

Chromatographie und Vermessung

Auf eine in Methanol vorgereinigte HPTLC Platte, 20 x 10 cm, der Fa. Merck, werden jeweils 200 nl der Blindlösung, der Standardlösungen und der Analysenlösungen zusammen mit entsprechenden Eichwerten aufgetragen. Das Auftragen erfolgt mit 200 nl Pt-Ir-Kapillaren mit Hilfe eines automatischen Auftragegerätes der Fa. Camag. Nach Entwickeln im Fließmittel Chloroform-Methanol-Wasser-Diethylamin (60 : 40 : 10 : 0,3) über eine Laufstrecke von 5 cm können sowohl NP als auch PAB bei 280 nm mit einem Spektrophotodensitometer quantitativ bis zu einer Empfindlichkeit von 2 ng in Remission bestimmt werden.

Literatur

- 1 A. Pongratz, H. Moser und E. Zahlbruckner, *Arzneim. Forsch.* 22, 217 (1967).
- 2 B. B. Brodie, P. A. Lief und R. Poet, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 94, 359 (1948).
- 3 B. Harrow, A. Mazur und C. P. Sherwin, *J. Biol. Chem.* 102, 35 (1933).
- 4 E. Hansson, P. Hoffmann und L. Kristerson, *Acta Pharmacol. Toxicol.* 22, 213 (1965).
- 5 A. H. Beckett und E. J. Triggs, *Nature (London)* 211, 1415 (1966).

[Ph 522]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 949-958 (1982)

Substituierte 5-Deazaflavine, 4. Mitt.¹⁾

Synthese Donator-substituierter 5-Deazaalloxazine

Rolf W. Grauert

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, Königin-Luise Str. 2-4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 10. November 1981

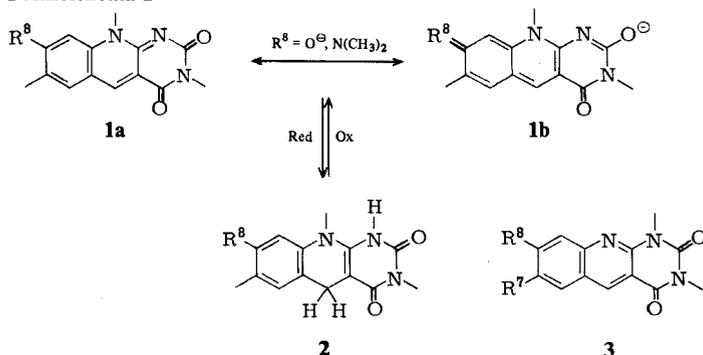
Die Umsetzung von Donator-substituierten 6-Anilino-uracil-Derivaten **6** mit *Vilsmeier* Reagens ergibt in Abhängigkeit von der Substitution drei verschiedene Reaktionen: a) Donatoren in *m*-Position führen regiospezifisch zu 8-substituierten 5-Deazaalloxazinen **8**, b) mit Donatoren in *p*-Position werden die 5-Formyl-Derivate **11** erhalten und c) mit dem starken *m*-ständigen Dimethylamino-Donator erfolgt zusätzliche Formylierung und *in situ* Cyclisierung zu 6-Dimethylamino-9-formyl-5-deazaalloxazinen **9** in Konkurrenz zur Bildung von **8**. Diese Reaktionen werden anhand des vinylogenen Amidins **7** als Zwischenprodukt erklärt.

Substituted 5-Deazaflavins, IV¹⁾: Synthesis of Donor Substituted 5-Deazaalloxazines

Treatment of the donor-substituted 6-anilino-uracils **6** with *Vilsmeier* reagent results in three reactions depending on substitution: a) Donors in *m*-position cause regiospecific cyclisations yielding the 8-substituted 5-deazaalloxazines **8**. b) Donors in *p*-position yield the 5-formylanilino-uracils **11**. c) With the strong *m*-dimethylamino donor additional formylation and *in situ* cyclisation to the 6-dimethylamino-9-formyl-5-deazaalloxazines **9** competes with the formation of **8**. These reactions are explained by postulating the vinylogous amidine **7** as intermediate.

8-Ständig Donator-substituierte 10-Alkyl-pyrimido[4,5-b]chinolindione (5-Deazaflavine) **1b** besitzen im Vergleich zu den unsubstituierten Systemen **1a** ($R^8=H$) grundlegend verschiedene Chromophore und weisen charakteristisch veränderte Oxidoreduktions-Eigenschaften auf: Die $2e^-$ -Reduktion zu **2** verläuft langsamer, während die Reaktion von **2** mit $1e^-$ -Oxidationsmitteln wie Hexacyanoferrat (III) und mit Sauerstoff zu **1** in Abhängigkeit von der Donator-Kapazität des 8-ständigen Substituenten z.T. erheblich beschleunigt wird¹⁻³⁾.

