

4'.5'-Dimethoxy-9-methyl-3.7-imino-1.2-benzocycloocten-5-ol-hydrochlorid (21 · HCl)

4.4 g (16.9 mmol) **20** werden nach der für die Darstellung von **16** angegebenen Vorschrift mit NaBH₄ reduziert und aufgearbeitet. Aus ethanolischer Chlorwasserstoffsäure wird das Hydrochlorid ausgefällt und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 248° (subl. ab 200°, Ethanol); Ausb. 4.8 g (95 %). C₁₅H₂₂NO₃ · Cl (299.8) Ber. C 60.1 H 7.40 Cl 11.8 N 4.7 Gef. C 59.8 H 7.34 Cl 11.7 N 4.9. Base **21**: Schmp. 155° (Ethanol). C₁₅H₂₁NO₃ (263.3) Ber. C 68.4 H 8.04 N 5.3 Gef. C 68.1 H 7.99 N 5.6. IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.63 (m; 1H, H-7), 2.37 (s; 3H, N-CH₃), 1.30 (s; 1H, OH).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation R. Sauerbier, Freiburg 1979.
- 2 N. B. Eddy, J. G. Murphy und E. L. May, J. Org. Chem. **22**, 1370 (1957); E. L. May, J. Org. Chem. **21**, 899 (1956); E. L. May und J. G. Murphy, J. Org. Chem. **20**, 257 (1955); E. L. May und E. M. Fry, J. Org. Chem. **22**, 1366 (1957); E. L. May und N. B. Eddy, J. Org. Chem. **24**, 294 (1959); E. L. May und N. B. Eddy, J. Org. Chem. **24**, 1435 (1959).
- 3 D. C. Palmer und M. J. Strauss, Chem. Rev. **77**, 1 (1977).
- 4 N. Yoneda, Chem. Pharm. Bull. **12**, 1478 (1964); Tanabe Seiyaku Co., Ltd. (S. Sugawara und N. Yoneda) Japan, 18, 951-('66) (Cl 16 E 62), (1. Nov. 1964 und 13. Mai 1964); C. A. **66**, 37783w, 37784x, 37785y, 37786z (1967).
- 5 D. S. Breslow, E. Baumgarten und Ch. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. **66**, 1286 (1944).

[Ph 236]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 34–41 (1981)**Tumorhemmende Wirkstoffe, 12. Mitt.¹⁾****2-Ureido-4(3H)-pyrimidinone**Alfred Kreutzberger^{*)**} und Horst Schimmelpfennig

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz und
 Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
 Eingegangen am 25. Februar 1980.

Aus der Kondensation von Guanidincarbonsäureamid (**1**) mit den β-Ketocarbonsäureestern **2a–h** resultieren die 2-Ureido-4(3H)-pyrimidinone **3a–h**. Die Übertragbarkeit dieser Reaktionsweise auf cyclische Ketocarbonsäureester geht aus der zu 2-Ureido-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-chinazolon (**3i**) führenden Kondensation von **1** mit 2-Oxocyclohexancarbonsäureethylester (**2i**) hervor. Besonders **3h** vermag tumorhemmende Effekte auszulösen.

^{**) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des College of Pharmacy, University of Tennessee, Memphis, Tennessee/USA, August 1979.}

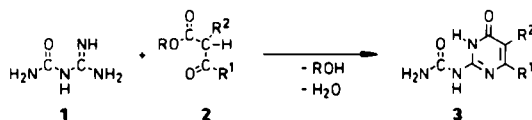
Tumor Inhibitory Agents, XII: 2-Ureido-4(3H)-pyrimidinones

The condensation of guanidinecarboxylic amide (1) with the β -ketocarboxylates **2a–h** leads to the 2-ureido-4(3H)-pyrimidinones **3a–h**. The applicability of this reaction to cyclic ketocarboxylates is demonstrated by the condensation of **1** with ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (**2i**) which yields 2-ureido-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-quinazoline (**3i**). Compound **3h** exhibits tumor inhibitory activity.

