird abgesaugt und i. Ölpumpenvak. über P₂O₅ bei 80° getrocknet. Ausb. 1.7 g (60%). Schmp. 205°. C₁₁H₉N₃O₃ (203.2) Ber. C 65.0 H 4.46 N 6.9 Gef. C 65.2 H 4.50 N 6.9.- IR (KBr): 1730 [C=O, Carbonsäure], 1620 [C=O, Amid] cm⁻¹.- UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 350 (3.88), 291 (4.11), 231 (4.53) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.8 [s, 3H, N(1)-CH₃], 7.3-7.8 [m, 4H, arom. H], 8.8 [s, 1H, C(4)-H], 14.3 [s, 1H, C(3)-COOH].- MS (70 eV, 170°) m/z = 203 (34%), 159 (100).

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-chinolincarbonsäure-N,N-dimethyl-ureid
(10)

0.36 g (1 mmol) **2** werden in ca. 50 ml Pufferlsg. pH 11 bei Raumtemp. 20 h gerührt. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Ölpumpenvak. über P₂O₅ bei 80° getrocknet. Ausb. 0.34 g (95%). Schmp. 187°. C₁₄H₁₅N₃O₃ (273.3) Ber. C 61.5 H 5.53 N 15.4 Gef. C 61.6 H 5.48 N 15.5.- IR (KBr): 1710 [C=O], 1650 [C=O], 1630 [C=O] cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ_{max} (log ε) = 338 (4.18), 283 (4.36), 275 (sh) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.95 [d, 3H, C(3)-CO-N-CO-N-CH₃, J = 5 Hz], 3.25 [s, 3H, C(3)-CO-N-CH₃-CO-], 3.75 [s, 3H, N(1)-CH₃], 7.2-7.7 [m, 4H, arom. H], 7.8 [s, 1H, C(4)-H], 9.0 [s, breit, 1H, C(3)-CO-N-CO-N-H].- MS (70 eV, 150°) m/z = 273 (25%), 216 (50), 187 (100).

Literatur

- 1 H.-J.Duchstein, H.Fenner und W.Bauch, Arch.Pharm. (Weinheim) 322, 271 (1989).
- 2 F.Yoneda, Y.Sakuma und Y.Matsushita, J.Chem.Soc. Chem.Comm. 1978, 398.
- 3 F.Yoneda, Y.Sakuma und A.Koshiro, J.Chem.Soc. Perkin I 1980, 293.
- 4 F.Yoneda, Y.Sakuma und P.Hemmerich, J.Chem.Soc. Chem.Comm. 1977, 825.
- 5 F.Yoneda, K.Mori, S.Matsuo, Y.Kadokawa und Y.Sakuma, J.Chem.Soc. Perkin I 1981, 1836.
- 6 W.Bauch und H.Fenner, Arch.Pharm.(Weinheim) 311, 196 (1978).
- 7 P.Friedländer und C.F.Görling, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 17, 456 (1884).
- 8 Dissertation A. Wessiak, Universität Konstanz 1980.
- 9 Dissertation H.-J.Duchstein, FU Berlin 1977.
- 10 H.-J.Duchstein, H.Fenner, P.Hemmerich und W.R.Knappe, Eur.J.Biochem. 95, 167 (1978).
- 11 H.-J.Duchstein, H.Fenner und P.Hemmerich in "Flavins and Flavoproteins", Ed. T.Yamano and K.Yagi, S.23, Japan Scientific Societies Press (JSSP), Tokyo 1979.
- 12 U.Eisner und J.Kuthan, Chem.Rev. 72, 1 (1972) und dort zit. Lit.
- 13 W.H.Walker, P.Hemmerich und V.Massey, Helv.Chim.Acta 50, 2269 (1967).
- 14 D.E.O'Brien, L.T.Weinstock und C.C.Cheng, J.Heterocycl.Chem. 7, 99 (1970).
- 15 M.Janda und P.Hemmerich, Angew.Chem. 88, 475 (1976).

[Ph661]