

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 502–509 (1982)

Zur Strukturabhängigkeit antikoagulanter Wirkungen: Barbitursäuren und Chinolone

Klaus Rehse* und Wolf-Dieter Kapp**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 2. Juli 1981

Die Synthese von Chinolon- und Barbitursäurederivaten mit Strukturanalogen zu den oralen Antikoagulantien Phenprocoumon, Warfarin und Diphenadion wird beschrieben. Das Chinolon **3** und die 5-Acylbarbitursäuren **8** liegen in enolisierter Form vor. Die warfarinanalogen 5-Alkylbarbitursäuren **5** sind enolisierbar. Alle Substanzen wurden einmalig oral an Ratten verabreicht (330 mg/kg) und zeigten keine antikoagulante Wirkung. In Übereinstimmung mit der *Silverman*-Hypothese für die Vit.-K-Epoxidase-Hemmung wird die Ursache für die Wirkungslosigkeit in der geringen Reaktionsbereitschaft der Titelverbindungen gegenüber Nucleophilen gesehen.

Structure Activity Relationships in Oral Anticoagulants: Barbituric Acids and Quinolones

The synthesis of quinolone and barbituric acid derivatives structurally related to the oral anticoagulants phenprocoumon, warfarin and diphenadione is reported. The quinolone **3** and the 5-acylbarbituric acids **8** are enolized in solution as well as in the solid state. The warfarin analogous 5-alkylbarbituric acids **5** are able to enolize and to form a cyclic hemiketal. No compound was found to have anticoagulant activity when once administered orally to rats (300 mg · kg⁻¹). The reason for the lack of activity is suggested to be the poor reactivity of the title compounds towards nucleophiles. The results may be regarded as support for the *Silverman* hypothesis of vitamin K epoxidase activity.

Aufgrund zahlreicher Befunde¹⁻³⁾ wird heute der Wirkungsmechanismus oraler Antikoagulantien vom 4-Hydroxycumarintyp in einer Inhibition der Vit.-K-Epoxid-Reduktase gesehen. Der hierdurch bedingte Vit.-K-Mangel hat die Bildung des anormalen Descarboxyprothrombins zur Folge, das unter physiologischen Bedingungen nicht mehr zum Thrombin aktiviert werden kann, da seine Fähigkeit zur Bindung der erforderlichen Calciumionen zu gering ist⁴⁻⁸⁾. Für Antikoagulantien vom 1,3-Indandiontyp wird stets vom gleichen Mechanismus ausgegangen. Die molekulare Basis der Reduktasehemmung durch Antikoagulantien ist bisher nicht bekannt. Wir haben nun durch Synthese zahlreicher neuer Klassen von Antikoagulantien⁹⁻¹²⁾ zeigen können, daß zwei strukturelle Kriterien die notwendige Voraussetzung für antikoagulante Wirkung sind: Das Molekül muß nucleophil substituierbar sein und eine enolische Gruppierung oder eine enolisierbare Ketogruppe aufweisen. *Silverman* hat kürzlich eine plausible Hypothese aufgestellt (s. Abb. 1), die diese Kriterien berücksichtigt¹³⁾. Hiernach soll im ersten Schritt durch elektrophile Addition eines Thiolprotons eine reaktive Verbindung **2** entstehen. Das intermediär gebildete Thiolation in der Reduktase soll **2** nunmehr unter Ausbildung einer kovalenten Bindung nucleophil substituieren. Da das Vorliegen einer zum Disulfid

** Teil der Dissertation W. Kapp, FU Berlin 1980.

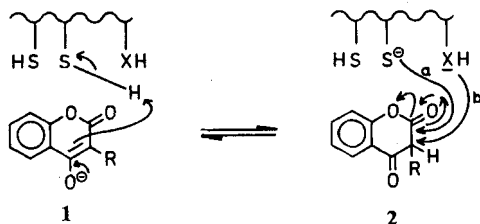


Abb. 1: Silverman-Hypothese der Vit.-K-Epoxid-Reduktasehemmung durch 4-Hydroxycumarine