Im System bekannter tumorhemmender, exocyclische O-funktionelle Gruppen tragender Pyrimidin-Antimetabolite, wie 5-Fluororotsäure²⁾ und 5-Trifluormethyluracil³⁾, ist als eine neue Variante die Einführung einer Aminomethylengruppierung untersucht worden. Hierbei wurde gefunden, daß an der Maus bei lymphozytischer Leukämie die Lebensspanne mit 5-Aminomethylen-1-propylbarbitursäure um 12 %⁴⁾, mit 5-Aminomethylenbarbitursäure um 18 %⁵⁾, verlängert werden kann. Da für das Zustandekommen eines solchen tumorhemmenden Effektes als ein wesentlicher Faktor die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Wirkstoff und Nucleinsäure in Betracht zu ziehen ist, ergab sich als ein weiteres Untersuchungsprogramm die Einbeziehung anderer geeigneter Substituentenkombinationen in den vorliegenden Strukturtyp.

Als eine von verschiedenen Möglichkeiten zur gleichzeitigen Einführung günstig erscheinender O- und N-Funktionen in den Pyrimidinring konnte die zu den 2-Ureido-4(3H)-pyrimidinonen **3** führende Kondensation von Guanidincarbonsäureamid (**1**) mit den β -Ketocarbonsäureestern **2** verwirklicht werden. In Abwandlung früher erarbeiteter Reaktionsbedingungen zur Kondensation von Amidinen mit β -Ketocarbonsäureestern^{6,7)} erwies sich in den vorliegenden Kondensationen mehrstündiges Erwärmen auf 80° in 50proz. Ethanol als optimal.

So konnten nach einer Reaktionszeit von 11 h aus **1** und Acetessigsäureethylester (**2a**) 6-Methyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (**3a**), nach 4 h mit 3-Oxohexansäureethylester (**2b**) 6-Propyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (**3b**), nach 6 h mit 4-Methyl-3-oxopentansäureethylester (**2c**) 6-Isopropyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (**3c**) und nach 5 h mit 4,4-Dimethyl-3-oxovaleriansäuremethylester (**2d**) 6-tert.-Butyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (**3d**) erhalten werden.



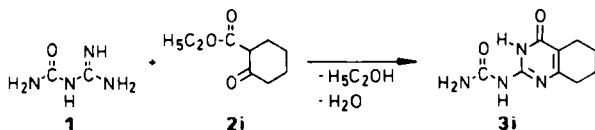
2	R	2, 3	R ¹	R ²
a	C ₂ H ₅	a	CH ₃	H
b	C ₂ H ₅	b	C ₃ H ₇	H
c	C ₂ H ₅	c	CH(CH ₃) ₂	H
d	CH ₃	d	C(CH ₃) ₃	H
e	C ₂ H ₅	e	CH ₃	CH ₃
f	C ₂ H ₅	f	CH ₃	C ₂ H ₅
g	C ₂ H ₅	g	CH ₃	C ₃ H ₇
h	C ₂ H ₅	h	CF ₃	H

In Analogie zur Umsetzung mittelständig substituierter β -Diketone mit Amidinstrukturen⁸⁾ konnten auch mittelständig alkylierte β -Ketocarbonsäureester mit **1** zur Reaktion gebracht werden.

Unter intensivem Rühren wurden innerhalb 3 h 2-Methylacetessigsäureethylester (**2e**) mit **1** zu 5,6-Dimethyl-2-ureido-4(3*H*)-pyrimidinon (**3e**), innerhalb 7 h 2-Ethylacetessigsäureethylester (**2f**) zu 5-Ethyl-6-methyl-2-ureido-4(3*H*)-pyrimidinon (**3f**) und innerhalb 6 h 2-Propylacetessigsäureethylester (**2g**) zu 6-Methyl-5-propyl-2-ureido-4(3*H*)-pyrimidinon (**3g**) umgesetzt. Wegen der durch die lipophile Propylgruppe bedingten schlechten Löslichkeit von **2g** mußte bei der Darstellung von **3g** 80proz. Ethanol verwendet werden.