Formelchema 1



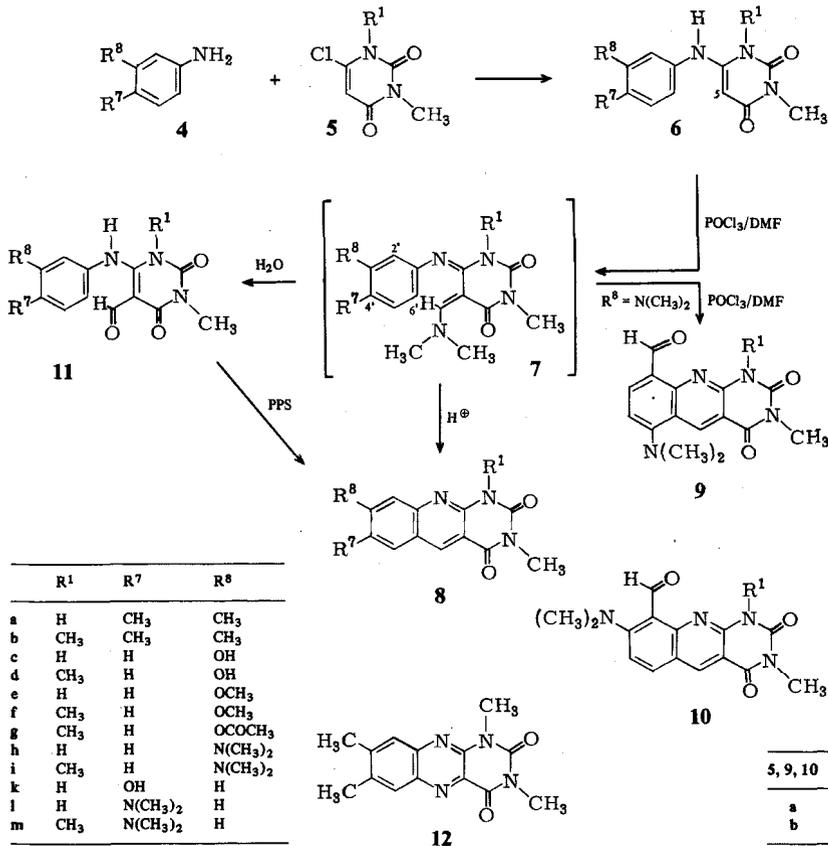
In dieser Arbeit wird in Analogie zu den bereits dargestellten Modellverbindungen natürlicher (5-Deaza)-flavocoenzyme mit 8-Hydroxy- und 8-Dimethylamino-Funktionen²⁾ dasselbe Substitutionsmuster auch für 5-Deazaalloxazine **3** – d.h. 10-ständig unsubstituierte 1H-Pyrimido[4,5-b]chinolindione – angestrebt. Ergänzend dazu werden 8-Acetoxy-, 8-Methoxy- sowie 7-ständig substituierte 5-Deazaalloxazine für den spektroskopischen Vergleich synthetisiert.

Derartige Donator-substituierte 5-Deazaalloxazine sind bisher lediglich mit 7- und 8-Methoxy-Funktionen dargestellt worden⁴⁾. Weiter sind unsubstituierte-, 7- und 8-ständig Acceptor-, 5-Hydroxyl-, 5-Amin- sowie 5-Aryl-substituierte-5-Deazaalloxazine bekannt⁵⁾.

Die Synthese der 5-Deazaalloxazine **8** (Formelschema 2) erfolgt nach dem für Deazaflavine üblichen Darstellungsverfahren ausgehend von entsprechend substituierten Anilino-uracil-Derivaten **6**, die nach *Vilsmeier* mit $POCl_3$ in DMF zu **8** umgesetzt werden.

Die für die Cyclisierung benötigten Uracil-Derivate **6** entstehen durch Zusammenschmelzen der Aniline **4** mit 6-Chlor-3-methyluracil (**5a**) bzw. 6-Chlor-1,3-dimethyl-uracil (**5b**) in Ausbeuten von 75–98 %. Bei der Reaktion von **6** mit $POCl_3$ /DMF (10 min bei 4 °) greift das *Vilsmeier* Reagens zunächst die 5-Position des Uracil-Ringes von **6** an, wobei, dem Mechanismus der *Vilsmeier* Reaktion folgend⁶⁾, das vinyloge Amidin **7** als Zwischenprodukt angenommen wird, welches in schneller Folgereaktion, durch Protonen oder überschüssiges $POCl_3$ aktiviert, den benzoiden Teilkern elektrophil angreift. Dies führt im Falle von p-ständig mesomeriefähigen Donatoren (R^8) – wie auch bei der Synthese der 5-Deazaflavine²⁾ – zur spontanen Cyclisierung zu **8**. Elektrophiler Angriff an den Aromaten von **7** erfolgt grundsätzlich p-ständig zu den Donatoren (R^8) an Position 6' (Formel 7), so daß man in stereochemisch eindeutiger Reaktion 8-substituierte 5-Deazaalloxazine **8** erhält.

