

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 758-767 (1981)

Substituierte 5-Deazaflavine, 3. Mitt.^{1,2)}

Oxidoreduktion 8-ständig substituierter 5-Deazaflavine

Rolf W. Grauert

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, Königin-Luise Str. 2-4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 25. November 1980

Methylierung und Acetylierung der 8-Amino- und 8-Hydroxy-5-deazaflavine **3e** und **3k** liefern die Dimethylamino-, Acetamino-, Methoxy- und Acetoxy-Derivate **3f-m**. Die Oxidoreduktion der verschiedenen 8-ständig substituierten Deazaflavine **3a-l** wird im Vergleich zu Flavin und Nicotinamid anhand folgender Reaktionen untersucht: der Reduktion von **3** mit Natriumcyanborhydrid zu **5** und der Reoxidation von **5** mit Hexacyanoferrat(III) oder Sauerstoff. Die Geschwindigkeit der Reduktion von **3** nimmt mit zunehmender Donator-Eigenschaft des 8-ständigen Substituenten ab, während konjugationsfähige Donatoren die Reoxidationsgeschwindigkeit erheblich beschleunigen. Dieser starke Substituenten-Effekt wird auf eine Stabilisierung der Radikalstufe **4** zurückgeführt und hieraus wird abgeleitet, daß Substituenten in 8-Position die Redox-Eigenschaften des Deazaflavins in charakteristischer Weise verändern: Donatoren in Richtung Flavin- und Acceptoren im Sinne einer Verstärkung der Nicotinamid-Analogie des Deazaflavins.

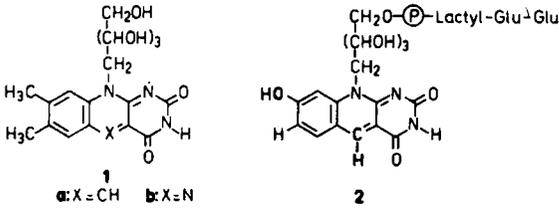
Substituted 5-Deazaflavins, III^{1,2)}: Oxidoreduction of 8-Substituted 5-Deazaflavins

The dimethylamino, acetamino, methoxy, and acetoxy derivatives **3f-m** are prepared by methylation and acetylation of the 8-amino- and 8-hydroxy-5-deazaflavins **3e** and **3k**. In comparison with flavin and nicotinamide, the oxidoreduction of several 8-substituted deazaflavins **3a-l** is investigated by the following reactions: Sodium cyanoborohydride reduction of **3** to **5** and reoxidation of **5** by hexacyanoferrate(III) or oxygen. The rate of reduction decreases with increasing donor capability of substituents in 8-position. The rate of reoxidation however increases considerably when the donor in 8-position is able to conjugate with the tricyclic system. This is explained by stabilisation of the semiquinone **4**. It is concluded, that the redox properties of deazaflavin change characteristically with the nature of the substituent in position 8: donors reveal the flavin-like behaviour, whereas acceptors intensify the nicotinamide character of deazaflavin.

Das 1970 erstmals dargestellte 5-Deazariboflavin (**1a**)³⁾ entsteht formal durch Ersatz von N-5 des Riboflavins (**1b**) durch eine Methingruppe. Wolfe und Mitarb. haben nachgewiesen, daß auch die Natur sich des Deazaflavins bedient, und zwar als essentiellen Bestandteil methanogener Bakterien. Dieses 1978 aufgefundene und isolierte Coenzym besitzt die Struktur eines 8-Hydroxy-5-deaza-FMN verestert mit Lactat und peptidisch verknüpft mit zwei Glutamyl-Resten (Formel **2**)⁴⁾. Mitte dieses Jahres wurde 8-Hydroxy-5-deaza-FMN auch in *Streptomyces griseus* nachgewiesen⁵⁾, wodurch das Deazaflavin als natürlicher Bestandteil in Mikroorganismen stark an Bedeutung gewinnt.

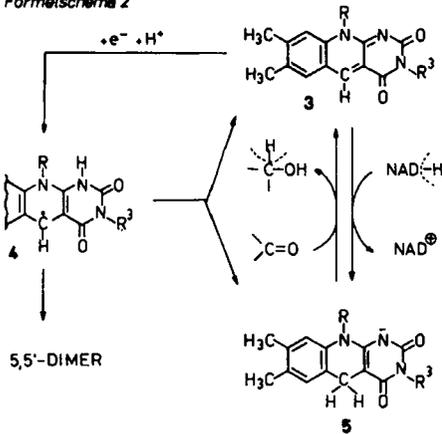
Das Redox-System von **1a** zeichnet sich durch stabile oxidierte und reduzierte Stufen **3** und **5** aus, die durch Hydrid-Transfer mit Substrat ineinander überführbar sind⁶⁾. Das halboxidierte Semichinon **4** entsteht dagegen erst bei sehr niedrigem Potential (elektrochemisch bzw. photochemisch) und

Formelschema 1



stabilisiert sich unter Dimerisierung bzw. Disproportionierung⁶⁾. 5-Deazaflavin verhält sich damit nicotinamidanalogue^{7,8)}, während die Flavin-Eigenschaften, nämlich die reversible Bildung einer stabilen Semichinon-Stufe sowie eine O₂-empfindliche reduzierte Species⁹⁾, vollkommen fehlen.

