

Wir danken Frau H. Pistor für geschickte technische Mitarbeit und Herrn Dr. G. Schulz, Schering AG Berlin, für die Aufnahme der Massen- und NMR-Spektren. Für die Überlassung der Vergleichssubstanzen danken wir Herrn Prof. Dr. V. Herout (Polypodin B), Herrn Dr. P. Hocks (Ecdysteron) und Herrn Prof. Dr. T. Takemoto (Inokosteron, Pterosteron). Zu besonderem Dank sind wir Herrn Prof. Dr. A. Sehnem für das Sammeln und Bestimmen des Pflanzenmaterials verpflichtet. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

Anschrift: Prof. Dr. H. Rimpler, Berlin-Dahlem, Schweinfurthstr. 82

[Ph 114]

H. Fenner und P. Michaelis

Dioxopyrimido-[4.5-b]-dihydrochinolin-Derivate—5-Methylen-analoge Dihydroflavine.*

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 15. Oktober 1971)

Die durch Kondensation von 2-Nitrobenzaldehyd mit Barbitursäuren zugänglichen 2-Nitro-benzyliden-barbitursäuren **3** lassen sich durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden 5-(2-Aminobenzyl)-barbitursäure-Derivate **4** überführen. Durch Cyclisierung in saurer Lösung entstehen daraus die 2,4-Dioxopyrimido-[4.5-b]-dihydrochinoline **5**. Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethylbarbitursäure mit 2-Nitrobenzylchlorid entsteht neben 5-(2-Nitrobenzyl)-1,3-dimethylbarbitursäure (**7**) auch 5,5-Di-(2-nitrobenzyl)-1,3-dimethylbarbitursäure (**8**) — beide Produkte liefern bei der katalytischen Hydrierung das Amin **4b**, das sich zum Dihydrochinolin **5b** cyclisieren läßt.

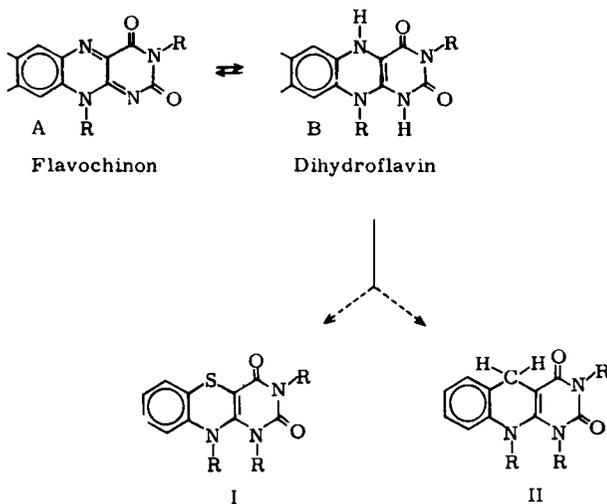
Dioxopyrimido-[4.5-b]-dihydroquinolines

From 2-nitro-benzaldehyde and barbituric acids the corresponding 2-nitro-benzylidene-compounds **3** are prepared, which can be hydrogenated to the 5-(2-amino-benzyl)-barbituric acids **4**. Their cyclisation leads to the 2,4-dioxopyrimido-[4.5-b]-dihydroquinolines **5**. The title compounds are also obtained from 5-(2-nitro-benzyl)-1,3-dimethyl-barbituric acid and from 5,5-di-(2-nitro-benzyl)-1,3-dimethyl-barbituric acid.

Durch Variation des Isalloxazin-Ringsystems im Riboflavin lassen sich Flavin-Analoge mit interessanten biochemischen bzw. pharmakologischen Eigenschaften darstel-

* Auszugsweise vorgetragen am 23. 6. 1970 vor dem Fachbereich Chemie-Biologie der Universität Konstanz sowie am 9. 9. 1971 anl. des "7th International Congress on Medicinal Chemistry" in Lyon.

len¹⁻⁸). Als Flavin-Antagonisten sind diese Verbindungen vor allem wegen ihrer tumorhemmenden Eigenschaften von Bedeutung, die mit der Änderung im Redox-Potential des Flavin-Systems im Zusammenhang steht. Alle bisher dargestellten Flavin-analogen Tricyclen sind hinsichtlich ihrer Redox-Stufe als Analoge des Flavochinons (A) anzusehen – Systeme mit einer variierten Dihydroflavin-Struktur (B) sind dagegen noch nicht genauer untersucht worden. Über die Synthese und die Eigenschaften Schwefel-analoger Dihydroflavine (I) haben wir berichtet⁹⁻¹¹). Zu ebenso interessanten Verbindungen sollte die Einführung einer CH₂-Gruppe anstelle der N-H-Struktur in Stellung 5 des Dihydroflavins führen (II):