Formelchema 2



Im Falle des starken Dimethylamino-Donators findet in Konkurrenz zur Cyclisierung zu **8h,i** Formylierung p-ständig zum Donator statt. Überschüssiges Reagens bewirkt auch hier direkte Cyclisierung, und man erhält nach Hydrolyse die Produkte **9a,b** neben **8h,i** etwa im Verhältnis 1:5. Die aufgrund der ¹H-NMR-Daten ebenfalls diskutierbare Struktur **10**, d.h. Formylierung des C-2', wird aus sterischen Gründen ausgeschlossen. Der tatsächlich erfolgende C(6')-Angriff unter Bildung von **9a,b** ist aber ¹H-NMR-spektroskopisch klar von der sterisch ebenfalls wahrscheinlichen Formylierung des C-4' zu unterscheiden.

Ist R⁸ kein mesomeriefähiger Donator, erfolgt die Cyclisierung langsamer bzw. erfordert bei **6k-m** wesentlich drastischere Reaktionsbedingungen. Dieses Resultat ist aus der Struktur des Zwischenproduktes **7** ableitbar, in welcher ein 4'-ständiger Donator die Elektrophilie der den Aromaten angreifenden Methingruppe vermindert. In diesen Fällen hydrolysiert man den Reaktionsansatz nach kurzer Reaktionsdauer (5 min) und erhält die 5-Formyl-Derivate **11**. Diese sind durch längere Reaktion mit überschüssigem POCl₃ oder

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der 5-Deazaalloxazine 8 und 9

Ver- bin- dung	Substituenten in Position			Lösungsmittel	$^1\text{H-NMR}$ -Signale (δ -Werte [ppm]) der Protonen in Position (Kopplungskonstanten in Hz)						
	1	7	8		5	6	7	8	9	1	3(CH ₃)
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CD ₃ CN ⁷⁾	—	7.94	2.50 =CH ₃	2.53 =CH ₃	7.77	3.69 =CH ₃	3.44
8a	H	CH ₃	CH ₃	DMSO(d ₆)	8.86	7.86	2.35 =CH ₃	2.40 =CH ₃	7.64	11.8	3.29
8b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CD ₃ CN	8.85	7.80	2.46 =CH ₃	2.53 =CH ₃	7.77	3.71 =CH ₃	3.40
				DMSO(d ₆)	8.86	7.86	2.35 =CH ₃	2.40 =CH ₃	7.69	3.62 =CH ₃	3.33
c	H	H	OH	DMSO(d ₆)	8.80	7.96d (9)	7.14dd (9+2)	10.5 =OH	7.14d (2)	11.5	3.30
d	CH ₃	H	OH	DMSO(d ₆)	8.80	7.93d (9)	7.09dd (9+2)	10.7 =OH	7.12d (2)	3.58 =CH ₃	3.31
e	H	H	OCH ₃	CF ₃ COOH	9.66	8.30d (8.5)	7.63dd (8.5+2)	4.23 =OCH ₃	7.44d (2)	—	3.70
f	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CF ₃ COOH ⁴⁾	9.58	8.25d (9)	7.24d (9)	4.15 =OCH ₃	7.64	4.06 =CH ₃	3.67
g	CH ₃	H	OCOCH ₃	CDCl ₃	8.96	7.94d (9)	7.28dd (9+2)	2.38 =OCOCH ₃	7.76d (2)	3.79 =CH ₃	3.52
h	H	H	N(CH ₃) ₂	DMSO(d ₆)	8.68	7.90d (9)	7.18dd (9+2)	3.11 =N(CH ₃) ₂	6.73d (2)	12.0	3.31
i	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	CDCl ₃	8.87	7.90d (9)	7.50dd (9+2)	3.14 =N(CH ₃) ₂	7.05d (2)	3.85 =CH ₃	3.56
k	H	OH	H	DMSO(d ₆)	8.97	7.8–8.1	6.9 =OH	7.8–8.1m	7.8–8.1m	12.0	3.40
				D ₂ O/K ₂ CO ₃ 5%	8.35	7.58d (2)	—	7.70dd (9+2)	7.45d (9)	—	3.15
l	H	N(CH ₃) ₂	H	CF ₃ COOH	9.93	8.85	3.70 =N(CH ₃) ₂	8.55	8.55	—	3.70
				DMSO(d ₆)	8.77	7.15d (2)	3.05 =N(CH ₃) ₂ (9+2)	7.75dd (9+2)	7.45d (9)	11.8	3.26
m	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	CDCl ₃	8.75	6.88d (2.5)	3.10 =N(CH ₃) ₂ (9+2.5)	7.46dd (9+2.5)	7.86d (9)	3.80 =CH ₃	3.50
9	mit (6)-N(CH ₃) ₂ und (9)-CHO										
a	H	H	H	DMSO(d ₆)	8.71	3.08 =N(CH ₃) ₂ (9.5)	7.33d (9.5)	8.00d (9.5)	10.97 =CHO	11.7	3.27
b	CH ₃	H	H	CDCl ₃	8.75	3.20 =N(CH ₃) ₂ (9)	7.22d (9)	7.82d (9)	11.22 =CHO	3.80 =CH ₃	3.53

mit wasserentziehenden Reagenzien wie H_2SO_4 oder Polyphosphorsäure (PPS) in 8 überführbar. Auch diese Reaktion verläuft im Falle von **11a** stereochemisch eindeutig zu **8a**.