Formelschema 2

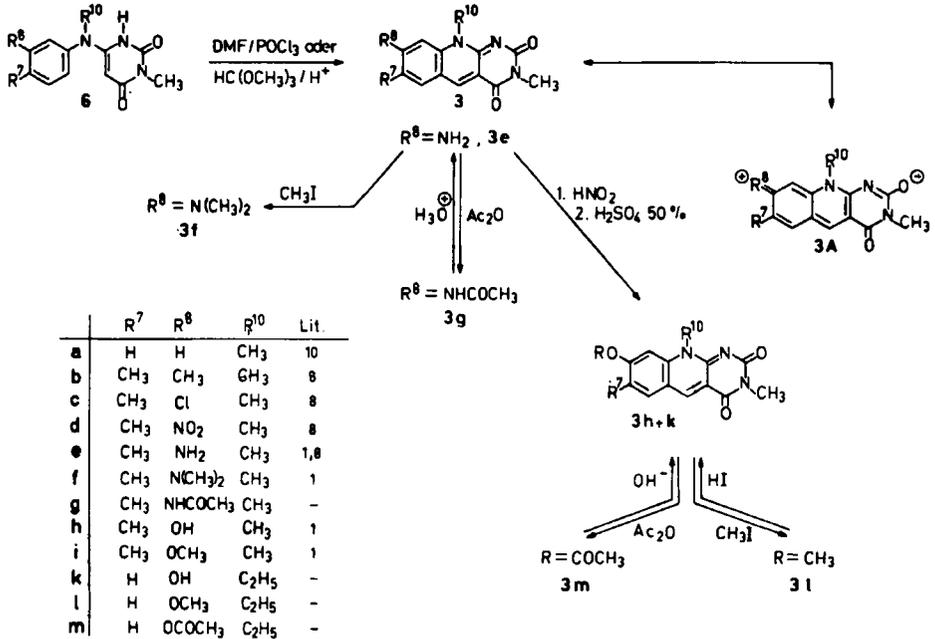


In dieser und den vorangegangenen Mitt.^{1,8)} wird die noch offene Frage bearbeitet, welchen Einfluß Substituenten des benzoiden Teilkerns, z.B. der 8-Hydroxy-Rest des natürlichen Systems, auf das Redox-System des Deazaflavins ausüben. Dazu wurden auf direktem Wege 8-ständig Donator-substituierte 5-Deazaflavine dargestellt und deren spektroskopische Eigenschaften ermittelt¹⁾. Im folgenden wird die Synthese weiterer 5-Deazaflavine beschrieben, die durch Umwandlung am intakten Heterocyclus entstehen. Diese Verbindungen werden auf ihre Oxidoreduktions-Eigenschaften im Vergleich zu Flavin und Nicotinamid untersucht.

Aus der 8-Aminoverbindung **3e** erhält man durch Umsetzung mit Methyljodid in DMF/Pottasche das Dimethylamino-Derivat **3f** und mit Acetanhydrid in wäßriger Lösung die N-Acetyl-Verbindung **3g**. Letztere ist ebenfalls durch Direktsynthese zugänglich, allerdings nicht durch Umsetzung von **6g** mit DMF/ $POCl_3$ – hierbei erfolgt Austausch der Acetylamino-Gruppe gegen Chlorid –, sondern durch Cyclisierung des Anilinouacils **6g** mit Trimethylorthoformiat/p-Toluolsulfonsäure analog¹⁰⁾. Zum 8-Hydroxy-Derivat **3h** gelangt man ebenfalls aus der 8-Aminoverbindung durch Diazotierung und Verkochen des Diazonium-Salzes. In besseren Ausbeuten sind **3h** und **3k** jedoch durch Direktsynthese mit DMF/ $POCl_3$ darstellbar. Alkylierung und Acylierung von **3k** liefern die Methoxy-

bzw. Acetoxy-Derivate **3l** und **3m**. Die acetylierten Verbindungen **3g** und **3m** hydrolysieren ungewöhnlich leicht zu den entsprechenden Ausgangsprodukten **3e** und **3k**, zurückzuführen auf die Beteiligung der freien Aminogruppe bzw. des Hydroxylat-Anions an der tricyclischen Resonanz (Formel **3A**).

Formelschema 3



Oxidoreduktion der 5-Deazaflavine

Der Einfluß eines 8-ständigen Substituenten auf die Oxidoreduktion des Deazaflavins wird im Vergleich zu den natürlichen Systemen Flavin (**8**) und Nicotinamid (**10**) anhand folgender Reaktionen untersucht: 1. der Reduktion mit Natriumborhydrid als typischer $2e^-$ -Reaktion, 2. der Reoxidation der Dihydrostufe mit Hexacyanoferrat(III) als obligatorisch verlaufende $1e^-$ -Reaktion und 3. der Reoxidation der Dihydrostufe mit Sauerstoff als eine für das Flavin charakteristische Reaktion.