Motiviert durch das häufige Auftreten von Fluor in Tumorstoffen^{2,3,9)}, wurde ferner 4,4,4-Trifluoracetessigsäureethylester (**2h**) in diese Untersuchungen einbezogen. Es läßt sich während 2stdg. Rührens mit **1** zu 6-Trifluormethyl-2-ureido-4(3*H*)-pyrimidinon (**3h**) umsetzen. Die auffallend kurze Reaktionszeit ist hierbei auf den starken negativen induktiven Effekt der Trifluormethylgruppe zurückzuführen.

Der Anwendungsbereich dieser Kondensation erstreckt sich auch auf cyclische Ketocarbonsäureester. 2-Ureido-5,6,7,8-tetrahydro-4(3*H*)-chinazolon (**3i**) läßt sich durch Reaktion von **1** mit 2-Oxocyclohexancarbonsäureethylester (**2i**) innerhalb 4 h in 80proz. Ethanol gewinnen.



Strukturtyp **3** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. Zunächst fällt auf, daß in den IR-Spektren von **3** die für den Pyrimidinring so charakteristischen zwei Banden der $\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingungen im Bereich von $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ ¹⁰⁾ und für die Skelettschwingung im Bereich von $1420\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ ¹¹⁾ fehlen, so daß die Hydroxypyrimidinstruktur für die beschriebenen Verbindungen auszuschließen ist. Dagegen ist die nach höherer Frequenz verschobene Carbonylbande, die durch die ringgebundene $\text{C}=\text{O}$ -Gruppierung entsteht, intensiv ausgeprägt. Letztere unterscheidet sich in ihrer Säureamidfunktion von der Carbonylfunktion des Harnstoffsubstituenten durch eine zusätzliche Konjugation mit einer $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung, wodurch die Frequenzverschiebung erklärlich wird. Der Unterschied ist jedoch so gering, daß nicht selten eine gemeinsame ca. 30 cm^{-1} umfassende breite Bande um 1695 cm^{-1} resultiert. In den meisten Fällen lassen sich jedoch zwei Carbonylbanden fassen. Wie das Spektrum von **3e** in KBr zeigt, liegen die Amid-N-H-Valenzschwingungen im Bereich von 3330 und 3100 cm^{-1} , während die dazugehörenden Carbonylbanden bei 1700 und 1670 cm^{-1} auftreten. Die relativ hohen Werte der Carbonylabsorption geben erste Hinweise auf die 4(3*H*)-Pyrimidinonstruktur^{12,13)}. Bei 1640 , 1620 und 1560 cm^{-1} absorbieren die NH-Deformationsschwingungen, die hier einen gemeinsamen Bereich mit den $\text{C}=\text{C}$ - und $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingungen haben.

Der Massenabbau von **3** ist charakterisiert durch die Fragmentierung des Harnstoffrestes zu den Neutralteilchen NH_3 und CHNO . Darauf kommt es zur Spaltung des Heterocyclus, wobei die im Regelfall im 1. Schritt auftretende Eliminierung von Kohlenmonoxid einen Hinweis auf die Oxostuktur von **3** gibt. Daneben finden sich die für einen stickstoffhaltigen Heterocyclus typischen Bruchstücke, wie HCN , CH_3CN und NH_2CN .

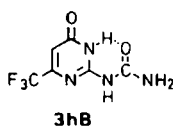
Besonders relevante Hinweise zur Struktur liefern die UV-spektroskopischen Daten. Beweisend für die 4(3*H*)-Pyrimidinonstruktur **3** der in Methanol aufgenommenen UV-Spektren von **3a** und **3d** sind die zwei Absorptionsmaxima bei 283 und 230 nm bzw. bei 282 und 229 nm . Da die einzelnen Substituenten nur einen sehr geringen Einfluß auf den Chromophor ausüben¹⁴⁾, zeigen die gefundenen Daten eine weitgehende Übereinstimmung mit denen ähnlich strukturierter 4(3*H*)-Pyrimidinone^{12,15-17)}. Eine Trifluorme-