Die 1H -NMR-spektroskopische Zuordnung der aromatischen Protonen von **8a–m** und **9a, b** ist aufgrund ihrer Kopplungen mit den benachbarten Protonen eindeutig und erlaubt den Vergleich mit den bekannten Systemen 1,3,7,8-Tetramethylalloxazin **12**⁷⁾ und 1,3-Dimethyl-8-methoxy-5-deazaalloxazin **8f**⁴⁾ (Tab. 1).

Der Ersatz der Chinoxalin-Teilstruktur des Alloxazins **12** durch das Chinolin-Ringsystem im 5-Deazaalloxazin hat auf die chemische Verschiebung der Protonen praktisch keinen Einfluß. Dagegen bewirken die Donatoren in 8- bzw. 7-Position Hochfeldverschiebungen des C(9)-H bzw. des C(6)-H bis zu 1 ppm; das elektronendefiziente C(5)-H bleibt unverändert.

Die in dieser Arbeit dargestellten und strukturell eindeutig identifizierten Verbindungen (analytische und physikalische Daten in Tab. 3) ermöglichen, zusammen mit den bereits dargestellten substituierten Deazaflavinen dieser Reihe^{1–3)}, vergleichende Studien der Chromophore⁸⁾ und der Oxidoreduktion.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.²⁾

Die dc. Untersuchungen wurden auf Glas-Fertigplatten Kieselgel der Fa. Merck durchgeführt und dazu die Fließmittel I: Ethanol/Diisopropylether/Chloroform (10:45:45), II: Diisopropylether/Chloroform (20:80) und III: Ethanol/n-Hexan (10:90) benutzt.

6-Anilinouracil-Derivate 6 – Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **6b, c, d, i** und **m** in Anlehnung an *Yoneda* und *Ichiba*⁹⁾: 30 mmol des primärenamins **4** werden mit 10 mmol 6-Chlor-3-methyl-uracil (**5a**)¹⁰⁾ bzw. 6-Chlor-1,3-dimethyl-uracil (**5b**)¹¹⁾ verrieben und unter Rühren 30 min trocken erhitzt. Man gibt zu dem erkalteten Reaktionsgemisch 50 ml Ether und rührt solange, bis eine kristalline Suspension entstanden ist (häufig über Nacht). Der Niederschlag wird mit 50 ml Wasser, 20 ml Ethanol und 50 ml Ether gewaschen und aus dem in Tab. 2 genannten Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **6a, e, h** und **1**: Das nach obiger Vorschrift umgesetzte Reaktionsgemisch läßt man erkalten, gibt 75 ml 1 N-NaOH zu und rührt 30 min. Es entsteht eine klare Lösung, aus der durch dreimalige Extraktion mit je 30 ml Ether das überschüssige Amin zurückgewonnen wird. Die wäßrige Phase wird auf pH 6.5 eingestellt, wobei **6** in farblosen Kristallen anfällt. Umkristallisation aus den in Tab. 2 genannten Lösungsmitteln.

Analysen, Ausb., Schmp. und Rf-Werte in Fließmittel I in Tab. 2.

6-(3,4-Dimethyl-anilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6a): Schmp.: 309° (Lit.¹²⁾ 278°. 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.20s(6H, Ar-CH₃), 3.05s(3H, 3-CH₃), 4.76d(1H, J=1.5Hz, 5-H), 6.88dd(1H, J_A=2Hz, J_B=9Hz, 6'-H), 6.97d(1H, J=2Hz, 2'-H), 7.12d(1H, J=9Hz, 5'-H), 7.98s-(1H, Ar-NH), 10.30s(breit, 1H, 1-H). – IR(KBr): 3250, 3090, 2950, 2920, 1715, 1660, 1640, 1620, 1580, 1500, 1455, 1410 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-6-(3,4-dimethyl-anilino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6b): Ausb.: 81 %, Schmp.: 232° (Lit.¹³ 233°).

6-(3-Hydroxy-anilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6c): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.07s (3H,3-CH₃), 4.91s (1H,5-H), 6.6 cm (3H,2',-4'- und 6'-H), 7.15t (1H,J=8Hz,5'-H), 8.15s (1H,ArNH), 9.7s (1H,OH), 10.4s (breit,1-H). – IR(KBr): 3280, 3160, 3100, 2950, 2890, 1690, 1660, 1640–1575, 1500 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-6-(3-hydroxy-anilino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6d): ¹H-NMR([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.11s(3H,3-CH₃), 4.74s(1H,5-H), 6.5–7.3m(4H,arom.H), 8.35s(1H,NH), 9.7s (1H,OH). IR(KBr): 3375, 3320, 3115, 1675, 1640, 1600. 1520 cm⁻¹.