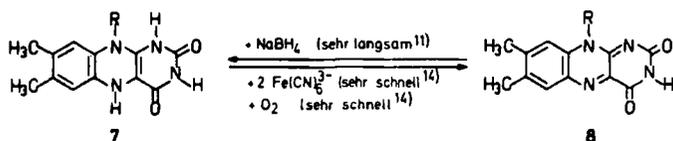
Die Reaktion mit Natriumborhydrid ist sehr langsam am Flavin¹¹⁾ und schnell am Nicotinamid¹²⁾. Das unsubstituierte Deazaflavin **3a** addiert in schneller Reaktion Hydrid-Ionen an C-5 unter Bildung der 1,5-Dihydro-Verbindung **5a**¹³⁾. Zur präparativen Darstellung von **5** wird eine methanolische Suspension der Verbindung **3** mit überschüssigem NaBH_4 reduziert und in Ausbeuten von ca. 90% isoliert.

Die Reduktionsgeschwindigkeiten der substituierten Verbindungen werden durch Umsetzung mit 0.1 mol Natriumborcyanhydrid-Lösung in Puffer pH 8 ermittelt, bei einer Deazaflavin-Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ mol. Der Reaktionsverlauf wird elektronenspek-

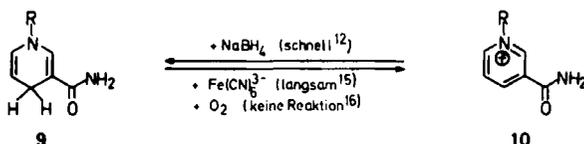
troskopisch anhand der Abnahme der Absorption bei 400 nm verfolgt (Tab. 1). Die Geschwindigkeit der Borhydrid-Reduktion nimmt mit der Donator-Eigenschaft des 8-ständigen Substituenten ab. Dabei ergibt sich beim Vergleich des unsubstituierten Systems **3a** mit dem Nitro-Derivat **3d** eine 30-fache Beschleunigung und bei der Dimethylamino-Verbindung **3f** eine siebenfache Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit.

Formelschema 4

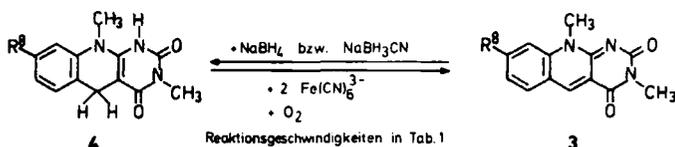
FLAVIN



NICOTINAMID



DEAZAFLAVIN



Die Reoxidation der Dihydrostufe mit Hexacyanoferrat(III) als obligatorischem $1e^-$ -Oxidationsmittel verläuft nahezu diffusionskontrolliert am Flavin¹⁴. Dies ist zurückzuführen auf die Bildung einer stabilen Flavosemichinonstufe nach $1e^-$ -Abgabe, die mit überschüssigem Reagens oxidiertes Flavin **8** bildet. Unsubstituiertes Deazaflavin **3a** reagiert – wie Nicotinamid¹⁵ – mit Hexacyanoferrat(III) langsam. Die Ursachen für diese langsame Reaktion sind die instabilen Radikalstufen dieser Systeme und die im Zuge der Reaktion erforderliche Spaltung einer kinetisch stabilen CH-Bindung⁷.

Die vergleichende Reoxidation von einem Äquiv. **5** mit vier Äquiv. Hexacyanoferrat(III) und einem Äquiv. Deazaflavin wurde anhand der Zunahme der Absorption bei 400 nm elektronenspektroskopisch verfolgt (Tab. 1). Die 8-ständige Nitro-Gruppe hemmt die Reaktion mit Hexacyanoferrat(III) im Vergleich zu **3a**. Donator-Substitution

beschleunigt dagegen die Reoxidation mit Hexacyanoferrat(III) erheblich: im Falle der Dimethylamino-Verbindung **3f** etwa um den Faktor 10^3 .

Bei der sehr schnellen *Reaktion des Dihydroflavins 7 mit Sauerstoff* handelt es sich um einen spezifischen $2e^-$ -Mechanismus der Autoxidation unter direkter Bildung von H_2O_2 ^{9,14}). Das Dihydrodeazaflavin **4a** und Nicotinamid¹⁶) sind dagegen praktisch gegen Sauerstoff stabil.

Die substituierten Dihydrodeazaflavine werden $2 \cdot 10^{-5}$ M in Puffer pH 8 aerob gelöst und unter Lichtausschluß die Zeitabhängigkeit der Reoxidation elektronenspektroskopisch verfolgt (Tab. 1). Donator-Substitution bewirkt auch hier eine Beschleunigung der Reaktion: z. B. das Dimethylamino-Derivat **4f** im Vergleich zur 8-Methyl-Verbindung **4b** etwa um den Faktor 50.

Tab. 1: Zeitabhängigkeit der Reduktion und Reoxidation

R ^a Verbindung	NO ₂ 3d, 5d	Cl 3c, 5c	H 3a, 5a	CH ₃ 3b, 5b	OH 3k, 5k	OCH ₃ 3i, 5i	NH ₂ 3e, 5e	N(CH ₃) ₂ O 3f, 5f	3k, 5k
t 1/2 der ^{a)} Reduktion von 3 mit NaBH ₃ CN	1 min	17 min	28 min	90 min	115 min	115 min	170 min	210 min	
t 1/2 der ^{b)} Oxidation von 5 mit K ₃ Fe(CN) ₆	1d	12h	9h	5h	6 min	8 min	30 s	15 s	10 s (pH 12)
t 1/2 der ^{c)} Oxidation von 5 mit O ₂	—	—	—	10d	12h	10.5h	6h	4.5 h	

^{a)} 10^{-1} M NaBH₃CN, $5 \cdot 10^{-5}$ M **3** in Puffer pH 8.