thylgruppe als Substituent verstärkt jedoch aufgrund des ausgeprägten negativen induktiven Effektes den Chromophor und führt zu einer bathochromen Verschiebung des langwelligen Maximums um 7 nm auf 290 nm. Dieser Befund findet eine Bestätigung im Vergleich der UV-Spektren von 2,4-Dimethyl-2-ureidopyrimidin¹⁸⁾ und 4-Isobutyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin¹⁹⁾; danach ist die Verschiebung des langwelligen Maximums bei diesem bekannten Chromophor im wesentlichen auf den Einfluß der Trifluormethylgruppe zurückzuführen und beträgt in diesem Fall sogar 14 nm.

Da bei den UV-spektroskopischen Untersuchungen **3a**, **3d** und **3i** das für eine 4(1*H*)-Pyrimidinonstruktur beweisende Absorptionsmaximum von 240 nm^{12,14,17,18)} fehlt, ist dies ein starkes Argument dafür, die dargestellten Verbindungen dem Strukturtyp **3** zuzuordnen.

Um mögliche tautomere Formen auch des Harnstoffsubstituenten für die beschriebene Verbindungsklasse auszuschließen, wurde ein ¹³C-NMR-Spektrum von **3a** in [D₆]DMSO gemessen. Im breitbandentkoppelten Spektrum läßt sich die Anzahl der im Molekül befindlichen C-Atome direkt ermitteln, und mit Hilfe des off-resonance-entkoppelten Spektrums lassen sich anhand der C-H-Kopplung die Signale des Methylkohlenstoffs bei 22.15 ppm und des C-5-Kohlenstoffs bei 103.83 ppm registrieren. Die Werte von 163.3 ppm und 160.83 ppm resultieren aus den Absorptionen der Säureamidkohlenstoffatome, nämlich dem C-4-Ringkohlenstoff und dem C-Atom des Harnstoffsubstituenten. Die Ringkohlenstoffatome in Stellung 6 und 2 kommen bei 150.71 ppm und 155.03 ppm zur Resonanz. Die gefundenen Daten stehen in Übereinstimmung mit denen verwandter Pyrimidinonstrukturen, wie sie in Uridin, Cytidin, Thymidin und Guanosin vorkommen¹⁹⁾ und deren Oxostruktur bereits bewiesen wurde²⁰⁾.

In Übereinstimmung mit der Literatur^{15,17,21-24)} bestätigen auch die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten der in [D₆]DMSO aufgenommenen Verbindungen die 4(3*H*)-Pyrimidinonstruktur. Anhand des Spektrums von **3a** seien hier die relevanten Signale diskutiert. Neben dem Singulett für die Methylprotonen bei 2.06 ppm und für das 5-H-Ringproton bei 5.63 ppm sind vor allem das breite Zweiprotonensingulett für die NH₂-Gruppe bei 6.83 ppm und für die übrigen zwei N-H-Protonen bei 10.5 ppm charakteristisch. Da mit einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Carbonylsauerstoff des Harnstoffrestes und dem N-3-Ringproton zu rechnen ist, müßten sich die Signale der N-H-Protonen trotz gleicher chemischer Umgebung unterscheiden. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen jedoch, daß im Strukturtyp **3** in der Regel der Austausch der Protonen so schnell erfolgt, daß die Signale zu einem breiten Singulett zusammenfallen. Eine Ausnahme bilden andererseits die Kernresonanzspektren der Verbindungen **3d** und **3h**, bei denen zwei um 1.7 ppm getrennte Signale für die N-H-Protonen auftreten. So erscheint im Spektrum von **3h** das ringständige N-3-Proton infolge der H-Brückenbildung (**3hB**) als breites Singulett bei 11.93 ppm im tiefen Feld, während das N-H-Proton des Harnstoffsubstituenten bei 10.22 ppm und die NH₂-Protonen bei 6.71 ppm absorbieren. Das olefinische Proton erscheint infolge verminderter Abschirmung durch die CF₃-Gruppe nach tieferem Feld verschoben und kommt bei 6.23 ppm zur Resonanz. Das Verhältnis der Integrale beträgt von tiefem nach hohem Feld 1:1:2:1.