6-(3-Methoxy-anilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6e): Schmp.: 276° (Lit.¹² 260°). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.07s(3H,3-CH₃), 3.75s(3H,OCH₃), 4.90s(1H,5-H), 6.4–7.3m-(4H,arom.H), 8.20s(1H,ArNH), 10.51s(1H,breit,1-H). – IR(KBr): 3420, 3240, 3100, 2950, 2840, 1705, 1655, 1635, 1605, 1580, 1500 cm⁻¹.

6-(3-Dimethylamino-anilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6h): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.90s(6H,N(CH₃)₂), 3.07s(3H,3-CH₃), 4.90s(1H,5-H), 6.4–6.65m(3H,2',-4'- und 6'-H), 7.20t(1H,J=8Hz,5'-H), 8.88s(1H,ArNH), 10.7s(1H,breit,1-H). – IR(KBr): 3420, 3240, 3100, 2950, 2850, 2800, 1730, 1615, 1580, 1560, 1555 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-6-(3-dimethylamino-anilino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6i): ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.00s (6H,N(CH₃)₂), 3.35s (3H,3-CH₃), 3.58s (3H,1-CH₃), 5.15s (1H,5-H), 6.35s (1H,breit,NH), 6.4–6.7m (3H,2',-4'- und 6'-H), 7.25t (1H,J=8Hz,5'-H). – IR(KBr): 3590, 3250, 3090, 3030, 2940, 2880, 2800, 1690, 1625–1660, 1560, 1500 cm⁻¹.

6-(4-Hydroxy-anilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6k): Abweichend von den allgemeinen Vorschriften werden 50 mmol (5.5g) p-Aminophenol mit 10 mmol (1.6g) **5a** gut verrieben und 30 min bei 180° gerührt, da erst bei dieser Temp. das Gemisch schmilzt. Zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch gibt man 75 ml Wasser, erhitzt zum Sieden und filtriert die violette Suspension. Der Rückstand wird erneut in 75 ml Wasser suspendiert, zum Sieden erhitzt und filtriert. Anschließend wird dieser Vorgang 2 x mit 75 ml Ethanol durchgeführt und der Rückstand mit 50 ml Ether gewaschen. Man erhält 1.85 g (79 %) **6k**, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.04s(3H,3-CH₃), 4.52s(1H,5-H), 6.75d (2H,J=9Hz,3'- und 5'-H), 7.03d (2H,J=9Hz,2'- und 6'-H), 7.76s (1H,ArNH), 9.41s (1H,OH), 10.4s (1H,breit,1-H). – IR(KBr): 3310, 3250, 3160, 2950, 2910, 2880, 1695, 1650, 1625, 1580, 1515 cm⁻¹.

6-(4-Dimethylamino-anilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6l): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.88s(6H,N(CH₃)₂), 3.04s(3H,3-CH₃), 4.49s(1H,5-H), 6.70d(2H,J=8.2Hz,3'- und 5'-H), 7.05d(2H,J=8.2Hz,2'- und 6'-H), 8.22s(1H,ArNH), 10.45s(1H,breit,1-H). – IR(KBr): 3400, 3290, 3240, 3175, 3095, 2940, 2880, 1720, 1640, 1610, 1575, 1520, 1455 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-6-(4-dimethylamino-anilino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (6m): ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.95s (6H,N(CH₃)₂), 3.30s (3H,3-CH₃), 3.52s (3H,1-CH₃), 4.80s (1H,5-H), 6.5s (1H,breit,NH), 6.72d (2H,J=8.5Hz,3'- und 5'-H), 7.03d (2H,J=8.5Hz,2'- und 6'-H). – IR(KBr): 3300, 3015, 2950, 2880, 2800, 1700, 1695, 1640–1600, 1570, 1550–1505 cm⁻¹.

6-Anilino-5-formyl-uracile 11 – Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **11a**, **k**, **l** und **m**: 5 mmol **6** werden in 10 ml DMF suspendiert und unter Eiskühlung mit 1 ml (ca. 10 mmol) POCl₃ versetzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Man rührt 5 min unter Eiskühlung weiter, versetzt mit 80 ml Wasser und rührt 12 h bei Raumtemp. **11a** und **k** werden aus der sauren wäßrigen Lösung direkt abgetrennt. **11l** und **m** erhält man durch Neutralisation (pH 6). Der Niederschlag wird mit 50 ml Wasser und 20 ml Ethanol gewaschen und aus dem in Tab. 2 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

6-(3,4-Dimethyl-anilino)-5-formyl-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (**11a**): $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 2.24s(6H, Ar-CH₃), 3.12s(3H,3-CH₃), 7.05dd(1H, J_A=2Hz, J_B=8Hz, 6'-H), 7.13d(1H, J=2Hz, 2'-H), 7.22d(1H, J=8Hz, 5'-H), 9.75s(1H, CHO), 11.7s(1H, breit, NH). – IR(KBr): 3420, 3170, 3080, 3040, 2950, 2920, 2880, 1725, 1655–1630, 1570, 1535 cm⁻¹.

