

Literatur

- 1 R.C. Blakemore, T.H. Brown, G.J. Durant, J.C. Emmett, G.R. Ganellin, M.E. Parsons und A.C. Rasmussen, *Br. J. Pharmacol.* **70**, 105 (1980).
- 2 R.C. Blakemore, T.H. Brown, G.J. Durant, C.R. Ganellin, M.E. Parsons, A.C. Rasmussen und D.A. Rawlings, *Br. J. Pharmacol.* **74**, 200 (1981).
- 3 Smith Kline & French Laboratories Ltd (Erf. T.H. Brown, R.J. Iffe) DE 28 11 477 (16.3.78); C.A. **89**, 215 441t (1978).
- 4 Glaxo Group Limited (Erf. J.W. Clitherow et al.) EP 0016565 (1.10.80); C.A. **94**, 192 345b (1981).
- 5 Dissertation P. Spengler, Mainz, in Vorbereitung.
- 6 G. Losse, W. Hessler und A. Barth, *Chem. Ber.* **91**, 150 (1958).
- 7 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, *Arzneim.-Forsch.* **29**, 595 (1979).

[Ph 535]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 006–009 (1983)

Antineoplastika, 14. Mitt.¹⁾**Cyclohexylderivate der 5-aminomethinylierten Barbitursäure**

Alfred Kreutzberger* und Elfriede Kreutzberger

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 7. Dezember 1981

Aus der mit s-Triazin (**1**) durchführbaren Aminomethinylierung der 1-Cyclohexyl- (**2a**) und 1,3-Dicyclohexylbarbitursäure (**2b**) gehen die korrespondierenden Cyclohexylderivate der 5-aminomethinylierten Barbitursäure **4a** und **4b** hervor. Insbesondere **4b** vermag antineoplastische Effekte auszulösen.

Antineoplastic Agents, XIV: Cyclohexyl Derivatives of 5-(Aminomethyl)-barbituric Acid

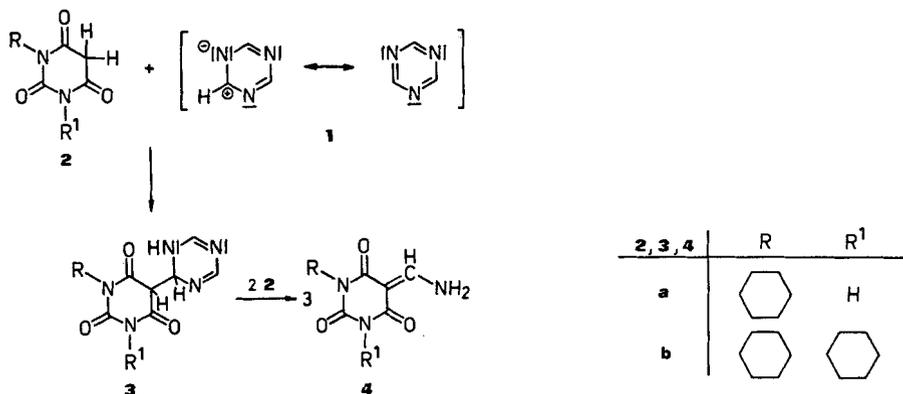
The aminomethinylation of 1-cyclohexyl- (**2a**) and 1,3-dicyclohexylbarbituric acid (**2b**) succeeds by means of s-triazine (**1**). It leads to the cyclohexyl derivatives **4a** and **4b** of 5-(aminomethyl)barbituric acid. Particularly **4b** is capable of exerting antineoplastic effects.

Oxoheterocyclen stellen das gemeinsame Strukturcharakteristikum einer Reihe von Antineoplastika wie 5-Fluoruracil²⁾, Hycanthon³⁾, Bleomycin A₂⁴⁾ und Etoposid⁵⁾ dar. Dasselbe Strukturprinzip liegt auch den in jüngerer Zeit entwickelten 5-aminomethinylierten Barbitursäuren zugrunde, von denen insbesondere die 5-Aminomethylen-1,3-dimethylbarbitursäure⁶⁾ und 5-Aminomethylen-1-propylbarbitursäure⁷⁾ auffallende antineoplastische Effekte auszulösen vermögen.

