

6) 4-Benzoyloxy-3-oxo-2,2-diphenyl-1,4-thiazinan-5-iminiumchlorid (7Ab)

2 mmol **7b** werden in 20 ml absol. Ether suspendiert und unter Schütteln mit HCl behandelt. Nach 15 min trennt man das kristalline Produkt ab und wäscht mehrmals mit Ether. Ausb.: 90 %. – Schmp. 142°. (Zers.). – IR: 1755 (C=O) und 1635 cm⁻¹ (C=N). C₂₃H₂₁ClN₂O₂S (425.0) Ber.: C 65.0 H 4.98 N 6.6 Gef.: C 65.0 H 5.28 N 6.9.

7) 4-Benzoyloxy-2,2-diphenyl-1,4-thiazinan-3,5-dion (10)

2 mmol **7Ab** werden in 20 ml Ethanol 2 h rückfließend erhitzt. Man engt anschließend i. Vak. ein und stellt zur Kristallisation in den Kühlschrank. Man erhält 0.73 g (93 %) farblose Kristalle mit Schmp. 130° (Lit.¹⁾: 130°). – IR: 1730 und 1700 cm⁻¹ (C=O).

Literatur

- 1 D. Geffken und H.-J. Kämpf, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 587 (1985).
- 2 G. Satzinger, Liebigs Ann. Chem. 1978, 473.
- 3 J. Petridou-Fischer und E. P. Papadopoulos, J. Heterocycl. Chem. 20, 1159 (1983).
- 4 G. V. Boyd und R. L. Monteil, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1978, 1338.
- 5 R. M. DeMarinis, J. C. Boehm, G. L. Dunn, J. R. E. Hoover, J. V. Uri, J. R. Guarini, L. Phillips, P. Actor und J. A. Weisbach, J. Med. Chem. 20, 30 (1977).
- 6 G. Nannini, G. Molgora, G. Biasoli, P. Cozzi, F. Casabuona, G. Galli, D. Severino, L. Sala, C. Confalonieri, P. N. Giraldi, G. Vita, I. de Carneri, G. Meinardi, G. Monti und A. Bianchi, Arzneim.Forsch. 27, 343 (1977).
- 7 W. A. Bonner, J. Org. Chem. 33, 1831 (1968).
- 8 H. Becker und A. Bistrzycki, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 47, 3149 (1914).

[Ph 962]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 821–824 (1985)**Antineoplastika, 15. Mitt.¹⁾****Butylderivate der 5-Aminomethylenbarbitursäure**)**

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
Eingegangen am 4. Juni 1984

**) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Universität Heidelberg, Mai 1984.

Durch die mit Hilfe von *s*-Triazin (**1**) gelungene Aminomethinylierung der 1-Butyl- (**2a**) und 1,3-Dibutylbarbitursäure (**2b**) sind die jeweiligen Butylderivate der 5-Aminomethylenbarbitursäure **4a** und **4b** erhalten worden. Insbesondere können mit **4b** antineoplastische Effekte erreicht werden.

Antineoplastic Agents, XV: Butyl Derivatives of 5-(Aminomethylene)barbituric Acid

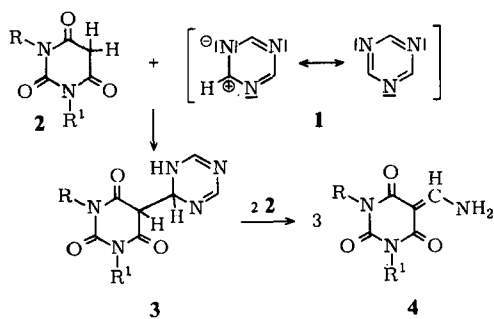
The aminomethinylation of 1-butyl- (**2a**) and 1,3-dibutylbarbituric acid (**2b**) with *s*-triazine (**1**) yields the butyl derivatives **4a** and **4b** of 5-(aminomethylene)barbituric acid. Particularly **4b** is capable of exerting antineoplastic effects.