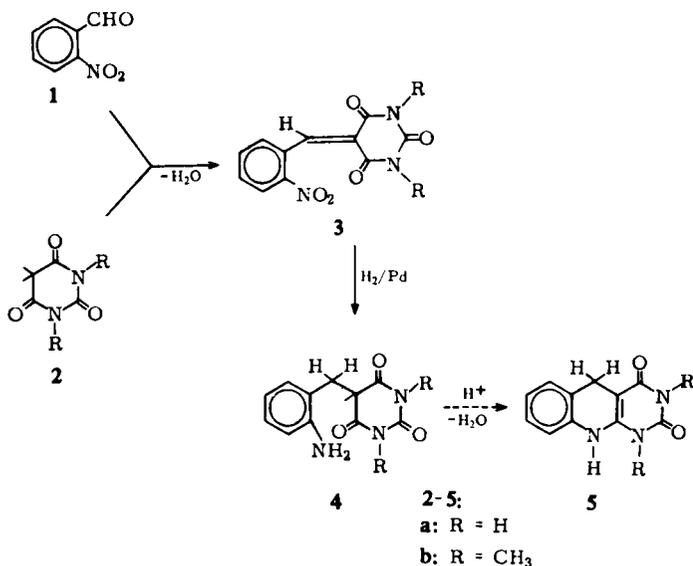
Pyrimidochinolin-Derivate sind schon lange bekannt; sie sind durch Kondensation von Anthranilaldehyd mit Barbitursäure leicht zugänglich; auch aus Isatin und Barbi-

- 1 G.A. Emerson und M. Tishler, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 55, 184 (1944).
- 2 F.W. Holly, E.W. Peel, R. Mazingo und K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 72, 5416 (1950).
- 3 H.V. Aposhian und J.P. Lambooy, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 78, 197 (1951).
- 4 L.S. Dietrich und D.M. Shapiro, Cancer Res. 13, 699 (1953).
- 5 G.L. Woodside und D.E. Kelton, Cancer Res. 15, 390 (1955).
- 6 R.D. Faulkner und J.P. Lambooy, J. med. Chem. 9, 495 (1966).
- 7 Y.S. Kim, M.M. Aposhian und J.P. Lambooy, Cancer Res. 26, 1344 (1966).
- 8 A.S. Mulay und R.W. O'Gara, J. Natl. Cancer Inst. 40, 731 (1968).
- 9 H. Fenner, Arzneimittel-Forsch. 20, 1815 (1970).
- 10 H. Fenner, Tetrahedron Letters (London) 1970, 617.
- 11 H. Fenner, H.H. Rößler, S. Ghisla und P. Hemmerich, Helv. chim. Acta, in Vorb.

tursäure sind Derivate des Pyrimido-[4.5-b]-chinolins dargestellt worden¹²⁻²⁰). Um zu den bisher noch nicht beschriebenen 2,4-Dioxo-tetrahydro-pyrimido-[4.5-b]-dihydrochinolinen **5** zu gelangen, lassen sich, wie unsere Untersuchungen zeigen, zwei Synthesprinzipien anwenden:

A. Darstellung von Pyrimido-[4.5-b]-dihydrochinolinen aus 2-Nitrobenzyliden-barbitursäuren (**3**)

Durch Kondensation von Barbitursäure bzw. 1,3-Dimethylbarbitursäure mit 2-Nitrobenzaldehyd, die mit besonders guten Ausbeuten durch rückfließendes Erhitzen der Komponenten in einem Acetanhydrid/Eisessig-Gemisch gelingt, werden die 2-Nitrobenzyliden-barbitursäuren **3** erhalten. Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium/Kohle wird die Doppelbindung und die Nitro-Gruppe reduziert und es entstehen die 2-Amino-benzyl-Verbindungen **4**. Beim Erwärmen in methanolischer Salzsäure erfolgt Cyclisierung zu den Dihydrochinolinen **5a** (R=H) und **5b** (R=CH₃).