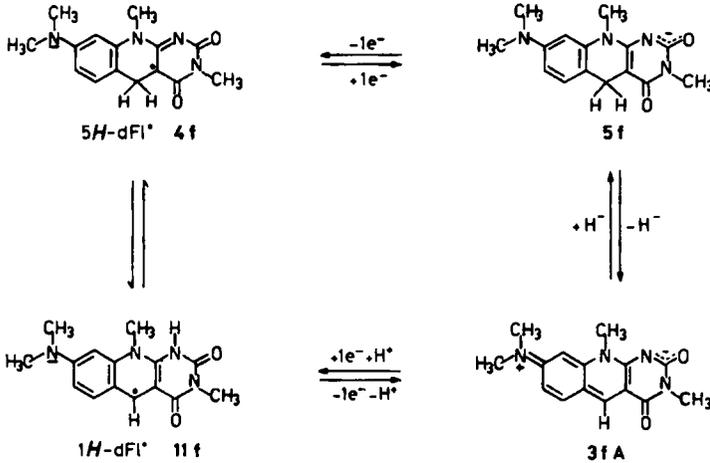
^{b)} $2 \cdot 10^{-4}$ M K₃Fe(CN)₆, $5 \cdot 10^{-5}$ M in Puffer pH 8, falls nicht anders angegeben.

^{c)} $5 \cdot 10^{-5}$ M in Puffer pH 8.

Donatoren in 8-Position beeinflussen also in erwarteter Weise die Oxidoreduktion des Deazaflavins: Verringerung der Geschwindigkeit der Borhydrid-Reduktion und Beschleunigung der Reoxidationsgeschwindigkeit. Dieser Substituenteneffekt fällt aber in seiner Größenordnung im Falle der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation aus den anderen ermittelten Daten deutlich heraus. Hieraus ist ableitbar, daß ein konjugationsfähiger Donator-Substituent in 8-Position die Deazaflavosemichinon-Stufe **4** stabilisiert. Das zweistufige Redox-System der 8-Dimethylamino-Verbindung ist in Schema 5 formuliert.

Aus der reduzierten Verbindung **5f** entsteht nach $1e^-$ -Abgabe das Neutralradikal **4f** mit Metylen-Gruppe in 5-Position – das sog. *5H*-Tautomer *5H-dFl* –, dessen freies Elektron delokalisiert ist nach N-8 α . *5H-dFl* steht im Gleichgewicht mit der prototropen *1H*-Form **11f**, einem Radikal vom sog. Wurster-Typ. Weitere $1e^-$ -Abgabe und Deprotonierung führt zum oxidierten **3f**. Die $1e^-$ -Reduktion der oxidierten Stufe verläuft in umgekehrter Reihenfolge über die *1H*- und *5H*-Radikal-Stufen zu der reduzierten Verbindung **5f**.

Formelschema 5



Die Redox-Eigenschaften des Deazaflavins verändern sich also in charakteristischer Weise, je nachdem welcher Substituent die 8-Position besetzt (Abbildung 1).