Sechsgliedrige Stickstoffheterocyclen stellen das gemeinsame Strukturcharakteristikum einer Reihe von Antineoplastika dar, wie in den intercalierend wirkenden Acridinen²), dem die Lebensspanne bei lymphozytischer Leukämie der Maus verlängernden 6-Trifluormethyl-2-ureido-4(3*H*)-pyrimidinon³) oder dem unter anderem gegen Lymphosarkome wirksamen Tretamin⁴). Unter diesem Gesichtspunkt nehmen bestimmte Oxoderivate solcher Heterocyclen durch ihre antineoplastischen Eigenschaften eine besondere Stellung ein. So wurde im Arbeitskreis *Knabe*⁵) eine cytostatische Wirkung spezieller Barbitursäurederivate aufgefunden. Bei einer weiteren Gruppe, den 5-aminomethinylierten Barbituraten, ist die antineoplastische Wirkung auf die alkylierende Fähigkeit dieser Verbindungen zurückgeführt worden^{6,7}).

Das vorliegende Prinzip der 5-Aminomethylenbarbitursäuren ist nunmehr durch Einbeziehung längerkettiger Substituenten in den Strukturverband in Analogie zur Verstärkung neuroleptischer⁸), curareartiger⁹) und antimykotischer¹⁰) Wirkungen mittels struktureller Kettenverlängerung erweitert worden. Realisierung hat diese Konzeption in der zu 5-Aminomethylen-1-butylbarbitursäure (**4a**) führenden Umsetzung von 1-Butylbarbitursäure (**2a**) mit *s*-Triazin (**1**) gefunden. Analog ist aus der Umsetzung von 1,3-Dibutylbarbitursäure (**2b**) mit **1** die 5-Aminomethylen-1,3-dibutylbarbitursäure (**4b**) hervorgegangen.

Wie in den kürzlich durchgeführten Untersuchungen zur Entwicklung antibakterieller¹¹) und antimykotischer¹²) Wirkstoffe, stellt auch im vorliegenden Reaktionsgeschehen der elektrophile Eingriff eines aus der Mesomerie des *s*-Triazins (**1**) resultierenden positivierten C-Atoms in die aktive Methylengruppe der substituierten Barbitursäure **2** den Initialschritt der Reaktion dar. Dieser das Intermediärprodukt **3** liefernde Vorgang kann sich wegen des Vorhandenseins dreier gleicher Teilstrukturen in **1** noch zweimal unter simultaner Spaltung des *s*-Triazinringes und Bildung des Endproduktes **4** wiederholen. Die Formulierung des Strukturtyps **4** als Enamin gründet sich auf ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen⁷). Der chemische Strukturbeweis für Substanztyp **4** beinhaltet die Identität der nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren dargestellten Substanzen **4a** und **4b** mit den korrespondierenden aus **2a** und **2b** mittels Formamid synthetisierten Substanzproben **4a** und **4b**.

Im Test auf antineoplastische Eigenschaften erweist sich **4b** als eine Substanz, die in der Dosis 3,12 mg/kg an der Maus bei Melanocarcinom eine Verlängerung der Überlebenszeit um 19 % zu bewirken vermag.



2, 3, 4	R	R ¹
a	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	H
b	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃

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-butylbarbitursäure (4a)

a) aus s-Triazin (1): Das durch Hinzufügen von 0,8 g (0,01 mol) 1 zu einer Lösung von 1,8 g (0,01 mol) 2a¹³⁾ in 40 ml absol. Ethanol erhaltene Reaktionsgemisch wird 30 min zum Sieden erhitzt. Die während des Erhitzens ausgefallenen Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 259–260°. Ausb.: 2,05 g (97 % d. Th.). IR (KBr): 3360, 3240 (NH-Valenz), 3060, 2960, 2940 (CH-Valenz), 1690 (C=O-Valenz), 1640 (NH-Deformation), 1530, 1470, 1440, 1400, 1330 (C₄H₉-Deformation), 770, 720 cm⁻¹ (C₄H₉-Rocking). – C₉H₁₃N₃O₃ (211,2) Ber. C 51,2 H 6,20 N 19,9 Gef. C 50,9 H 6,19 N 19,7.