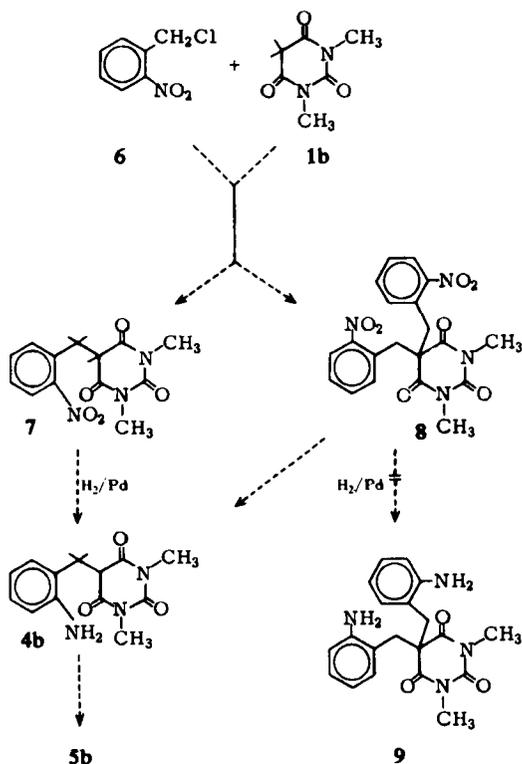


- 12 M. Conrad und H. Reinbach, *Chem. Ber.* **34**, 1339 (1901).
- 13 J. Tröger und S. Gero, *J. prakt. Chem.* **113**, 293 (1926).
- 14 J. Tröger und C. Cohaus, *ibid.* **117**, 97 (1927).
- 15 H. King und J. Wright, *Proc. Roy. Soc. (London)* **135B**, 271 (1948).
- 16 F.E. King, T.J. King und G.B. Thompson, *J. chem. Soc. (London)* **1948**, 552.
- 17 E.C. Taylor und N.W. Kalenda, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1977 (1958).
- 18 J.L. Everett, J.J. Roberts und W.C.J. Ross, *J. chem. Soc. (London)* **1953**, 2386.
- 19 D.E. O'Brien, L.T. Weinstock und C.C. Cheng, *Chem. Ind.* **1967**, 2044.
- 20 D.E. O'Brien, L.T. Weinstock und C.C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 100 (1970).

B. Darstellung von Pyrimido-[4.5-b]-dihydrochinolinen (5) aus 5-(2-Nitrobenzyl)-barbitursäuren

Bei der Alkylierung von 1,3-Dimethylbarbitursäure mit 2-Nitrobenzyl-chlorid (6) erhält man, auch bei der Verwendung eines Überschusses an Dimethylbarbitursäure, sowohl das Mono- als auch das Bis-Alkylierungsprodukt (7 und 8). Bei der katalytischen Hydrierung erfolgt jedoch in beiden Fällen die Bildung der 2-Amino-benzyl-Verbindung 4b, die sich, wie bei Methode A beschrieben, zu 5b cyclisieren läßt. Bei der Bis-2-nitrobenzyl-Verbindung 8 wird demnach ein Benzyl-Rest hydrogenolytisch abgespalten.

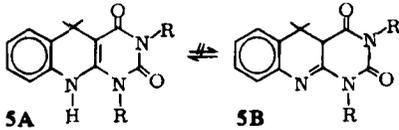
Eine ähnliche Reaktion eines 2,4-Dioxo-3,3-dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolins wurde kürzlich beschrieben²¹⁾.



Die Pyrimido-[4.5-b]-dihydrochinolin-Derivate liegen, wie aus den NMR-Spektren zu entnehmen ist, in der 5.10-Dihydro-Form 5A vor, nicht in der tautomeren 4a.5-Dihydro-Form 5B. Für die CH₂-Gruppe in 5-Stellung wird ein 2H-Singulett bei 3.45

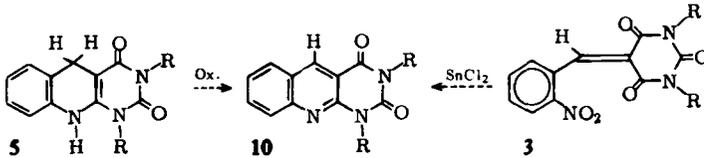
21 Th. Kappe und E. Ziegler, *Synthesis* 1969, 74.

ppm (δ) (CDCl_3) gefunden sowie bei 9.1 ppm ein N-H-Singulett, was gut mit der Struktur **5A** übereinstimmt.