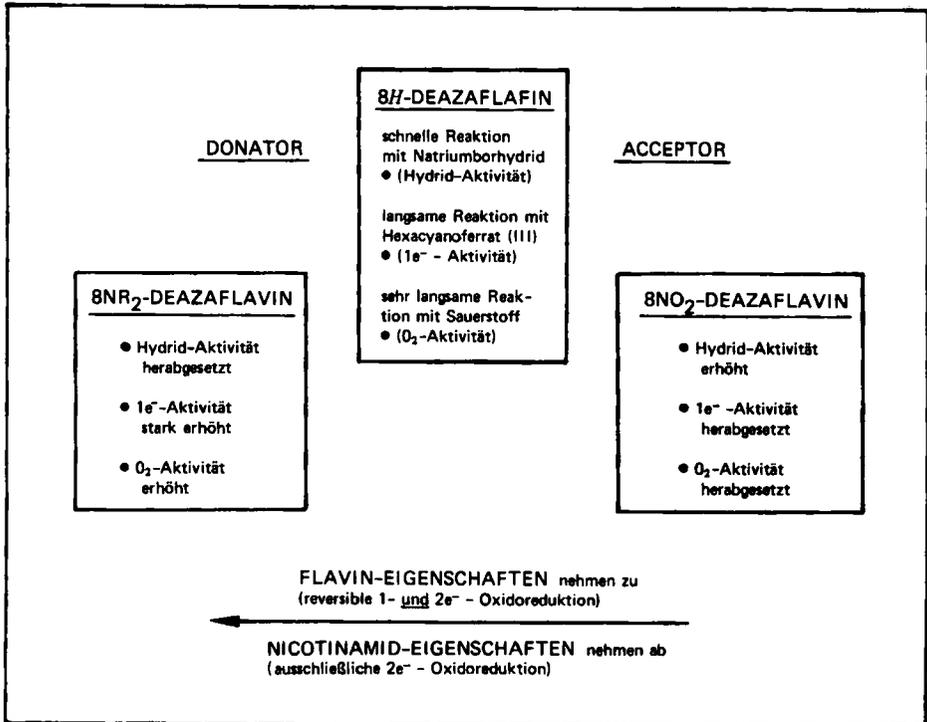


Abb. 1: Redox Eigenschaften des Deazaflavins

Die drei typischen Reaktionen mit Natriumborhydrid, Hexacyanoferrat(III) und Sauerstoff stehen stellvertretend für die drei katalytischen Funktionen des Flavins: Hydrid-Aktivität, $1e^-$ -Aktivität und O_2 -Aktivität. Diese drei Eigenschaften verändern sich bei Donator-Substitution in Richtung Flavin, während Acceptoren die Nicotinamid-Analogie des Deazaflavins weiter verstärken.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾

Umsetzung des 8-Amino-5-deazaflavins **3e**

Acetylierung: 8-Acetylamino-3,7,10-trimethyl-2,4(3H,10H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**3g**): 1 g (3.3 mmol) **3e** werden in 50 ml Wasser suspendiert, mit 5 g (50 mmol) Acetanhydrid versetzt, 1 h gerührt und 4 h bei 4° stehengelassen. Der gelbe Niederschlag wird mit Wasser und Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.05 g (91 %) gelbe Kristalle. DC: Rf = 0.14. Schmp.: 330°. $C_{16}H_{16}N_4O_3$ (312.32) Ber.: C 61.5 H 5.16 N 17.9 Gef.: C 61.4 H 5.19 N 17.6. 1H -NMR (CF_3COOH): δ (ppm) = 2.59 s (6H, $COCH_3$ und 7- CH_3), 3.67 s (3H, 3- CH_3), 4.52 s (3H, 10- CH_3), 8.33 s (1H, 6-H), 8.77 s (breit, 1H, NH), 9.36 s (1H, 9-H), 9.65 s (1H, 5-H). IR (KBr): = 3420, 3270, 3040, 2940, 1695, 1640, 1620, 1570, 1520 cm^{-1} . UV/Vis λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): (Methanol) = 422 (14.0), 405 (14.8), 342 (7.5); (1N-HCl) = 385 (19.2), 369 s (15.5). –

Diazotieren und Verkochen von 3e: 8-Hydroxy-3,7,10-trimethyl-2,4(3H,10H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**3h**): 1 g (3.3 mmol) **3e** wird in 30 ml 50proz. H_2SO_4 gelöst und bei 5° mit 0.25 g (3.35 mmol) $NaNO_2$ in 3 ml Wasser versetzt. Die Diazoniumsalz-Lösung wird in 200 ml 20proz. H_2SO_4 gegeben und unter Rühren 30 min auf 100° erhitzt. Die Lösung wird mit NaOH alkalisiert, filtriert und auf pH 3.5 eingestellt. Nach 24 h Stehen bei 4° erhält man gelbe Kristalle, die aus Natronlauge umgefällt und aus DMF umkristallisiert werden. Ausb.: 0.34 g (35 %). DC: Rf = 0.22. Schmp.: 330° (Lit¹⁾ 330°).

Direktsynthese der 8-Acetylamino-Verbindung **3g**

6-(3-Acetylamino-N,4-dimethylanilino)-3-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinon (**6g**): 1.0 g (4.2 mmol) **6e**¹⁾ und 0.41 g (5 mmol) Acetanhydrid werden bei Raumtemp. in 10 ml Benzol 24 h gerührt. Das Ungelöste wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.06 g (86 %). DC: Rf = 0.1. Schmp.: 250°. $C_{15}H_{18}N_4O_3$ (302.33) Ber. C 59.6 H 6.00 N 18.5 Gef. C 60.2 H 6.16 N 18.4. MS (70 eV): m/e (%) = 302 (M^+ , 22), 301 (20), 249 (100). 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.06 s (3H, $COCH_3$), 2.22 s (3H, 4'- CH_3), 3.05 s (3H, ArN- CH_3), 4.42 s (1H, 5-H), 6.93 dd (1H, $J_A = 2Hz$, $J_B = 9Hz$, 6'-H), 7.29 d (1H, $J = 9Hz$, 5'-H), 7.36 d (1H, $J = 2Hz$, 2'-H), 9.28 s (1H, $NHCOCH_3$), 10.43 s (1H, 1-H). – 8-Acetylamino-3,7,10-trimethyl-2,4(3H,10H)-pyrimido[4,5-b]chinolindion (**3g**): 1.0 g **6g** wird mit 15 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 50 mg p-Toluolsulfonsäure 24 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag mit 20 ml Ethanol gewaschen. Man erhält 0.98 g (97 %) gelbes amorphes Pulver, dessen analytische Eigenschaften mit dem oben dargestellten **3g** identisch sind.

Hydrolyse von 3g: 8-Amino-3,7,10-trimethyl-2,4(3H,10H)-pyrimido-[4,5-b]chinolindion (**3e**): 1.0 g (3.2 mmol) **3g** werden in 100 ml 1 N-HCl suspendiert und 24 h bei 20° gerührt. Die klare, gelbe wäßrige Lösung wird auf pH 7 eingestellt und nach 24 h Stehen bei 4° der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0.78 g (90 %) gelbe Nadeln, deren analytische Daten mit der nach^{1,8)} dargestellten Substanz identisch sind.