Der chemische Strukturbeweis für Strukturtyp **3** liegt in der Identität der aus **1** + **2a**, **e** und **f** wie vorstehend beschrieben hergestellten Verbindungen **3a**, **e** und **f** mit solchen Substanzproben **3a**, **e** und **f**, die auf anderem Wege²⁵⁾ erhalten wurden.

Im chemotherapeutischen Screening zeigte sich im Strukturtyp **3** tumorhemmende Wirksamkeit. So vermag insbesondere **3h** in der Dosierung 100 mg/kg bei lymphozytischer Leukämie der Maus die Lebensspanne um 9 %, bezogen auf unbehandelte Tiere, zu verlängern.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

Experimenteller Teil

Schmp.: (unkorr.): Schmelzpunktapparatur nach Linström. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – *UV-Spektren*: Varian 635 M. *¹H-NMR*: Varian A-60 A und T 60 mit TMS als inn. Stand. – *¹³C-NMR-Spektren*: Varian CF T-20. – *Massenspektren*: Varian CH 7. – *DC oder SC*: Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

6-Methyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (**3a**)

13,0 g (0,1 mol) **2a** und 10,2 g (0,1 mol) **1** werden in 80 ml 50proz. Ethanol gelöst und bei 80° 11 h gerührt. Der nach dem Abkühlen ausfallende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Ausb. 4,0 g (24 % d. Th.); Schmp. 265° (Zers.). IR (KBr): 3340, 3060 (NH, NH₂), 2960 (CH₃), 1695, 1660 (C=O), 1640, 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 230 (4,40), 283 nm (4,20). – *¹H-NMR* ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,5* (s, sehr breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂, H-3), 6,83* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂), 5,78 (s; 1 H, H-5), 2,06 (s; 3 H, 6-CH₃), * austauschbar mit D₂O. – *¹³C-NMR* ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 163,26 (C-4), 160,83 (2-NH-CO-NH₂), 155,03 (C-2), 150,71 (C-6), 103,84 (C-5), 22,15 (6-CH₃). – MS (70 eV/200°): m/e = 168 (33 %, M⁺), 151 (54 %, -NH₃, m* gef. 135,8, m* ber. 135,72), 125 (100 %, -CHNO, m* gef. 93,0, m* ber. 93,00), 97 (25 %, -CHNO, -CO), 84 (47 %, -CHNO, -CH₃CN). C₆H₈N₄O₂ (168,2) Ber.: C 42,9 H 4,79 N 33,3; Gef.: C 42,6 H 4,87 N 33,2.

6-Propyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (**3b**)

15,8 g (0,1 mol) **2b** und 10,2 g (0,1 mol) **1** werden analog **3a** 4 h gerührt. Aus 60proz. Essigsäure farblose Nadeln vom Schmp. 217°. Ausb. 7,2 g (37 % d. Th.). IR (KBr): 3300, 3070 (NH, NH₂), 2970 (CH₂, CH₃), 1695 (C=O), 1650, 1570 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – *¹H-NMR* ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,6* (s, sehr breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂, H-3), 6,93* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂), 5,73 (s; 1 H, H-5), 2,23 (t; 2 H, J = 8 Hz, 6-CH₂-CH₂-CH₃), 1,57 (mc; 2 H, 6-CH₂-CH₂-CH₃), 0,88 (t; 3 H, J = 7 Hz, 6-CH₂-CH₂-CH₃), * austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV/160°): m/e = 196 (42 %, M⁺), 181 (20 %, -CH₃), 179 (47 %, -NH₃, m* gef. 163,5, m* ber. 163,47), 168 (100 %, -C₂H₄, m* gef. 144,0, m* ber. 144,00), 164 (15 %, -NH₃, -CH₃), 151 (78 %, -NH₃, -C₂H₄), 138 (31 %, -CH₃, -CHNO), 125 (92 %, -C₂H₄, -CHNO). C₈H₁₂N₄O₂ (196,2) Ber.: C 49,0 H 6,16 N 28,6; Gef.: C 48,9 H 6,15 N 28,9.