oxidierbaren Dithiolgruppierung im Enzym für seine Reduktasewirkung als essentiell angesehen wird, folgt hieraus eine Inaktivierung des Enzyms. Leider kann diese Hypothese nicht direkt geprüft werden, da in vitro unter nicht-enzymatischen Bedingungen eine Substitution des 4-Hydroxycumarins durch Thiole unterbleibt. Dies ist unter thermodynamischen und kinetischen Aspekten auch verständlich, da wegen der Mesomeriestabilisierung des vinylogenen Carboxylatanions eine energetische Stabilisierung eintritt, so daß eine hohe Aktivierungsenergie zum Erreichen des postulierten Zwischenprodukts 2 aufgebracht werden müßte. Eine indirekte Prüfung der Hypothese sollte jedoch dadurch möglich sein, daß durch strukturelle Modifikationen einerseits die Enolisierungstendenz und andererseits die Reaktionsbereitschaft gegenüber nucleophilen Agenzien verändert wird. Wir haben daher in Fortführung unserer Arbeiten über die Strukturabhängigkeit antikoagulanter Wirkungen Verbindungen synthetisiert, die diesen Kriterien Rechnung tragen. In der vorliegenden Arbeit soll über Moleküle mit verbliebener Enolisierungstendenz und abgeschwächter Substituierbarkeit durch Nucleophile berichtet werden. Wir haben in Analogie zu 4-Hydroxycumarinen das Chinolonderivat 3 sowie die Alkylbarbitursäuren 4 und Acylbarbitursäuren 5 dargestellt. In allen Verbindungen sind Enolisierungsmöglichkeiten gegeben. Die Reaktionsbereitschaft gegenüber Nucleophilen sollte gering sein.

Das dem Phenprocoumon analoge Chinolonderivat 3 wurde in Anlehnung an Grigoryan¹⁴⁾ durch Umsetzung eines geeignet substituierten Malonesters mit N-Methylanilin gewonnen. Das ¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃ zeigt neben den strukturbeweisenden Signalen (s. exp. Teil) ein breites Singulett bei 6.2 ppm, das bei Zugabe von D₂O verschwindet. Hieraus ist abzuleiten, daß 3 im verwendeten Lösungsmittel in der Enolform vorliegt. Im IR-Spektrum (KBr) beobachtet man zwischen 3600 und 2800 cm⁻¹ intensive Absorption, die deutlich macht, daß die Enolform 3 auch im festen Zustand vorliegt.

Zur Darstellung von 4 wurde analog Whiteley¹⁵⁾ eine entsprechend substituierte Malonsäure mit N,N'-Diphenylharnstoff umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum wird ein Dublett bei 4.00 ppm beobachtet (J = 3.7 Hz), das dem Proton in 5-Stellung der Barbitursäure zuzuordnen ist. Das Signal verschwindet nach Zugabe von D₂O, wodurch sich erwartungsgemäß das Signal des benachbarten Methinprotons bei 3.61 ppm zum Triplett vereinfacht. Im gewählten Lösungsmittel liegt 4 also in der Trionform vor. Das in KBr aufgenommene IR-Spektrum zeigt im Bereich von 3100–3600 cm⁻¹ keine Absorption, so daß die Trionform auch für den Festzustand gesichert ist.

Um noch etwas näheren Einblick in die Enolisierbarkeit von Barbitursäuren mit einem gerinnungsphysiologisch brauchbaren Alkylrest zu gewinnen, wurde versucht, die

warfarinanalogen Verbindungen **5** darzustellen. Dies gelingt bei Einsatz von 1,3-Diphenylbarbitursäure durch mehrtägiges Stehenlassen mit Chlorbenzalacetone in Ethanol bei Raumtemp. Das in KBr aufgenommene IR-Spektrum von **5a** zeigt durch das Fehlen jeglicher Absorption im Bereich der OH-Valenzschwingung, daß die Verbindung im Festzustand nicht enolisiert ist. Diese Schlußfolgerung gilt wohl auch für den Gaszustand: Im Massenspektrum ergibt der Verlust von 43 Masseneinheiten den Basispeak. Dies steht mit der Struktur **5a** in Einklang, da bei **6a** ein Verlust von 58 ME durch RDA-Spaltung zu erwarten wäre. Die Enolisierungsverhältnisse ändern sich jedoch, wenn **5a** in ein basisches Lösungsmittel wie Pyridin eingebracht wird. Das in $[D_5]$ Pyridin aufgenommene 1H -NMR-Spektrum zeigt das für cyclische Halbketale vom Warfarintyp charakteristische ABX-Spinsystem¹¹). Die Leichtigkeit, mit der die Cyclisierung eintritt, wird noch dadurch unterstrichen, daß bei Umsetzung von 1,3-Dimethylbarbitursäure mit 4-Chlorbenzalacetone in Ethanol bzw. Isopropanol ohne Katalysator bei Raumtemp. nur die Ketale **6b** und **6c** isoliert werden. Ihre Struktur wurde NMR-spektroskopisch (ABX-Spinsystem) und massenspektrometrisch (RDA-Spaltung) gesichert.