Darstellung der 8-Hydroxy-Verbindung **3k**

3-Ethylaminophenol: Acetylierung von *m*-Aminophenol und Reduktion des Säureamids mit LiAlH₄ in THF ergibt das sekundäre Amin in 73%iger Ausb. Schmp. 62° (Lit.¹⁷⁾ 62°).

6-(3-Hydroxy-*N*-ethyl-anilino)-3-methyl-2,4(1*H*, 3*H*)-pyrimidindion (6k**):** 4.11 g (30 mmol) 3-Ethylaminophenol werden mit 1.6 g (10 mmol) 6-Chlor-3-methyl-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidindion¹⁸⁾ 30 min bei 145° trocken erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser zugegeben, mit NaOH auf pH 6.5 eingestellt und die Reaktionslösung so lange gerührt, bis eine kristalline Suspension entsteht. Der Niederschlag wird mit 20 ml Ethanol und 50 ml Ether gewaschen und aus 350 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2.2 g (84 %) farblose Kristalle. DC: Rf = 0.22. Schmp.: 254°. C₁₃H₁₅N₃O₃ (261.27) Ber.: C 59.7 H 5.79 N 16.1 Gef.: C 59.2 H 5.99 N 15.8. – MS (70 eV): m/e (%) = 261 (M⁺, 100). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1.12 t (3H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 3.10 s (3H, N-CH₃), 3.71 q (2H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 4.43 s (1H, 5-H), 6.52–6.93 m (3H, 2'-H, 4'-H und 6'-H), 7.26 t (1H, J = 8Hz, 5'-H), 9.63 s (1H, OH), 10.30 s (1H, NH). – IR (KBr): (cm⁻¹) = 3400, 3210, 3150, 3060, 2970, 2810, 2680, 1690, 1620, 1585. –

10-Ethyl-8-hydroxy-3-methyl-2,4(3*H*, 10*H*)-pyrimido[4,5-*b*]chinolindion (3k**):** 2.6 g (10 mmol) **6k** werden in 20 ml DMF suspendiert und unter Eiskühlung mit 30 mmol (2.9 ml) POCl₃ versetzt. Es wird 1h bei 0°, dann 30 min bei 100° gerührt und nach dem Erkalten mit 50 ml Wasser versetzt, mit Na₂CO₃ auf pH 3.5 eingestellt und nach 4h Stehen bei 4° der Niederschlag gesammelt. Aus 80 ml DMF/Methanol (80/20) 2.1 g (77 %) gelbe Kristalle. DC: Rf = 0.26. Schmp.: 330°. C₁₄H₁₃N₃O₃ (271.27) Ber.: C 62.0 H 4.83 N 15.5 Gef.: C 61.2 H 4.79 N 15.8. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1.37 t (3H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 3.26 s (3H, 3-CH₃), 4.62 q (2H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 7.05 dd (1H, J_A = 1.5Hz, J_B = 9Hz, 7-H), 7.15 d (1H, J = 1.5Hz, 9-H), 8.08 d (1H, J = 9Hz, 6-H), 8.85 s (1H, 5-H), 11.2 s (breit, 1H, OH). (D₂O, 5 % Na₂CO₃) = 1.01 t (3H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 2.77 s (3H, 3-CH₃), 3.90 q (2H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 6.00 d (1H, J = 1Hz, 9-H), 6.30 dd (1H, J_A = 9Hz, J_B = 1Hz, 7-H), 6.83 d (1H, J = 9Hz, 6-H), 7.20 s (1H, 5-H). – IR (KBr): = 3270, 3080, 3040, 2975, 2940, 2880, 1680, 1635, 1620, 1600, 1570, 1520 cm⁻¹. – MS (70 eV): m/e (%) = 271 (M⁺, 100). – UV/Vis (Puffer pH 4): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 395 (22.5), 386 (22.7), 341 s (7.3), 265 (21.8), 251 (36.0). (0.1 N-HCl) = 372 (25.9), 252 (9.1). (0.1 N-NaOH) = 416 (39.0), 293 (10.8), 265 s (22.0), 244 (45.0). –

Umsetzung der 8-Hydroxy-Verbindung **3k**

Methylierung: 10-Ethyl-8-methoxy-3-methyl-2,4(3*H*,10*H*)-pyrimido[4,5-*b*]chinolindion (**3l**): 0.54 g (2 mmol) **3k** werden in 50 ml DMF gelöst, mit 2 g K₂CO₃ versetzt und 3 g (20 mmol) Methyljodid zugegeben. Nach 2h Rühren bei 100° wird die Lösung auf 10 ml eingeeengt, in 50 ml 1N-HCl gegeben, die Lösung auf pH 4 eingestellt und nach 12h Stehen bei 4° der Niederschlag gesammelt. Aus Chloroform 0.41 g (72 %) gelber Kristalle. DC: Rf = 0.45. Schmp.: 309°. C₁₅H₁₅N₃O₃ (285.29) Ber.: C 63.2 H 5.30 N 14.7 Gef.: C 63.0 H 5.37 N 14.7. MS (70 eV): m/e (%) = 285 (M⁺, 10), 284 (56), 283 (55), 256 (100). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1.33 t (3H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 3.38 s (3H, 3-CH₃), 4.04 s (3H, O-CH₃), 4.71 q (2H, J = 7Hz, CH₂-CH₃), 7.13 dd (1H, J_A = 9Hz, J_B = 1.5Hz, 7-H), 7.20 d (1H, J = 1.5Hz, 9-H), 8.08 d (1H, J = 9Hz, 6-H), 8.87 s (1H, 5-H). – IR (KBr): (cm⁻¹) = 3080, 2970, 1685, 1635, 1600, 1555, 1520. – UV/Vis (Methanol, 5 % DMF): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 405 (20.4), 389 (20.7), 335 (7.3), 275 s (16.2). (0.1 N-HCl, 5 % DMF) = 373 (29.8), 265 s (19.0). –

