

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 042–045 (1984)

Substituierte 5-Deazaflavine, 6. Mitt.¹⁾

5-Trifluormethylsubstituierte 8-Dimethylaminodeazaflavine

Rolf W. Grauert

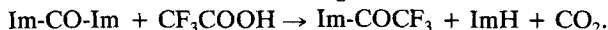
Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 24. November 1982

Das 6-Anilinouracil-Derivat **1a** wird mit aktivierter Trifluoressigsäure zu dem 5-Trifluormethyldeazaflavin **3** umgesetzt. Aufgrund der Elektronendefizienz der 5-Position wird an diesem System die Addition von Nucleophilen zur beherrschenden Reaktion. Mit Natriumcyanoborhydrid entsteht das 1,5-Dihydroderivat **2b**, welches gegenüber Oxidationsmitteln stabil ist. Die UV/Vis-Spektren von **2** und **3** werden im Vergleich zu dem des 8-Dimethylamino-deazaflavins diskutiert.

Substituted 5-Deazaflavins, VI: 8-(Dimethylamino)-5-(trifluoromethyl)-5-deazaflavins

5-Trifluoromethyl-5-deazaflavin **3** is obtained from the 6-anilinouracil **1a** and activated trifluoroacetic acid. Because of the electron deficiency at position 5 reactivity of C-5 towards nucleophils becomes dominant. Sodium cyanoborohydride reduces **3** to the 1,5-dihydro-5-deazaflavin **2b**, which is stable towards oxidation. UV/Vis spectra of **2** and **3** are discussed in comparison with those of 8-dimethylamino-5-deazaflavin.

Im Zuge der Darstellung von 5-Oxo-5-deazaflavinen²⁾ wurde das Anilinouracil **1a** mit Carbonyldiimidazol in Gegenwart von Trifluoressigsäure umgesetzt. Die Reaktionslösung färbte sich rot und es entstanden, d.h. nachweisbar, drei Verbindungen. Das gleiche Produktgemisch erhält man aus **1a** und Trifluoracetanhydrid. In vorgeschalteter Reaktion liefert demnach Carbonyldiimidazol mit der Carbonsäure N-Trifluoracetylimidazol³⁾, das als aktiviertes Säurederivat **1a** angreift:



Unter milden Bedingungen konnte präparativ das acylierte Anilinouracil **1b** gewonnen werden, welches aber schon bei 20° in stereoselektiver Reaktion das cyclische Hydrat **2a** bildet. In hochsiedenden Lösungsmitteln wie DMSO dehydratisiert **2a** quantitativ zum 5-Trifluormethyl-8-dimethylaminodeazaflavin **3**.

Mit Natrium-cyanoborhydrid entsteht aus **3** in methanol. Lösung das 1,5-Dihydro-Derivat **2b**. Dieses ist durch Sauerstoff und Hexacyanoferrat-III nicht oxidierbar, während das 5-ständig unsubstituierte 8-Dimethylaminodeazaflavin durch das 1e⁻-Oxidationsmittel mit einer HWZ von 15 sec reoxidiert wird⁴⁾.

Im UV/Vis-Spektrum ist das langwellige Maximum von **3** (Abb. 1, Kurve 1) wegen der stärkeren Beteiligung der Grenzform **B** an der Struktur des Moleküls gegenüber dem 5-ständig unsubstituierten Derivat (Kurve 4) um ca. 50 nm bathochrom verschoben.