Zur Darstellung von Analoga zum Diphenadion, das als eines der stärksten indirekt wirkenden Antikoagulantien gilt¹⁶), haben wir versucht, Verbindungen vom Typ **7** darzustellen. Hierzu wurde 1,3-Dimethyl- bzw. 1,3-Diphenylbarbitursäure mit Diphenylketen (als Chinolinaddukt) umgesetzt. Die in $CDCl_3$ erhaltenen 1H -NMR-Spektren zeigen ein scharfes Singulett bei 18.24 bzw. 18.06 ppm, das nach Zugabe von D_2O verschwindet. Damit steht fest, daß die erhaltenen Verbindungen in enolisierter Form vorliegen und zwar so, daß ein Sechsringchelate gebildet wird. Dies ist nur bei den tautomeren Formen **8** und **9** möglich. Welche der beiden Formen vorliegt, haben wir zunächst UV-spektroskopisch untersucht. Die langwelligste Absorption wird bei 284 nm (**a**) bzw. 282 nm (**b**) oder 272 nm (**c**) gefunden. Die langwelligste Absorption von 5-Benzyliden-1,3-dimethylbarbitursäuren liegt bei 310 nm, so daß die vorliegenden Daten für die Existenz des Tautomers **8** sprechen. Die Befunde stehen auch in Einklang mit den erweiterten Woodward Regeln¹⁷), die für **9c** eine langwelligste Absorption um 340 nm erwarten lassen, während λ_{max} tatsächlich 272 nm beträgt. Eine weitere Stütze für die Interpretation liefert das 1H -NMR-Spektrum vom Typ **c**: hier wird eine Kopplung von 1 Hz zwischen dem chelatisierten Proton bei 16.82 ppm und dem olefinischen Proton bei niedrigstem Feld (8.42 ppm, $J = 16/1$ Hz) beobachtet, die nach Zugabe von D_2O verschwindet. Eine Kopplung dieser Größe über vier Bindungen ist jedoch nur in der W-Formation von **8c** möglich, so daß für diesen Fall die exocyclische Lage der enolischen Doppelbindung völlig gesichert ist.

Die beschriebenen Verbindungen (außer **5b** und **6a**) wurden in einer Dosierung von jeweils 330 mg/kg einmalig oral an Ratten verabreicht. Die motorische Aktivität der Ratten wurde durch die Substanzen nicht beeinflusst. In keinem Fall wurde eine signifikante Verlängerung der Prothrombinzeit beobachtet. Wir interpretieren diesen Befund dahingehend, daß neben ausreichenden Enolisierungsmöglichkeiten, wie sie bei den Verbindungen vom Typ **3** und **8** mit Sicherheit, bei **4** und **5** mit hoher Wahrscheinlichkeit gegeben sind, auch genügende Reaktivität des Moleküls gegenüber Nucleophilen für das Auftreten antikoagulanter Wirkungen erforderlich ist. In diesem Sinne werten wir die vorliegenden Befunde als Stütze für die Silverman-Hypothese.

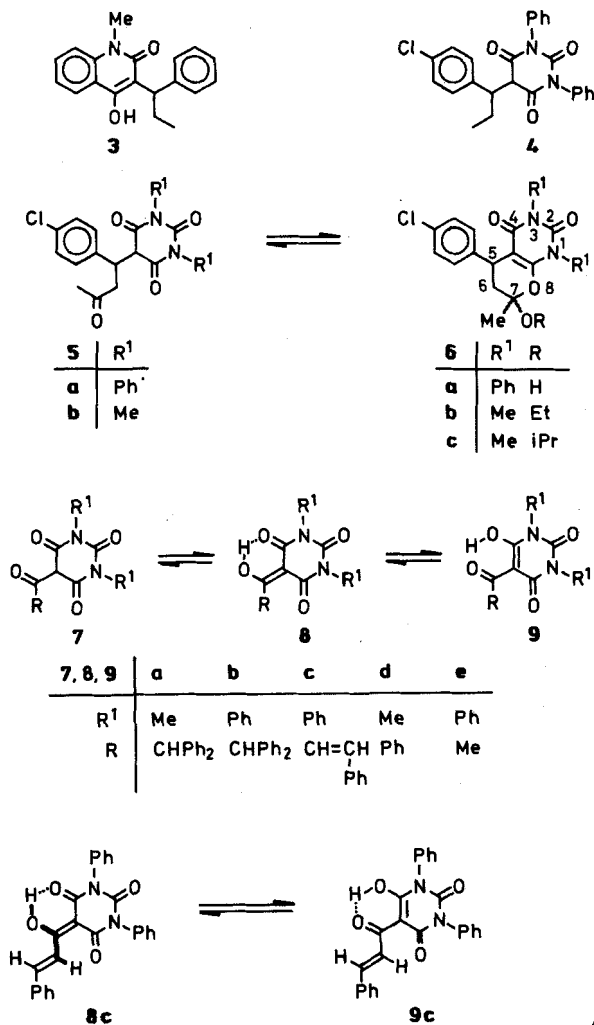


Abb. 2: Chinolon- und Barbitursäureverbindungen mit Strukturanalogien zu den Antikoagulantien Phenprocoumon, Warfarin und Diphendion