Acetylierung: 8-Acetoxy-10-ethyl-3-methyl-2,4(3*H*,10*H*)-pyrimido[4,5-*b*]chinolindion (**3m**): 0.54 g (2 mmol) **3k** werden in 50 ml Wasser suspendiert und soviel 1 N-NaOH tropfenweise zugegeben, bis sich **3k** gerade löst. Nach Zugabe von 5 ml Acetanhydrid fallen sofort hellgelbe Kristalle aus. Man rührt 2h und löst den getrockneten Niederschlag in 100 ml Chloroform. Nach Filtration engt man die Chloroform-Phase auf 10 ml ein und sammelt den nach 24stdg. Stehen bei 4° entstandenen Niederschlag. 0.52 g (84 %) gelbe Kristalle. DC: Rf = 0.41. Schmp.: 274–275°. C₁₆H₁₅N₃O₄ (313.30) Ber.: C 61.3 H 4.83 N 13.4 Gef.: 61.0 H 4.81 N 13.1. – MS (70 eV): m/e (%) = 313 (M⁺, 9), 270 (36),

243 (100). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.35 t (3H, $J = 7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.42 s (3H, COCH_3), 3.49 s (3H, 3- CH_3), 4.82 q (2H, $J = 7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7.28 dd (1H, $J_A = 9\text{Hz}$, $J_B = 2\text{Hz}$, 7-H), 7.52 d (1H, $J = 2\text{Hz}$, 9-H), 7.96 d (1H, $J = 9\text{Hz}$, 6-H), 8.92 s (1H, 5-H). – IR (KBr): = 3080, 3050, 3000, 2950, 2930, 1760, 1700, 1655–1640, 1615, 1565, 1527 cm^{-1} . – UV/Vis (Methanol): λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 410 s (9.7), 394 (10.5), 320 (7.4), 261 (30.8), 224 (32.0); (1N-HCl) = 361 (14.0), 330 s (11.5), 254 (0.1 N-NaOH) = Spektrum von **3k**.

Reduktion der Deazaflavine 3

Allgemeine Vorschrift: 100 mg **3** werden in 50 ml Methanol suspendiert und 30 min mit Argon gespült. Zu dieser Suspension gibt man portionsweise ca. 1 g NaBH_4 , bis die Lösung farblos ist. Nach langsamer Zugabe von 30 ml anaerobisierter 1N-HCl wird Methanol abgezogen und die wäßrige Suspension auf pH 4 eingestellt. Der Niederschlag wird mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 85–90 mg hellgelber Kristalle mit einem Gehalt an oxidiertes Substanz von höchstens 10 %.

1,5-Dihydro-3,10-dimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)dion (5a): Schmp.: 282° (Lit.¹⁹⁾ 284–286°. DC: Rf = 0.53.

1,5-Dihydro-3,7,8,10-tetramethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5b): Schmp.: 346° (Lit.⁶⁾ 349–350°. DC: Rf = 0.56.

1,5-Dihydro-3,10-dimethyl-8-dimethylamino-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5f): Schmp.: 305°. DC: Rf = 0.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (300.35). – MS (70 eV): m/e = 300 (100 %, M^+). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.17 s (3H, 7- CH_3), 2.65 s (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.10 s (3H, 3- CH_3), 3.29 s (3H, 10- CH_3), 3.45 s (2H, 5- CH_2), 6.53 s (1H, 9-H), 6.93 s (1H, 6-H). – IR (KBr): = 3420, 3210, 3105, 2995, 2940, 2810, 2760, 1690, 1625, 1610, 1510 cm^{-1} . – UV/Vis: (Methanol) λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 316 (10.3), 234 (19.6); (0.1 N-NaOH) = 320 (10.2), 260 s (14.4), 239 (18.3). –

1,5-Dihydro-10-ethyl-8-hydroxy-3-methyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5k): Schmp.: >330°. DC: Rf = 0.59. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (273.28). MS (70 eV): m/e (%) = 273 (M^+ , 85), 272 (100). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.25 t (3H, $J = 7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.20 s (3H, 3- CH_3), 3.57 s (2H, 5- CH_2), 3.91 q (2H, $J = 7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 6.42 dd (1H, $J_A = 1.5\text{Hz}$, $J_B = 9\text{Hz}$, 7-H), 6.53 d (1H, $J = 1.5\text{Hz}$, 9-H), 6.95 d (1H, $J = 9\text{Hz}$, 6-H), 7.00 s (1H, breit, OH), 10.5 s (1H, breit, NH). – IR (KBr): = 3600–2800, 3220, 2980, 2930, 1685, 1635, 1605, 1585, 1510 cm^{-1} . – UV/Vis: (Methanol) λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 325 (9.0), 245 (18.5); (0.1 N-NaOH) = 323 (9.2), 260 s (15.0). –