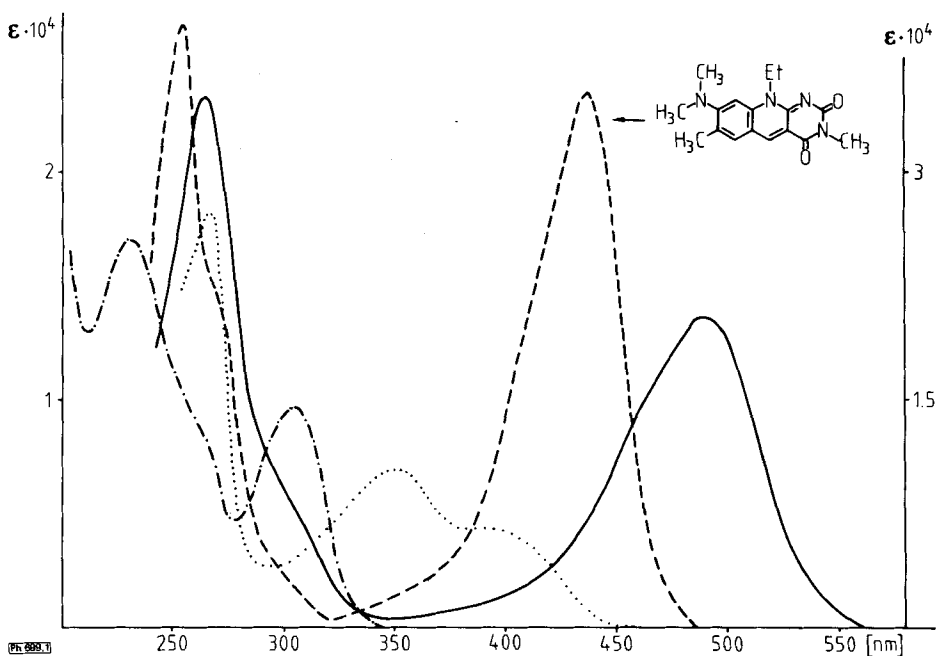
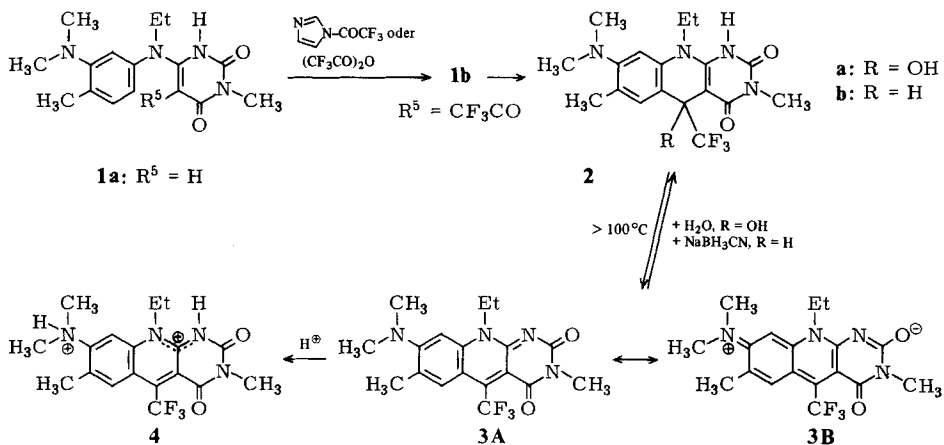


Abb. 1: Elektronenspektren der 5-Deazaflavine

1 ——— **3** in Acetonitril; 2 **3** in 12 N-HCl; 3 - - - - **2b** in Puffer pH 5.5; 4 - · - · - 8-Dimethylaminodeazaflavin⁵⁾ in Acetonitril

Für die Kurven 1-3 gelten die ϵ -Werte der linken Ordinate, für Kurve 4 die der rechten Ordinate.

In Gegenwart von Nucleophilen erfolgt kinetische Stabilisierung des Heterocyclus **3** durch Addition des Nucleophils an C-5 unter Bildung zweier getrennter elektronenreicher Molekülhälften. Das Hydrat **2a** stellt daher in schwach saurer bis alkalischer wäßriger

Lösung die stabilere Form von **3** dar, dessen Elektronenspektrum dem des reduzierten Derivats **2b** (Kurve 3) entspricht. Auch hierbei verhält sich **3** gegensätzlich zu dem entsprechenden 5-ständig unsubstituierten System, das nahezu inert gegenüber Nucleophilen ist, da die Dimethylamino-Funktion die Elektronendefizienz des Heterocyclus fast vollständig ausgleicht.