Abb. 3: ⁴J-Kopplung von 5-Cinnamoylbarbitursäure

Experimenteller Teil

4-Hydroxy-1-methyl-3-(1-phenylpropyl)-chinolin-2-on (3)

60 ml Diphenylether werden auf 220° erhitzt. Unter Rühren werden 10.7 g N-Methylanilin und 30.6 g 1-Phenylpropylmalonsäurediethylester hinzugefügt und noch 2 h bei 220° am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Ether aufgenommen und mehrmals mit 10proz. NaOH ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird angesäuert und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Es wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wird in wenig Ether aufgenommen und nach Zugabe von Petrolether 3 erhalten. Farblose Kristalle (Ether), Schmp. 175°, Ausb. 3 % d.Th. –

$C_{19}H_{19}NO_2$ (293.37) Ber. C 77.8 H 6.49 N 4.8 Gef. C 77.8 H 6.51 N 4.7. – IR(KBr): 3600–2800, 1620, 1600, 1560, 1440, 1375, 1320, 1215, 1140 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.91 (dd, J = 8/1 Hz, 1H, H-5), 7.6–7.1 (m, 8H, arom.), 6.2 (s, breit, 1H, austauschb., 4-OH), 4.88 (t, J = 7 Hz, 1H, H-1'), 3.75 (s, 3H, N- CH_3), 2.2 (m, 2H, CH_2), 1.03 (t, 3H, CH_3). – MS (70 eV): m/z = 293 (5 %, M^+), 278 (10), 264 (6), 202 (7), 58 (28), 43 (100).

5-[1-(4-Chlorphenyl)-propyl]-1,3-diphenyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (4)

1.3 g (5 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-propylmalonsäure⁴³⁾ werden in 50 ml $CHCl_3$ gelöst und mit 1.4 g (10 mmol) Phosphoroxotrichlorid versetzt und 30 min bei 60° gerührt. Zu dieser Lösung werden portionsweise 1.1 g (5 mmol) N,N'-Diphenylharnstoff gegeben und 6 h unter Rückfluß bei 60° weiter gerührt. Zu dem erkalteten Reaktionsgemisch werden vorsichtig 100 ml Ethanol gegeben und nach 3 h die Lösungsmittel bis auf 10 ml entfernt und 100 ml Wasser zugesetzt. Die entstandene gummiartige Masse wird in Wasser suspendiert und 2mal mit je 50 ml $CHCl_3$ extrahiert; die Chloroformphasen werden verworfen. Die wäßrige Phase wird dann solange mit Na_2CO_3 versetzt, bis pH 8 erreicht ist. Diese Suspension wird nun erneut mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformphasen werden getrocknet, eingeeengt, mit Petrolether versetzt, und der Niederschlag wird mehrmals aus Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ether), Schmp. 166–168°, Ausb.: 23 % d.Th. – $C_{25}H_{21}ClN_2O_3$ (432.9) Ber. C 69.4 H 4.89 N 6.5 Gef. C 69.3 H 4.86 N 6.4. – IR(KBr): 3060, 3040, 2965, 2935, 2880, 1770, 1705, 1690, 1595, 1490, 1455, 1395, 1360, 1340, 1315, 1250, 1220, 1200, 1180, 1120, 1090, 1070, 1015, 925, 910, 855, 825, 760, 750, 735, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.6–6.8 (m, 14H, arom.), 4.00 (d, 1H, J = 3.7 Hz, H-5, austauschbar), 3.61 (dt, 1H, J = 3.7 Hz, J = 7.3 Hz, H-1'), 2.17 (dq, 2H, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, $-CH_2-CH_3$), 0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz, $-CH_2-CH_3$). – MS (70 eV): m/z = 432/434 (17, 5 %, M^+), 284/286 (10/4), 281 (100), 194 (3), 193/195 (17/5), 165/167 (40/15), 161 (37), 153/155 (65/22), 152/154 (60/20), 137/139 (20/7), 133 (7), 125/127 (70/25), 110 (25), 117 (15), 116 (8), 115 (14), 105 (10), 104 (11), 103 (8), 102 (16), 101 (15), 93 (25), 91 (20), 89 (5), 77 (20), 69 (12), 65 (13), 51 (12).