Auch die UV-Spektren lassen eine solche Deutung zu. An anderer Stelle wird über einen Vergleich der spektralen Daten mit denen der Dihydroflavine ausführlich berichtet²²).

Im Vergleich zu den Dihydroflavinen und den Schwefel-analogen Verbindungen, den Pyrimido-benzothiazin-Derivaten, sind die 5-Methylen-analogen Dihydroflavine gegen Oxidation stabiler¹¹), gehen jedoch beim längeren Stehen an der Luft in saurer Lösung in die Pyrimido-chinoline **10** über, die auf anderem Wege dargestellt werden können. Die im Pyrimidin-Teil unsubstituierte Verbindung **10a** ($\text{R}=\text{H}$) wurde schon 1901 beschrieben¹²), die 1.3-Dimethyl-Verbindung **10b** ($\text{R}=\text{CH}_3$) haben wir durch Reduktion der 2-Nitrobenzyliden-Verbindung **3b** mit SnCl_2/HCl erhalten.



Genauere Untersuchungen zum Mechanismus der Oxidation von **5** und **10** zeigen, daß im Gegensatz zu den Flavinen und den Schwefel-analogen Flavinen keine ESR-spektroskopisch nachweisbaren Radikale als mittlere Redoxstufe auftreten. In ihren Reaktionen gegenüber Alkylierungsreagenzien findet man jedoch ein mit den Dihydroflavinen vergleichbares Verhalten, worüber wir an anderer Stelle berichten werden²²), ebenso über die Darstellung des N-Ribityl-Derivats des Pyrimido-[4.5-b]-dihydrochinolins **5**.

Beschreibung der Versuche*:

1.3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure (**3b**)

0.1 Mol (15.1 g) 2-Nitrobenzaldehyd werden mit 0.1 Mol (15.6 g) 1.3-Dimethylbarbitursäure in 300 ml einer Mischung aus Acetanhydrid und Eisessig (1 : 2) 3 Std. rückfließend erhitzt. Die rot

²² H. Fenner, P. Michaelis, S. Ghisla und P. Hemmerich, *Helv. chim. Acta*, in Vorber.

* Schmp. wurden mit einem Linström-Gerät ermittelt und sind nicht korrigiert. Alle beschriebenen Verbindungen wurden durch Massenspektren sowie NMR-Spektren charakterisiert. Für die EPR-spektroskopischen Untersuchungen habe ich Herrn Prof. Dr. P. Hemmerich, Universität Konstanz, zu danken.

gefärbte Lösung wird i. Vak. weitgehend eingeeengt und unter Kühlung mit Methanol versetzt. Nach längerem Stehen scheiden sich gelbe Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei $152^{\circ} - 153^{\circ}$ schmelzen (Ausbeute: 62 % d. Th.)

$C_{13}H_{11}N_3O_5$	Ber.: C 53,99	H 3,83	N 14,53	Mol.-Gew. 289,2
	Gef.: C 54,40	H 4,16	N 14,82	Mol.-Gew. 289 (ms)

5-(2-Aminobenzyl)-barbitursäure (4a)

2,6 g (0,01 Mol) von **3a**, hergestellt wie **3b**, werden in trockenem DMFA gelöst und nach Zusatz von 0,26 g Pd/Kohle (Merck) bei 60° unter Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird i. Vak. eingeeengt, wobei das Hydrierungsprodukt ausfällt. Schwach gelbe Kristalle. Schmp. über 350° (Zers.)

$C_{11}H_{11}N_3O_3$	Ber.: C 56,65	H 4,75	N 18,02	Mol.-Gew. 233,2
	Gef.: C 56,36	H 5,62	N 17,74	Mol.-Gew. 233 (ms)

1,3-Dimethyl-5-(2-aminobenzyl)-barbitursäure (4b)

30 g von **3b** werden in 200 ml Dioxan gelöst und unter Zusatz von 3 g Pd/Kohle (Merck) bei $50^{\circ} - 55^{\circ}$ unter Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i. Vak. eingeeengt, wobei das Hydrierungsprodukt ausfällt. Schwach gelbe Nadeln. Schmp. $286^{\circ} - 287^{\circ}$. Die aus **7** und **8** erhaltene Substanz (katal. Hydrierung mit Pd/C wie bei **4b**) ist identisch mit **4b**

$C_{13}H_{15}N_3O_3$	Ber.: C 59,75	H 5,79	N 16,08	Mol.-Gew. 261,3
	Gef.: C 59,41	H 5,66	N 15,76	Mol.-Gew. 261 (ms)

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (5a)

13,5 g **4a** (0,05 Mol) werden in 150 ml methanol. Salzsäure rückfließend erhitzt. Zunächst tritt Lösung des Amins ein, nach kurzer Zeit scheidet sich das Cyclisierungsprodukt fein kristallin ab. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. über 360° (Zers.)