Nunmehr sind in Anlehnung an tumorhemmende Wirkstoffe, in denen alicyclische Partialstrukturen ein wesentliches Strukturmerkmal bilden, wie in Lomustin⁸⁾ und Semustin⁹⁾, entsprechende Strukturelemente in die gegenwärtigen Untersuchungen einbezogen worden. Als Syntheseprinzip zur Entwicklung der konzipierten Strukturen erschien die Aminomethinylierung¹⁰⁾ geeignet, die sich in neuerer Zeit bereits zur Synthese von Virustatika¹¹⁾ und Muskelrelaxantien¹²⁾ bewährt hatte.

Erste Realisierung hat die vorliegende Konzeption in der zu 5-Aminomethylen-1-cyclohexylbarbitursäure (**4a**) führenden Umsetzung von 1-Cyclohexylbarbitursäure (**2a**) mit s-Triazin (**1**) gefunden. In analoger Weise ist aus der Umsetzung von 1,3-Dicyclohexylbarbitursäure (**2b**) mit **1** die 5-Aminomethylen-1,3-dicyclohexylbarbitursäure (**4b**) hervorgegangen.

Als Initialschritt der zu den 5-Aminomethylenbarbitursäuren **4** führenden Bildungsweise ist der elektrophile Eingriff eines durch die Mesomerie des s-Triazins (**1**) bedingten positivierten C-Atoms in die aktive Methylengruppe der betreffenden Barbitursäure **2** in Betracht zu ziehen. Dieser zu dem Zwischenprodukt **3** führende Vorgang kann sich aufgrund des Vorliegens dreier gleicher Partialstrukturen in **1** noch zweimal wiederholen. Durch die hiermit simultan einhergehende Spaltung des s-Triazinringes wird das Endprodukt **4** gebildet. Strukturtyp **4** ist aufgrund von ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen als Enamin zu formulieren⁷⁾. Der chemische Strukturbeweis für Verbindungstyp **4** liegt in der Identität der nach dem vorliegenden Verfahren dargestellten Substanzen **4a** und **4b** mit den entsprechenden aus **2a** und **2b** mittels Formamid gewonnenen Substanzproben **4a** und **4b**.



Die Prüfung auf antineoplastische Eigenschaften wies **4b** als eine Substanz aus, die in der Dosierung 400 mg/kg an der Maus bei lymphoider Leukämie L-1210 eine Verlängerung der Lebensspanne um 14 % zu bewirken vermag.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Messingblock, nicht korr. IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer Modell 457 und 237.

5-Aminomethylen-1-cyclohexylbarbitursäure (4a)

a) aus s-Triazin (1)

Eine durch Eintragen von 6,3 g (0,03 mol) **2a**^{13,14} und 2,4 g (0,03 mol) **1** in 60 ml absol. Ethanol erhaltene Lösung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die beim Abkühlen erhaltene Festsubstanz wird aus Methanol/Chloroform (1:1) in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 299–300° erhalten. Ausb. 5,6 g (79 % d.Th.). – IR (KBr): 3420, 3180 (NH-Valenz), 2890 (CH-Valenz), 1690 (O=C-Valenz), 1590 (NH-Deformation), 1440, 1320 (CH-Deformation), 1180, 1010, 890, 780 cm⁻¹ (Gerüstschwingungen)¹⁵. – C₁₁H₁₅N₃O₃ (237,3) Ber. C 55,7 H 6,37 N 17,7; Gef. C 55,6 H 6,54 N 17,4.

b) aus Formamid

Während 2-stdg. Erhitzens einer Lösung von 6,3 g (0,03 mol) **2a** in 25 ml Formamid zum Sieden fällt eine Festsubstanz aus, die nach dem Abkühlen aus Methanol/Chloroform (1:1) umkristallisiert wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 299–300°. Ausb. 4,7 g (66 % d.Th.). Die Substanz erweist sich in allen Eigenschaften mit einer nach a) gewonnenen Substanzprobe als identisch.

5-Aminomethylen-1,3-dicyclohexylbarbitursäure (4b)

a) aus s-Triazin (1)

Eine Lösung von 29,2 g (0,1 mol) **2b**¹⁶ und 8,1 g (0,1 mol) **1** in 300 ml absol. Ethanol wird mit einer katalytischen Menge Piperidin 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeeengt und die durch Behandeln des Rückstandes mit Wasser erhaltene Festsubstanz abgesaugt. Farblose Prismen vom Schmp. 171–172° (Ethanol/Wasser). Ausb. 26,8 g (84 % d.Th.). – IR (KBr): 3360, 3220 (NH-Valenz), 2950, 2860 (CH-Valenz), 1680 (O=C-Valenz), 1630 (NH-Deformation), 1460, 1430, 1310 (CH-Deformation), 1220, 1130, 980, 900, 780 cm⁻¹ (Gerüstschwingungen). – C₁₇H₂₅N₃O₃ (319,4) Ber. C 63,9 H 7,89 N 13,2; Gef. C 63,9 H 7,98 N 12,9.