5-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-butyl]-1,3-diphenyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5a)

1.4 g 1,3-Diphenylbarbitursäure und 0.9 g 4-Chlorbenzalaceton werden in 100 ml Ethanol bis zur Lösung erwärmt und zwei Tage bei Raumtemp. belassen; dabei wird öfter der entstandene Niederschlag durch kurzes Erwärmen aufgelöst. Die auf 20 ml eingeeengte ethanolische Lösung wird mit 50 ml Ether versetzt und der Niederschlag verworfen. Dieser Vorgang wird wiederholt und die verbleibende Lösung mit Petrolether versetzt. Der so erhaltene Niederschlag wird mehrmals aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 190°, Ausb.: 15 % d.Th. – $C_{26}H_{21}ClN_2O_4$ (460.9) Ber. C 67.8 H 4.59 N 6.1 Gef. C 67.7 H 4.51 N 6.0. – IR(KBr): 3065, 3045, 2930, 2910, 1760, 1710, 1695, 1595, 1495, 1455, 1395, 1375, 1365, 1320, 1260, 1220, 1180, 1160, 1095, 1015, 840, 760, 745, 640 cm^{-1} . MS (70 eV): m/z = 460/462 (60/25 %, M^+), 418/420 (27/10), 417/419 (100/38), 403/405 (7/2), 298/300 (35/9), 205/207 (28/8), 181/183 (25/7), 180/182 (7/5), 179/181 (22/25), 165/167 (28/7), 161 (25), 138 (10), 137/139 (25/10), 120 (20), 119 (99), 116 (15), 115 (20), 102/104 (21/12), 101/103 (20/10), 93 (50), 91 (48), 77 (40), 69 (16), 65 (16), 63 (10).

5-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-butyl]-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5b)

6b oder **6c** werden 24 h in Ether unter Zugabe einiger Tropfen konz. Salzsäure gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, in CH_2Cl_2 aufgenommen, getrocknet und i. Vak. entfernt. Farblose Kristalle, Schmp. 108°, Ausb.: 95 % d.Th. – IR(KBr): 1740, 1710, 1690, 1660, 1450, 1415, 1375, 1265, 755 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ (ppm) = 7.18 (AA', 2H, arom. J = 8 Hz, H-3, H-5'), 6.93 (XX', 2H, arom. J = 8 Hz, H-2, H-6), 4.09 (ddd, 1H, J = 9.5/5.5/4 Hz, H-1'), 3.91 (d, J = 4 Hz, H-5), 3.47 (dd, J = 17.5/9.5 Hz, H-3'), 3.12 (s, 3H, N- CH_3), 3.04 (s, 3H, N- CH_3), 2.92 (dd, J =

17.5/5.5 Hz, H-3'), 2.19 (s, 3H, CO-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 338/336 (6/16 %, M⁺), 295/293 (35/84), 279 (10), 236 (10), 183 (18), 181 (51), 165 (32), 137 (22), 102 (19), 43 (100).

5-(4-Chlorphenyl)-7-hydroxy-7-methyl-1,3-diphenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano[3,2-e]-pyrimidin-2,4-dion (6a)

¹H-NMR ([D₅]Pyridin): δ (ppm) = 7.5–6.9 (m, 14H, arom.), 4.88 (X, 1H, H-5), 3.77 (A, 1H, J_{AX} = 9 Hz, J_{AB} = 17 Hz, H-6), 3.30 (B, 1H, J_{AB} = 17 Hz, J_{BX} = 7 Hz, H-6), 2.14 (s, 3H, CH₃, H-7).

5-(4-Chlorphenyl)-7-ethoxy-1,3,7-trimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano[3,2-e]pyrimidin-2,4-dion (6b)