5-Formyl-6-(4-hydroxy-anilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (**11k**): $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 3.05s(3H,3-CH₃), 6.80d(2H, J=9Hz, 2'- und 6'-H), 7.13d(2H, J=9Hz, 3'- und 5'-H), 9.58s(1H, breit, ArNH), 9.66s(1H, CHO), 11.5s(1H, 1-H). – IR(KBr): 3260, 3150, 3040, 1705, 1655, 1645–1625, 1595, 1565, 1540, 1515 cm⁻¹.

6-(4-Dimethylamino-anilino)-5-formyl-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (**11l**): $^1\text{H-NMR}$ (CF₃COOH): δ (ppm) = 3.53s(3H,3-CH₃), 3.60s(6H, N(CH₃)₂), 7.75d(2H, J=9Hz, 3'- und 5'-H), 7.95d(2H, J=9Hz, 2'- und 6'-H), 10.03s(1H, CHO), 10.5(1H, breit, ArNH), 11.9s(1H, breit, 1-H). – IR(KBr): 3180, 3080, 2950, 2880, 2800, 1715, 1705, 1655–1630, 1610, 1585, 1560, 1540, 1525, 1450 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-6-(4-dimethylamino-anilino)-5-formyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (**11m**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 3.02s(6H, N(CH₃)₂), 3.07s(3H,3-CH₃), 3.40s(3H,1-CH₃), 6.69d(2H, J=8.5Hz, 3'- und 5'-H), 7.02d(2H, J=8.5Hz, 2'- und 6'-H), 10.05s(1H, CHO), 12.35s(1H, breit, NH). – IR(KBr): 3210, 3010, 2950, 2850, 2800, 1715, 1710, 1655, 1645, 1515, 1505 cm⁻¹.

Analysen, Ausb., Schmp., Lösungsmittel der Umkristallisation und Rf-Werte in Fließmittel I in Tab. 2.

5-Deazaalloxazine **8** – Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **8a–e** und **f**: 6 mmol Anilinoouracil **6** werden in 10 ml DMF (über saurem Aluminiumoxid und Molekularsieb 4 Å sc gereinigt und getrocknet) suspendiert, auf 5° gekühlt und mit 18 mmol (1.6 ml) POCl₃ versetzt. Die sofort entstehende klare Lösung wird 10 min gerührt, danach 75 ml Wasser zugegeben und 5 h stehen gelassen. Der entstehende farblose bis hellgelbe Niederschlag wird aus den in Tab. 3 genannten Lösungsmitteln umkristallisiert. Man erhält:

3,7,8-Trimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8a**): IR (KBr): 3450, 3190, 3150, 3080, 1740, 1665, 1620, 1500 cm⁻¹.

1,3,7,8-Tetramethyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8b**): Die analytischen und physikalischen Angaben stimmen mit den Angaben der Lit.⁴⁾ überein.

8-Hydroxy-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8c**): IR(KBr): 3400, 3170, 3040, 2940, 1705, 1660, 1620, 1585, 1510 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-8-hydroxy-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8d**): IR(KBr): 3400, 3310, 2960, 1705, 1655–1645, 1605, 1525, 1500, 1495 cm⁻¹.

8-Methoxy-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8e**): IR(KBr): 3180, 3090, 3050, 2940, 2820, 1720, 1665, 1620, 1585, 1510 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-8-methoxy-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8f**): Die analytischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben der Lit.⁴⁾ überein.

Darstellung von **8h** und **9a** sowie **8i** und **9b**: 2.6 g (10 mmol) **6h** werden in 15 ml DMF suspendiert, auf 5° gekühlt und mit 2.7 ml (30 mmol) POCl₃ versetzt. Es bildet sich dabei sofort eine gelb-orange Suspension. Man läßt 15 min bei 5° weiterrühren. Unter Kühlen gibt man zu der Suspension 75 ml Eis/Wasser, stellt den pH (3.5) auf 6 ein und sammelt sofort den anfallenden Niederschlag. Man erhält 2.0 g (74 %) **8h**. Aus dem wäßrigen Filtrat fallen innerhalb 5 h ca. 600 mg **9a** als gelbe Kristalle an, welche zu ca. 10 % durch **8h** verunreinigt sind. Umkristallisation von 500 mg dieses Niederschlages aus 50 ml DMF ergeben ca. 350 mg **9a**, das aus der noch warmen DMF-Lösung rein isoliert wird.