Erst in konz. Mineralsäuren erfolgt Dehydratisierung und N-1 und N-8 Protonierung zum Dikation **4**, dessen charakteristischer Chromophor (Kurve 2) von der N-1,N-10-Amininium-Kation-Resonanz bestimmt wird⁴⁾.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben siehe Lit.⁵⁾.

6-(3-Dimethylamino-N-ethyl-4-methylanilino)-3-methyl-5-trifluoracetyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (**1b**)

120 mg (0.4 mmol) **1a**⁵⁾ werden in 2 ml Chloroform gelöst und mit 0.44 mmol (92 mg) Trifluoressigsäureanhydrid/1 ml Chloroform versetzt. nach 2-stdg. Reaktionszeit unter Eiskühlung werden 20 ml Wasser und 10 ml Chloroform zugegeben, weitere 10 min gerührt und die wäßrige Phase mit NaHCO₃ auf pH 5.5 eingestellt. Dreimalige Extraktion mit je 10 ml Chloroform liefert 124 mg (80 % d. Th.) **1b**. Umkrist. aus Ethanol/Wasser. DC: CHCl₃/CH₃CN 7:3 = 0.48. Schmp.: 95°, ab 100° Rotfärbung, ab 150° fest, Schmp. 210°. C₁₈H₂₁F₃N₄O₃ (398.4) Ber. C 54.3 H 5.31 N 14.1 Gef. C 55.1 H 5.16 N 13.3; M⁺ 398 (ms). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.21 t (3 H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃), 2.33 s (3 H, Ar-CH₃), 2.75 s (6 H, N(CH₃)₂), 3.29 s (3 H, 3-CH₃), 3.77 q (2 H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 6.65–6.9 m (2 H, 2'-u. 6'-H), 7.23 d (1 H, J = 8 Hz, 5'-H), 9.5 s (1 H, breit, NH). – IR (KBr): 3390, 1730–1690, 1655–1620 cm⁻¹. – UV/Vis (Methanol): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 263 (17.3).

8-Dimethylamino-10-ethyl-5-hydroxy-7-methyl-5-trifluormethyl-1,5-dihydro-pyrimido[4,5-b]chinolin(1H,3H,10H)dion (**2a**)

Das obige Gemisch aus **1a**, Trifluoressigsäureanhydrid und Chloroform wird 24 h bei 20°C gerührt. Der farblose Niederschlag wird mit 5 ml Chloroform gewaschen, wobei man 98 mg (63 % d. Th.) analytisch reines **2a** erhält. DC: CHCl₃/CH₃CN 7:3 = 0.70. Schmp.: 236° (wird ab 100° rot, ohne vorher zu schmelzen). C₁₈H₂₁F₃N₄O₃ (398.4) Ber. C 54.3 H 5.31 N 14.1 Gef. C 54.3 H 5.54 N 14.1; M⁺ 398 (ms). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.13 t (3 H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 2.24 s (3 H, 7-CH₃), 2.66 s (6 H, N(CH₃)₂), 3.15 s (3 H, 3-CH₃), 4.13 q (2 H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 6.85 s (1 H, 9-H), 7.36 s (1 H, 6-H), 8.25 s (1 H, OH), 11.4 s (1 H, breit, NH). – IR (KBr) = 3395, 3250, 1700, 1695, 1635–1600 cm⁻¹. – UV/Vis (Chloroform): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 299 (10.2).

3,7-Dimethyl-8-dimethylamino-10-ethyl-5-trifluormethyl-2,4(3H,10H)pyrimido[4,5-b]chinolindion (**3**)

1.1 mmol (0.4 g) **2a** werden in 5 ml DMSO gelöst und 15 min zum Sieden erhitzt. Man läßt über Nacht stehen, sammelt den Niederschlag und wäscht mit 20 ml Wasser. Man erhält 310 mg (82 %) roter Kristalle.