0.8 g (5 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure und 1.0 g (5.5 mmol) 4-Chlorbenzalacetone werden in 10 ml Ethanol bei 60° gelöst und 4 Tage bei Raumtemp. belassen. Während dieser Zeit wird täglich der entstandene Niederschlag durch vorsichtiges Erwärmen in Lösung gebracht. Die schließlich entstandenen Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 200–201°, Ausb.: 73 % d. Th. – C₁₈H₂₁ClN₂O₄ (364,8) Ber. C 59.3 H 5.80 N 7.7 Gef. C 59.5 H 5.88 N 7.7. – IR (KBr): 2975, 2940, 2885, 1700, 1655, 1650, 1640, 1575, 1490, 1460, 1440, 1390, 1380, 1365, 1305, 1285, 1265, 1235, 1190, 1185, 1175, 1160, 1110, 1070, 1050, 1010, 990, 965, 950, 925, 900, 840, 830, 775, 750, 720, 655 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.13 (AA', 2H, J = 9 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.06 (BB', 2H, J = 9 Hz, H-2', H-6', arom.) 4.04 (X, 1H, H-5), 3.57 (q, 2H, J = 7 Hz, O-CH₂-CH₃), 3.44 (s, 3H, N-CH₃), 3.31 (s, 3H, N-CH₃), 2.31 (B, 1H, J_{AB} = 14 Hz, J_{BX} = 4 Hz, H-6), 2.17 (A, 1H, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 7.5 Hz, H-6), 1.58 (s, 3H, C(OCH₂CH₃)CH₃, 0.99 (t, 3H, J = 7 Hz, =-CH₂-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 364/366 (20/7 %, M⁺), 335/337 (4/1), 319/321 (4/1), 318/320 (4/3), 303/305 (4/1), 293/295 (20/7), 277/279 (5/2), 209/211 (5/2), 181/183 (7/3), 163/165 (7/5), 144 (8), 137 (6), 115 (8), 91 (30), 86 (100), 69 (10).

5-(4-Chlorphenyl)-7-isopropoxy-1,3,7-trimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano[3,2-e]pyrimidin-2,4-dion (6c)

Darstellung wie **6b** in Isopropanol. Farblose Kristalle (Isopropanol), Schmp. 181–183°, Ausb.: 65 % d. Th. – C₁₉H₂₃ClN₂O₄ (378,8) Ber. C 60.2 H 6.12 N 7.4 Gef. C 60.1 H 6.04 N 7.4. – IR (KBr): 2980, 2940, 2880, 1705, 1650, 1640, 1580, 1490, 1445, 1390, 1370, 1285, 1165, 1195, 1185, 1180, 1160, 1115, 1090, 1060, 1015, 1000, 910, 870, 820, 770, 750, 720, 650 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.22 (AA', 2H, J = 8.5 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.10 (BB', 2H, J = 8.5 Hz, H-2', H-6', arom.), 4.03 (sept, 1H, J = 6 Hz, J = 6 Hz, O-CH(CH₃)₂), 4.00 (X, 1H, H-5), 3.42 (s, 3H, N-CH₃), 3.30 (s, 3H, N-CH₃), 2.27 (A, 1H, J_{AB} = 13.5 Hz, J_{AX} = 6 Hz, H-6), 2.14 (B, 1H, J_{AB} = 13.5 Hz, J_{BX} = 3 Hz, H-6), 1.59 (s, 3H, C(OiPr)CH₃), 1.02 (d, 6H, J = 6 Hz, O-CH(CH₃)₂). – MS (70 eV): m/z = 378/380 (10/3 %, M⁺), 336/338 (9/3), 335/337 (8/3), 319/321 (6/2), 318/320 (2/1), 294/296 (10/3), 293/295 (100/31), 297/281 (12/3), 277/279 (5/12), 303 (1), 223/225 (3/1), 222/224 (6/2), 181/183 (32/8), 165 (5), 100 (7), 86 (3).

5-(1-Hydroxy-2,2-diphenyl-ethyliden)-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (8a)

Darstellung analog **8b** aus 0.8 g (5 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 117°, Ausb.: 42 % d. Th. – C₂₀H₁₈N₂O₄ (350,4) Ber. C 68.6 H 5.18 N 8.0 Gef. C 68.4 H 5.03 N 7.9. – IR (KBr): 3040, 3020, 2995, 2955, 1730, 1685, 1665, 1650, 1635, 1600, 1580, 1560, 1550, 1490, 1440, 1400, 1355, 1335, 1270, 1260, 1220, 1160, 1115, 1030, 1010, 1000, 950, 930, 900, 880, 845, 790, 770, 750, 740, 720, 700, 620, 615 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 18.24 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.30 (s, 10H, arom.), 7.03 (s, 1H, H-2'), 3.35 (s, 3H, N-CH₃), 3.30 (s, 3H, N-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 351 (25 %, (M+1)), 350 (95, M⁺), 259 (7), 238 (7), 189 (6), 183 (100), 168 (80), 167 (75), 166 (35), 152 (21), 142 (18), 126 (25), 115 (8), 91 (5), 77 (8), 69 (25).