Tab. 2.: Analytische und physikalische Daten der Anilinouracil-Derivate 6 und 11

Ver- bin- dung	Substituenten in Position				Summenformel (Molmasse)	Ber.:			Ausb. (%)	Schmp. ° (Umkrst. aus)	R _f (Fl. I)
	1	5	7	8		C	Gef.: H	N			
6a	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ (245.3)	63.7 63.9	6.16 6.25	17.1 17.2	92	309 (DMF)	0.55
c	H	H	H	OH	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ (233.2)	56.7 56.4	4.75 4.65	18.0 18.1	83	>330 (DMSO)	0.38
d	CH ₃	H	H	OH	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ (247.3)	58.3 58.2	5.30 5.31	17.0 16.8	64	248 (Ethanol)	0.60
e	H	H	H	OCH ₃	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ (247.3)	58.3 58.3	5.30 5.29	17.0 16.9	95	276 (Ethanol)	0.63
h	H	H	H	N(CH ₃) ₂	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ (260.3)	60.0 59.9	6.20 6.22	21.5 21.4	89	265 (DMF)	0.63
i	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ (274.3)	61.3 61.0	6.61 6.52	20.4 20.3	72	171 (Ethanol)	0.71
k	H	H	OH	H	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ (233.2)	56.7 56.1	4.75 4.62	18.0 17.5	79	>330 (DMSO)	0.40
l	H	H	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ (260.3)	60.0 59.8	6.20 6.17	21.5 21.5	98	>330 (DMF)	0.52
m	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ (274.3)	61.3 60.9	6.61 6.54	20.4 20.6	81	264 (Ethanol)	0.72
11a	H	CHO	CH ₃	CH ₃	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ (273.3)	61.5 61.9	5.53 5.60	15.4 15.4	69	216 (Ethanol)	0.84
k	H	CHO	OH	H	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄ (261.2)	55.2 55.0	4.24 4.16	16.1 16.0	89	297 (DMF/Ethanol)	0.72
l	H	CHO	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ (288.3)	58.3 58.3	5.59 5.58	19.4 19.4	82	287 (Ethanol)	0.78
m	CH	CHO	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃ (302.3)	59.3 59.1	6.00 5.95	18.5 18.4	56	212 (Ethanol)	0.86

8-Dimethylamino-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8h**): IR(KBr): 3160, 3100, 3030, 2940, 2800, 1710, 1655, 1605, 1560, 1530–1505 cm⁻¹.

6-Dimethylamino-9-formyl-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**9a**): IR(KBr): 3600, 3460, 3040, 2900, 2860, 1735, 1680, 1640, 1620, 1550, 1525 cm⁻¹. Nach derselben Vorschrift erhält man **8i** und **9b**. Umkristallisation aus Ethanol. Ausb. bei Einsatz von 0.6 g (2.2 mmol) **6i**: 480 mg (77 %) **8i** und 100 mg (14 %) **9b**.

1,3-Dimethyl-8-dimethylamino-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8i**): IR(KBr): 3040, 2990, 2940, 2800, 1700, 1690, 1655, 1645, 1595, 1555, 1510 cm⁻¹.

1,3-Dimethyl-6-dimethylamino-9-formyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**9b**): IR(KBr): = 3060, 2940, 2870, 1705, 1665, 1645, 1600, 1545, 1525, 1495 cm⁻¹.

8-Acetoxy-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**8g**): 300 mg (1.16 mmol) **8d** werden in 10 ml Pyridin/Acetanhydrid (4:1) 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 50 ml

Tab. 3: Analytische und physikalische Daten der 5-Deazaalloxazine **8** und **9**

Ver- bin- dung	Substituenten in Position:			Ausb. (%)	Schmp. ° (Umkrst. aus)	Rf: Fl. I Fl. II	Summenformel (Molmasse)	Ber.:		
	1	7	8					C	H	N
8a	H	CH ₃	CH ₃	88	>330 (Glykolmono- methylether)	0.88 0.51	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ (255.3)	65.9 65.9	5.13 5.12	16.5 16.3
c	H	H	OH	96	>330 (DMSO)	0.54 0.05	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃ (243.2)	59.3 59.1	3.73 3.70	17.3 17.2
d	CH ₃	H	OH	78	321 (Ethanol)	0.87 0.38	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ (257.2)	60.7 60.3	4.31 4.27	16.3 16.0
e	H	H	OCH ₃	90	>330 (DMSO)	0.85 0.56	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ (257.2)	60.7 60.6	4.31 4.31	16.3 16.2
g	CH ₃	H	OCOCH ₃	66	234 (Acetonitril)	0.93 0.68	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ (299.3)	60.2 60.2	4.38 4.38	14.0 14.0
h	H	H	N(CH ₃) ₂	74	>330 (DMF)	0.70 0.35	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ (270.3)	62.2 61.8	5.22 5.19	20.7 20.5
i	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	77	240 (Ethanol)	0.90 0.73	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ (284.3)	63.4 63.4	5.67 5.66	19.7 19.7
k	H	OH	H	56	>330 (DMSO)	0.68 0.11	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃ (243.2)	59.3 58.8	3.73 3.65	17.3 16.8
l	H	N(CH ₃) ₂	H	80	323 (DMSO)	0.79 0.25	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ (270.3)	62.2 61.8	5.22 5.17	20.7 20.4
m	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	72	246 (Ethanol)	0.90 0.74	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ (248.3)	63.4 63.3	5.67 5.67	19.7 19.7
9	mit 6-N(CH ₃) ₂ und 9-CHO									
a	H	H	H	19	335 (DMF)	0.76 0.17	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ (298.3)	60.4 60.0	4.73 4.70	18.8 18.6
b	H	H	H	14	289 (Ethanol)	0.84 0.40	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ (312.3)	61.5 61.1	5.16 5.12	17.9 17.8