b) aus Formamid: Aus der durch 2stdg. Erhitzen einer Lösung von 1,8 g (0,01 mol) 2a in 15 ml Formamid zum Sieden erhaltenen rotbraunen Lösung fällt beim Abkühlen eine Festsubstanz aus, die nach Absaugen aus Ethanol mit Aktivkohle umkristallisiert wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 259–260°. Ausb. 1,5 g (71 % d. Th.). Die Substanz ist in allen Eigenschaften mit einer nach a) gewonnenen Substanzprobe identisch.

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

a) aus s-Triazin (1): Nach 0,5stdg. Erhitzen einer Lösung von 24,0 g (0,1 mol) 2b¹⁴⁾ und 8,1 g (0,1 mol) 1 in 300 ml absol. Ethanol unter Rückfluß wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeeengt. Farblose Kristallplättchen vom Schmp. 129–130° (Benzol). Ausb. 26,7 g (100 % d. Th.). – IR (KBr): 3350, 3230 (NH-Valenz), 2950, 2860 (CH-Valenz), 1710 (O=C-Valenz), 1630 (NH-Deformation), 1500, 1460, 1360, 1320 (CH-Deformation), 810, 730 cm⁻¹ (C₄H₉-Rocking). – C₁₃H₂₁N₃O₃ (267,3) Ber. C 58,4 H 7,92 N 15,7 Gef. C 58,7 H 7,95 N 15,7 Mol.-Masse 267 (ms).

b) aus Formamid: Ein aus 24,0 g (0,1 mol) **2b** und 80 ml Formamid bestehendes Gemisch wird 3 h zum Sieden erhitzt. Durch Konzentrieren der Lösung i. Vak. wird eine Festsubstanz erhalten, die beim Umkristallisieren aus Benzol farblose Plättchen vom Schmp. 129–130° liefert. Ausb. 18,3 g (68 % d. Th.). Die Eigenschaften der mit Formamid gewonnenen Substanz sind mit denjenigen einer nach a) dargestellten Substanz identisch.

Literatur

- 1 14. Mitt.: A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 6 (1983).
- 2 L. S. Lerman, J. Mol. Biol. 3, 18 (1961).
- 3 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 34 (1981).
- 4 Hoechst AG (Erf. H. Heyna und W. Schumacher), DBP 889748 (2. Okt. 1948); C. A. 52, 10595e (1958).
- 5 J. Knabe, H. P. Büch und W. Schmitt, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 1051 (1983).
- 6 A. Kreutzberger, Arzneim. Forsch. 28, 1684 (1978).
- 7 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 115 (1979).
- 8 A. v. Schlichtegroll, Arzneim. Forsch. 7, 237 (1957).
- 9 W. D. M. Paton und E. J. Zaimis, Pharmacol. Rev. 4, 219 (1952).
- 10 K. H. König, E. H. Pommer und W. Sanne, Angew. Chem. 77, 327 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 336 (1965).
- 11 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger, H.-J. Sattler, H. Amál und A. Gürsoy, J. Heterocycl. Chem. 19, 753 (1982).
- 12 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim), 317, 417 (1984).
- 13 A. Stein, H. P. Gregor und P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc. 78, 6185 (1956).
- 14 H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann. Chem. 691, 142 (1966).

[Ph 963]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 824–832 (1985)

Chromatographische Artefakte bei Arzneistoffen der 3,5-Pyrazolidindion-Gruppe, 2. Mitt.¹⁶⁾

„Post-Photoeffekt“ bei bestrahlten Kieselgel-Fertigplatten

Mihály Takács*, Piroska Kertész, Erzsébet Wiener

Institut für Pharmazeutische Chemie der Semmelweis Medizinischen Universität, Högyes Endre Str. 7/9, H-1092 Budapest, Ungarn

und Johannes Reisch

0365-6233/85/0909-0824 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985