5-(1-Hydroxy-2,2-diphenyl-ethyliden)-1,3-diphenyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (8b)

1.4 g (5 mmol) 1,3-Diphenylbarbitursäure und 0.8 g (2.5 mmol) Diphenylketen (als Chinolinaddukt) werden mit 1 Tropfen Triethylamin in 25 ml Toluol 3 h am Rückflußkühler auf 110° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 24 h bei Raumtemp. belassen. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Petrolether behandelt. Die isolierten festen Anteile werden in Ethanol gelöst und mehrmals umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 125°, Ausb.: 12 % d.Th. – $C_{30}H_{22}N_2O_4$ (474.5) Ber. C 75.9 H 4.67 N 5.9 Gef. C 74.8 H 4.70 N 5.8. – IR (KBr): 3060, 3030, 1740, 1690, 1680, 1645, 1630, 1600, 1585, 1565, 1550, 1490, 1460, 1450, 1400, 1350, 1330, 1230, 1190, 1170, 1135, 1070, 1030, 1005, 920, 880, 800, 790, 750, 735, 720, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 18.06 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.4–7.0 (m, 20H, arom.), 6.96 (s, 1H, H-2'). – MS (70 eV): m/z = 475 (31 %, M^+), 474 (80, M^+), 308 (140), 307 (100), 188 (12), 167 (28), 166 (25), 165 (35), 152 (10), 121 (8), 120 (80), 119 (8), 93 (18), 91 (5), 77 (20), 69 (15).

5-(1-Hydroxy-3-phenyl-propenyliden)-1,3-diphenyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (8c)

Aus 1.4 g (5 mmol) 1,3-Diphenylbarbitursäure und 1.7 g (6.25 mmol) Zimtsäureanhydrid analog **8d**. Gelbe Kristalle ($CHCl_3$ /EtOH), Schmp. 301–303°, Ausb.: 39 % d.Th. – $C_{25}H_{18}N_2O_4$ (410.4) Ber. C 73.2 H 4.42 N 6.8 Gef. C 72.8 H 4.11 N 6.8. – IR (KBr): 3110, 3060, 1730, 1680, 1670, 1620, 1595, 1575, 1525, 1490, 1435, 1395, 1340, 1325, 1290, 1270, 1230, 1190, 1070, 1040, 1025, 1000, 985, 900, 870, 840, 805, 795, 760, 755, 740, 695, 620 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 16.82 (d, 1H, J = 1 Hz, OH, austauschbar), 8.52 (dd, 1H, J = 16.2 Hz, J = 1 Hz, H-2'), 7.7–7.1 (m, 15H, arom.), 7.92 (d, 1H, J = 16.2 Hz, H-3'). – MS (70 eV): m/z = 410 (46 %, M^+), 409 (12), 393 (12), 392 (50), 375 (3), 365 (2), 333 (10), 307 (1), 299 (4), 291 (5), 273 (15), 263 (10), 245 (25), 235 (8), 214 (5), 197 (10), 192 (13), 172 (13), 171 (25), 144 (15), 131 (100), 120 (9), 119 (15), 116 (13), 115 (20), 105 (16), 104 (11), 103 (50), 93 (65), 91 (16), 77 (30).

5-(1-Hydroxy-1-phenyl-methyliden)-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (8d)

0.8 g (5 mmol) 1,3-Diphenylbarbitursäure und 2.5 g (6 mmol) Benzoesäureanhydrid werden fein verrieben und bei 150–175° geschmolzen; diese Temp. wird 6 h erhalten; danach wird die erkaltete Schmelze in Ether suspendiert und abfiltriert. Der Niederschlag wird in 20 ml 10proz. NaOH gegeben und 1 h gerührt. Das Filtrat wird mit konz. HCl neutralisiert und der hierbei entstehende Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 100°, Ausb.: 45 % d.Th. – $C_{13}H_{12}N_2O_4$ (260.2), Ber. C 60.0 H 4.61 N 10.8 Gef. C 59.9 H 4.47 N 10.6. – IR (KBr): 3440, 3060, 2960, 1725, 1685, 1670, 1635, 1600, 1585, 1540, 1490, 1450, 1405, 1355, 1295, 1270, 1220, 1180, 1080, 1055, 1000, 980, 955, 820, 805, 780, 765, 755, 710 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 17.74 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.6–7.4 (m, 5H, arom.), 3.43 (s, 3H, N- CH_3), 3.26 (s, 3H, N- CH_3). – MS (70 eV): m/z = 260 (65 %, M^+), 259 (100), 231 (6), 203 (2), 202 (12), 183 (10), 175 (4), 174 (4), 147 (4), 146 (5), 105 (55), 89 (5), 77 (50), 69 (10), 51 (10).