$C_{11}H_9N_3O_3$	Ber.: C 61,39	H 4,19	N 19,53	Mol.-Gew. 215,2
	Gef.: C 61,79	H 4,73	N 20,03	Mol.-Gew. 215 (ms)

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (5b)

Darstellung analog **5a**. Weiße Kristalle. Schmp. $291^{\circ} - 293^{\circ}$ (Eisessig)

$C_{13}H_{13}N_3O_3$	Ber.: C 64,18	H 5,39	N 17,27	Mol.-Gew. 243,3
	Gef.: C 64,63	H 5,51	N 17,00	Mol.-Gew. 243 (ms)

1,3-Dimethyl-5,5-di-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (8)

0,05 Mol (7,8 g) 1,3-Dimethylbarbitursäure werden in 200 ml trockenem DMF gelöst, mit einem Überschuß Kaliumcarbonat versetzt und unter intensivem Rühren mit 0,05 Mol (8,55 g) 2-Nitrobenzylchlorid zur Reaktion gebracht. Nach 5 Std. wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Nach dem Waschen mit Wasser wird aus Methanol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle. Schmp. 184° .

$C_{20}H_{18}N_4O_7$	Ber.: C 56,36	H 4,25	N 13,14	Mol.-Gew. 426,4
	Gef.: C 56,61	H 4,26	N 13,26	Mol.-Gew. 426 (ms)

1.3-Dimethyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydropyrimidochinolin (10b)

0,1 Mol (28,9 g) **3b** werden in 100 ml konz. HCl nach Zugabe von 0,33 Mol (75,2 g) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. NaOH alkalisiert und der entstehende Niederschlag abgetrennt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man weiße Kristallnadeln vom Schmp. $196^\circ - 197^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$	Ber.: C 64,72	H 4,60	N 17,42	Mol.-Gew. 241,2
	Gef.: C 64,54	H 4,73	N 17,30	Mol.-Gew. 241 (ms)

Anschrift: Prof. Dr. H. Fenner, D - 1000 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2/4

[Ph 115]

J. Knabe und W. Koch*

Synthese der Enantiomere einiger disubstituierter Succinimide

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 20. Oktober 1971).

Es wird die Synthese der Enantiomere der disubstituierten Succinimide **4a** - **4d** beschrieben. Sie verläuft über die optisch aktiven Cyanopropionsäureester **2a** - **2d**, die nach Racematspaltung aus den entsprechenden Bernsteinsäurehalbnitrilen **1a** - **1d** erhalten werden. Durch Alkylierung der chiralen Succinimide werden die Enantiomere der N-Methylsuccinimide **5a** - **5d** und der N-Äthylsuccinimide **6a** - **6d** gewonnen.

Synthesis of the Enantiomers of Some Disubstituted Succinic Imides.

The synthesis of the enantiomers of the disubstituted succinic imides **4a** - **4d** is described. It proceeds via the optically active cyanopropionates **2a** - **2d** which are synthesized from the succinic acid nitriles after resolution into the enantiomers. The enantiomers of the N-methyl succinic imides **5a** - **5d** and of the N-ethyl succinic imides **6a** - **6d** are obtained by alkylation of the chiral imides **4a** - **4d**.

Nachdem in unserem Arbeitskreis eine Reihe von Barbiturat-Enantiomeren mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften hergestellt worden war¹⁾, darunter auch die optischen Antipoden von Methylphenobarbital, das in Form des Racemates heute ausschließlich als Antiepileptikum verwendet wird, sollten die Untersuchungen auf weitere chirale Verbindungen mit anticonvulsiven Eigenschaften ausgedehnt werden. Dies war der Anlaß zur Synthese der Racemate und der Enantiomere einer Reihe

* Teil der Dissertation W. Koch, Saarbrücken 1971.

1) J. Knabe und H. Junginger, Pharmazie, 27, 443 (1972); dort weitere Literatur.