Eis/Wasser rührt man noch 30 min. Der Niederschlag wird mit Wasser und 5 ml Ethanol gewaschen, und man erhält 285 mg farblose Substanz, in welcher dc ca. 10 % **8d** nachgewiesen werden. Reinigung durch Lösen in 30 ml Chloroform, zweimalige Extraktion mit je 20 ml Sproz. Natriumcarbonat-Lösung, Eindampfen der dc. reinen Chloroform-Phase zur Trockne und Umkristallisation aus 35 ml Acetonitril. Man erhält 197 mg **8g** als farblose Nadeln (66 %). IR (KBr): 3060, 2960, 2850, 1760, 1710, 1665, 1620, 1610, 1510 cm⁻¹.

Darstellung von 8k-m – *Allgemeine Vorschrift*: 2 mmol **11** werden mit 10 g Polyphosphorsäure versetzt, auf 150° erhitzt und 12 h bei dieser Temp. gerührt. Nach dem Abkühlen gibt man 100 ml Wasser zu der klaren, gelblich-grünen Lösung und rührt 2 h bei 20°. Nach Neutralisation der Lösung mit Natronlauge auf pH 6 wird der Niederschlag gesammelt und aus dem in Tab. 3 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7-Hydroxy-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion(8k): IR (KBr): 3430, 3180, 3060, 2930, 2860, 1720, 1685, 1650, 1620, 1500 cm⁻¹.

7-Dimethylamino-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion(8l): IR (KBr): 3180, 3040, 2940, 2880, 2800, 1715, 1660, 1620, 1575, 1525 cm^{-1} .

1,3-Dimethyl-7-dimethylamino-2,4(1H,3H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (8m): IR (KBr): 3050, 2940, 2880, 2800, 1700, 1655, 1605, 1515 cm^{-1} .

Ausb., Schmp., Lösungsmittel der Umkristallisation, Rf-Werte in Fließmittel I (oberer Wert) und Fließmittel II (unterer Wert) und Analysen in Tab. 3. Alle Deazaalloxazine 8 und 9 zeigen im MS den entsprechenden Molpeak.

Literatur

- 1 3. Mitt.: R. W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 758 (1981).
- 2 R. W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 937 (1980).
- 3 R. W. Grauert, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 1802.
- 4 F. Yoneda, T. Takayama und A. Koshiro, Chem. Pharm. Bull. 27, 2507 (1979); K. Senga, K. Shimizu, S. Nishigaki und F. Yoneda, Heterocycles 6, 1361 (1977).
- 5 E. C. Taylor jr. und N. W. Kalenda, J. Am. Chem. Soc. 78, 5108 (1956); H. Fenner und P. Michaelis, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 751 (1972); S. Nishigaki, J. Sato, K. Shimizu, K. Furokawa, K. Senga und F. Yoneda, Chem. Pharm. Bull. 28, 142 (1980).
- 6 M. R. Chandramohan, M. S. Sardesai, S. R. Shah und S. Seshadri, Indian J. Chem. 7, 1006 (1969); M. Chandramohan und S. Seshadri, Indian J. Chem. 11, 1108 (1973).
- 7 H. J. Grande, C. G. van Schagen, T. Jarbandhan und F. Müller, Helv. Chim. Acta 60, 348 (1977).
- 8 R. W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 959 (1982).
- 9 F. Yoneda und M. Ichiba, Chem. Pharm. Bull. 20, 1832 (1972).
- 10 R. M. Cresswell und H. C. S. Wood, J. Chem. Soc. 1960, 4768.
- 11 W. Pfeleiderer und K.-H. Schündehütte, Justus Liebigs Ann. Chem. 612, 158 (1958).
- 12 V. Sakuma, S. Matsumoto, T. Nagamatsu und F. Yoneda, Chem. Pharm. Bull. 24, 338 (1976).
- 13 E. C. Taylor, F. Sowinski, T. Yee und F. Yoneda, J. Am. Chem. Soc. 89, 3369 (1967).

[Ph 523]