5-(1-Hydroxyethyliden)-1,3-diphenyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (8e)

1.4 g (5 mmol) 1,3-Diphenylbarbitursäure werden mit 5 ml Acetanhydrid und 1.4 g (20 mmol) Natriumacetat bei 110° 60 min gerührt. Die erkaltete Lösung wird mit 80 ml Eiswasser versetzt und 30 min weiter gerührt. Nach 12 h wird der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 156°, Ausb.: 83 % d.Th. – $C_{18}H_{14}N_2O_4$ (322.3) Ber. C 67.1 H 4.38 N 8.7 Gef. C 66.8 H 4.09 N 8.6. – IR (KBr): 3420, 3060, 2925, 1735, 1700, 1690, 1635, 1600, 1570, 1490, 1455, 1405, 1370, 1330, 1290, 1235, 1190, 1170, 1160, 1125, 1070, 1015, 845, 800, 790, 760, 750, 695, 635 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 17.13 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.6–7.1 (m, 10H, arom.), 2.75 (s, 3H, =C- CH_3). – MS (70 eV): m/z = 322 (99 %, M^+), 203 (100), 175 (10), 174 (1), 160 (8), 157 (10), 133 (12), 119 (90), 93 (80), 91 (35), 84 (40), 77 (15), 69 (10), 51 (5), 43 (60).

Literatur

- 1 P. Ren, P.Y. Stark, R.L. Johnson und R.G. Bell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **201**, 541 (1977).
- 2 D.S. Whitton, J.A. Sadowski und J.W. Suttie, *Biochemistry* **17**, 1371 (1978).
- 3 C.M. Siegfried, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **83**, 1488 (1978).
- 4 P.O. Ganrot und J.E. Niléhn, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **22**, 17 (1968).
- 5 J. Steuflo, P. Fernlund und W. Egan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 2730 (1974).
- 6 S. Magnusson, L. Sottrup-Jensen, T.E. Petersen, H.R. Morris und A. Dell, *FEBS Lett.* **44**, 189 (1974).
- 7 G.L. Nelsestuen, T.H. Zytkevich und J.B. Howard, *J. Biol. Chem.* **249**, 6347 (1974).
- 8 J. Stenflo, *J. Biol. Chem.* **249**, 5527 (1974).
- 9 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 979 (1977).
- 10 K. Rehse, J. Wagenknecht und N. Rietbrock, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 986 (1978).
- 11 K. Rehse und J. Tenczer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 249 (1980).
- 12 K. Rehse, W. Schinkel und U. Siemann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 344 (1980).
- 13 R.B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5421 (1980).
- 14 L.V. Gyul'budagyan, Z.L. Bagratuni und V.A. Grigoryan, *Arm. Khim. Zh.* **20**, 522 (1967); *C.A.* **68**, 87119w (1968).
- 15 M.A. Whiteley, *J. Chem. Soc.* **91**, 1330 (1907).
- 16 J.T. Coleman, L.L. Long und S. Willy, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **80**, 139 (1952).
- 17 M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, S. 35, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1979.

[Ph 459]

 Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 509–514 (1982)
Structure and Properties of Cyclic Polymethylene Ureas, III^{1,2)}Synthesis and Biological Activity of Some Mannich Bases of Tetrahydro-2-(1*H*)-Pyrimidinone

Dorothea Sidzhakova^{*)}***), Damian Danchev^{**)}, Angel S. Galabov^{***)}, Emilia Velichkova^{***)}, Alexander Karparov^{***)} and Nevena Chakova^{***)}

^{**) Faculty of Pharmacy, Medical Academy, Dunav 2, 1000 Sofia, Bulgaria}

^{***) Department of Virology, Institute of Infectious and Parasitic Diseases, Medical Academy, Belo More 8, 1527 Sofia, Bulgaria}
 Eingegangen am 3. Juli 1981

Some *N*-mono-**2a–e** and *N,N'*-bis(aminomethyl) derivatives **3a–b** of tetrahydro-2-(1*H*)-pyrimidinone **1a** and tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinethione **1e** are obtained by the *Mannich* reaction of **1a** or **1e** with formaldehyde and secondary amines. The compounds show a marked antiviral activity.

Struktur und Eigenschaften cyclischer Polymethylen-Harnstoffe, 3. Mitt.: Synthese und biologische Aktivität von einigen Tetrahydro-2(1*H*)-Pyrimidinon-Mannich-Basen

Es wurden *N*-mono- **2a–e** und *N,N'*-bis-aminomethyl-Derivate **3a–b** von Tetrahydro-2-(1*H*)-pyrimidinon **1a** und Tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinthion **1e** durch *Mannich* Reaktion von **1a** oder **1e** mit