b) aus Formamid

29,2 g (0,1 mol) **2b** werden in 90 ml Formamid 2 h zum Sieden erhitzt. Durch Konzentrieren der Lösung i. Vak. und Behandlung des viskosen Rückstandes mit Wasser wird eine Festsubstanz erhalten, die beim Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser farblose Prismen vom Schmp. 171–172° liefert. Ausb. 22,7 g (71 % d.Th.). Die Eigenschaften dieser Substanz sind mit denjenigen einer nach a) dargestellten Substanzprobe identisch.

Literatur

13. Mitt.: A. Kreutzberger und M. Leger, *J. Fluorine Chem.*, im Druck.
- G. Buonos, J. Hugon und J.M. Gentle, *Can. J. Surg.* 14, 298 (1971).
- S.M. Sieber, J. Whang-Peng, D.G. Johns und R.H. Adamson, *Biochem. Pharmacol.* 22, 1253 (1973).
- S.K. Carter und R.H. Blum, *Prog. Biochem. Pharmacol.* 11, 158 (1976).
- M.A. Arnold, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 3, 71 (1979).
- A. Kreutzberger, *Arzneim. Forsch.* 28, 1684 (1978).
- A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 115 (1979).

- 8 S.K. Carter, F.M. Schabel, Jr., L.E. Broder und T.P. Johnston, *Adv. Cancer Res.* **16**, 273 (1972).
- 9 D.L. Ahmann, *Cancer Treat. Rep.* **60**, 747 (1976).
- 10 A. Kreutzberger, *Fortschr. Chem. Forsch.* **4**, 273 (1963).
- 11 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron* **22**, 1073 (1976).
- 12 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Arzneim. Forsch.* **30**, 232 (1980).
- 13 Takeda Chemical Industries, Ltd. *Franz. Pat. M 2672* (4. Okt. 1962); *C.A.* **62P**, 574 g (1965).
- 14 A. Sheob, S.P. Popli, S.K. Mukerjee und M.L. Dhar, *Indian J. Chem.* **5**, 145 (1967).
- 15 L.W. Marrison, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1614.
- 16 A.K. Bose und S. Garratt, *Tetrahedron* **19**, 85 (1963).

[Ph 536]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 009–015 (1983)

Conformational Analysis of Methyl Phenylcarbamate and its Methoxy Derivatives by MO Calculations

Milan Remko*, Vladimír Frečer and Jozef Čižmárik

Pharmaceutical Faculty, Comenius University, Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava, Czechoslovakia
Eingegangen am 10. Dezember 1981

The semi-empirical PCILO method has been used to determine stable conformations of methyl phenylcarbamate and its *m*- and *p*-methoxy derivatives as model compounds of the local anesthetics of the carbamate type. The calculations show that the most stable conformations correspond to the nonplanar conformers in which the carbamate group is twisted by 35 degrees out of the plane of the benzene ring. The carbamate group is nonplanar, but the deviation from planarity is small. The stereochemistry of the carbamate group is independent of the *m*- and *p*-methoxy substitution. The results of the calculations are compared with experimental data. The electron distributions of the most stable conformers were calculated by the semi empirical INDO method.

MO Rechnungen zur Konformationsanalyse von Phenylcarbaminsäuremethylester und seiner methoxylierten Derivate

Stabile Konformationen des Phenylcarbaminsäuremethylesters und seiner *m*- bzw. *p*-methoxylierten Derivate sind mit Hilfe der semiempirischen quantenchemischen PCILO-Methode bestimmt worden. Die untersuchten Verbindungen dienen als Modelle für Lokalanästhetika des Carbamat-Typs. Die PCILO-Rechnungen haben ergeben, daß in den stabilsten Konformationen die Carbamatgruppe mit der Ebene des Benzolringes einen Winkel von 35° bildet. Die Carbamatgruppe selbst ist fast planar; ihre Stereochemie ist unabhängig von Methoxylierung in *m*- oder *p*-Position. Die Ergebnisse unserer PCILO-Rechnungen werden mit experimentellen Befunden verglichen.

Die Elektronenverteilung des jeweils stabilsten PCILO-Konformers der untersuchten Verbindungen wurde mit der semiempirischen quantenchemischen INDO-Methode berechnet.