1,5-Dihydro-8-methoxy-3,7,10-trimethyl-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4(3H,10H)-dion (5l): Schmp.: >330°. DC: Rf = 0.48. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (287.31). MS (70 eV): m/e (%) = 287 (M^+ , 73), 286 (100). – IR (KBr): = 3220, 3120, 2980, 2880, 1680, 1655, 1635–1620, 1510 cm^{-1} . – UV/Vis (Methanol) λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 321 (11.1), 248 (19.3); (0.1 N-NaOH) = 320 (11.1), 260 s (16.2), 240 (21.2). *

Literatur

2. Mitt.: R.W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 937 (1980).
- Auszugsweise vorgetragen auf der Vortragsveranstaltung der D.Ph.G., Regensburg, Sept. 1980.
- D.E. O'Brien, L.T. Weinstock und C.C. Cheng, J. Heterocycl. Chem. 7, 99 (1970).
- L.D. Eirich, G.D. Vogels und R.S. Wolfe, Biochemistry 17, 4583 (1978); W.T. Ashton, R.D. Brown, F. Jacobson und C. Walsh, J. Am. Chem. Soc. 101, 4499 (1979).
- A.P.M. Eker, A. Pol, P. van der Meyden und G.D. Vogels, FEMS Microbiol. Letters 8, 161 (1980).
- H.-J. Duchstein, H. Fenner, P. Hemmerich und R.-W. Knappe, Eur. J. Biochem. 95, 167 (1979); M. Brüstlein und T.C. Bruce, J. Am. Chem. Soc. 94, 6548 (1972); S. Shinkai und T.C. Bruce, J.

- Am. Chem. Soc. *95*, 7526 (1973); F. Yoneda, Y. Sakuma und Y. Nitta, Chem. Lett. *1978*, 1177; F. Yoneda, Y. Sakuma und P. Hemmerich, J. Chem. Soc. Chem. Commun. *1977*, 825.
- 7 P. Hemmerich, V. Massey und H. Fenner, FEBS-Lett. *1977*, 5; H.-J. Duchstein, H. Fenner und P. Hemmerich in Flavins & Flavoproteins, K. Yagi und T. Yamano eds., S. 23, Univ. Park Press, Baltimore 1980.
- 8 R.W. Grauert, Justus Liebigs Ann. Chem. *1979*, 1802.
- 9 P. Hemmerich, Progr. Chem. Org. Natur. Prod. *33*, 451 (1976).
- 10 C. Walsh, J. Fisher, R. Spencer, D.W. Graham, W.T. Ashton, J.E. Brown und E.F. Rogers, Biochemistry *17*, 1942 (1978).
- 11 F. Müller, V. Massey, C. Heizmann, J.-M. Lhoste und D.C. Gould, Eur. J. Biochem. *9*, 392 (1969).
- 12 R.F. Hutton und F.H. Westheimer, Tetrahedron *3*, 73 (1958).
- 13 D.E. Edmondson, B. Barman und G. Tollin, Biochemistry *11*, 1133 (1972).
- 14 Q.H. Gibson und J.W. Hastings, Biochem. J. *83*, 368 (1962); C. Kemal, T.W. Chan und T.C. Bruice, J. Am. Chem. Soc. *99*, 7272 (1977).
- 15 T. Okamoto, A. Ohno und S. Oka, J. Chem. Soc. Chem. Commun. *1977*, 181.
- 16 C. Walsh, Acc. Chem. Res. *1980*, 148.
- 17 R. Gnehm und T. Scheutz, J. Prakt. Chem. *63*, 422 (1901).
- 18 G. Nübel und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. *95*, 1605 (1962).
- 19 F. Yoneda, Methods Enzymol. *66* 267 (1980).

[Ph 346]

Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 767-778 (1981)

Aminoalkylierung von Enaminoketonen

Hans Möhrle* und Hans W. Reinhardt

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,
4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 2. Dezember 1980

N-substituierte Enaminoketone vom 4-Amino-3-buten-2-on-Typ lassen sich als push-pull-Olefine aminomethylieren. Während die *C-Mannich*-basen der *N*-monosubstituierten Enaminoketone in Lösung sowohl in *E*- als auch in *Z*-Formen vorkommen, treten bei den Derivaten der *N*-disubstituierten Enaminoketone nur die *E*-Isomere auf. Aus *N*-monosubstituierten Enaminoketonen sind mit primären Aminen und zwei Molen Formaldehyd Tetrahydropyrimidine zugänglich.

Aminomethylation of Enaminoketones

N-Substituted enaminoketones of the type 4-amino-3-buten-2-one are aminomethylated as push pull olefins. While the *C-Mannich* bases of the *N*-monosubstituted enaminoketones show *E*- and *Z*-forms in solution, the derivatives of the *N*-disubstituted enaminoketones occur as *E*-isomers only. *N*-Monosubstituted enaminoketones react with primary amines and two moles of formaldehyde to yield tetrahydropyrimidines.