2. 0.5 mmol (0.15 g) **1a** werden in 3 ml DMSO gelöst und mit 0.55 mmol (90 mg) Carbonyldiimidazol und 2 mmol (230 mg) Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 1 h bei 20° und erhitzt kurze Zeit auf 150°. Nach 24-stdg. Stehen entstehen 130 mg (51 %) roter kristalliner Niederschlag. DC: CHCl₃/CH₃CN 7:3 = 0.54. Schmp.: 236° (Ethanol/Wasser). C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ (380.4) Ber. C 56.8 H 5.04 N 14.7 Gef. C 57.5 H 5.35 N 14.2; M⁺ 380 (ms). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.20 t (3 H, J = 7 Hz,

CH_2CH_3), 2.47 s (3 H, 7- CH_3), 3.33 s (3 H, 3- CH_3), 4.80 q (2 H, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 7.00 s (1 H, 9-H), 7.81 s (1 H, 6-H). – IR (KBr): 1690, 1655, 1645, 1640, 1620 cm^{-1} . – UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 489 (13.6), 254 (26.6) nm.

8-Dimethylamino-10-ethyl-7-methyl-5-trifluormethyl-1,5-dihydro-pyrimido[4,5-b]chinolin(1H,3H,5H,10H)-2,4-dion (**2b**)

0.3 mmol (114 mg) **3** werden in 5 ml Methanol gelöst und innerhalb 10 min mit 60 mg (ca. 1 mmol) NaBH_3CN versetzt. Die vollständige Reaktion ist an der farblosen Reaktionslösung zu erkennen. Man versetzt mit 10 ml Wasser, stellt auf pH 5.5 ein, läßt über Nacht stehen und sammelt 108 mg (95 %) farblosen Niederschlag. DC: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 7:3 = 0.6. Schmp.: 273°. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ (382.4) Ber. C 56.5 H 5.54 N 14.7 Gef. C 56.1 H 5.40 N 14.2; M^+ 382 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.10 t (3 H, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 2.18 s (3 H, 7- CH_3), 2.65 s (6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.10 s (3 H, 3- CH_3), 4.05 q (2 H, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4.63 q (1 H, $J = 8$ Hz, 5-H), 6.72 s (1 H, 9-H), 7.05 s (1 H, 6-H), 10.95 s (1 H, 1-H). – IR (KBr): 3430, 3240, 1703, 1698, 1655–1615 cm^{-1} . – UV/Vis (Phosphat-Puffer pH 6): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) = 305 (10.2), 228 (17.3; (0.1 N-NaOH): 300 (10.1), 264 s (11.0); (0.1 N-HCl): 303 (10.9), 231 (9.2). – pK-Werte: $\text{pK}_1 = 6.6 \pm 0.2$; $\text{pK}_2 = 4.8 \pm 0.2$.

Literatur

- 1 5. Mitt.: R.W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 959 (1982).
- 2 R.W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim), in Vorbereitung.
- 3 H.A. Staab, Angew. Chem. 74, 407 (1962).
- 4 R.W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 758 (1981).
- 5 R.W. Grauert, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 937 (1981).

[Ph 699]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 045–053 (1984)

Quantum-Chemical Study of Phenylcarbamates with Local Anesthetic Activity

Milan Remko^{a)}, Ivan Sekerka^{a)} and Piet Th. van Duijnen^{b)}

^{a)} Institute of Chemistry, Comenius University, Kalinčiakova 8, 83232 Bratislava, Czechoslovakia,

^{b)} Theoretical Chemistry Group, Laboratory of Chemical Physics, University of Groningen, Nijenborgh 16, 9747 AG Groningen, The Netherlands

Eingegangen am 25. November 1982

The quantum-chemical PCILO method has been used to perform a conformational analysis of the 1-[2-(2-methoxyphenylcarbamoyloxy)ethyl]piperidine (**B**) and its cation ($\text{BH}^\oplus$) which belong to a group of phenylcarbamates with considerable local anesthetic activity. For **B** the most stable conformation has a gauche arrangement of the O-C-C-N fragment. For $\text{BH}^\oplus$ the most stable conformer is stabilized by an intramolecular hydrogen bond of the $\text{N}^\oplus\text{-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ type. Using the PCILO and "double zeta" ab initio methods the protonation energies were calculated. The gross atomic charges resulting from the "double zeta" ab initio calculations for **B** and $\text{BH}^\oplus$ were compared with the results of the PCILO charge distribution analysis.