6-Isopropyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (**3c**)

Analog **3a** werden 15,8 g (0,1 mol) **2c** mit 10,2 g (0,1 mol) **1** nach 6stdg. Rühren zu **3c** umgesetzt. Farblose Nadeln aus 60proz. Essigsäure. Ausb. 4,2 g (21 % d. Th.); Schmp. 198°. IR (KBr): 3300, 3070 (NH, NH₂), 2970 (CH, CH₃), 1730, 1695 (C=O), 1635, 1570 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – *¹H-NMR* ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,5* (s, sehr breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂, H-3), 6,95* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂), 5,73 (s, 1 H, H-5), 2,60 (sept; 1 H, J = 7 Hz, 6-CH(CH₃)₂).

1,13 (d; 6 H, $J = 7$ Hz, $6\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), * austauschbar mit D_2O . – MS (70 eV/150°): $m/e = 196$ (83 %, M^+), 181 (42 %, $-\text{CH}_3$, m^* gef. 167,1, m^* ber. 167,15), 179 (80 %, $-\text{NH}_3$, m^* gef. 163,4, m^* ber. 163,47), 164 (45 %, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_3$), 153 (75 %, $-\text{CHNO}$, m^* gef. 119,5, m^* ber. 119,43), 138 (100 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CH}_3$, m^* gef. 124,5, m^* ber. 124,47), 125 (30 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CO}$, m^* gef. 102,1, m^* ber. 102,12). $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (196,2) Ber.: C 49,0 H 6,16 N 28,6; Gef.: C 48,7 H 6,09 N 28,6.

6-tert.-Butyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (3d)

Nach 5stdg. Reaktionszeit wird **3d** analog **3a** aus 15,8 g (0,1 mol) **2d** und 10,2 g (0,1 mol) **1** erhalten. Aus 60proz. Essigsäure farblose Nadeln. Ausb. 5,0 g (24 % d. Th.); Schmp. 241°. IR (KBr): 3300, 3080 (NH, NH_2), 2965 (CH_3), 1725, 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1650, 1630, 1570 cm^{-1} (NH-Deform., $\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$). – UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) = 229 (4,30), 282 nm (4,12). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 11,4* (s, sehr breit; 1 H, H-3), 9,7* (s, sehr breit; 1 H, 2-NH-CO-NH $_2$), 7,0* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH $_2$), 5,80 (s; 1 H, H-5), 1,17 (s; 9 H, 6-C(CH_3) $_3$), * austauschbar mit D_2O . – MS (70 eV/150°): $m/e = 210$ (79 %, M^+), 195 (86 %, $-\text{CH}_3$, m^* gef. 181,1, m^* ber. 181,07), 193 (77 %, $-\text{NH}_3$, m^* gef. 177,5, m^* ber. 177,38), 178 (66 %, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_3$), 167 (37 %, $-\text{CHNO}$), 166 (40 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{H}$), 152 (100 %, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHNO}$, m^* gef. 118,5, m^* ber. 118,48), 151 (53 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{H}$). $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (210,2) Ber.: C 51,4 H 6,71 N 26,6; Gef.: C 51,4 H 6,71 N 26,7.

5,6-Dimethyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (3e)

In dem bei **3a** angegebenen Reaktionsmedium läßt sich nach 3stdg. Rühren bei 80° und anschließend weiteren 36stdg. Rühren bei Raumtemp. aus 14,4 g (0,1 mol) **2e** und 10,2 g (0,1 mol) **1** **3e** herstellen. Nach Waschen mit Ethanol aus 50proz. Essigsäure farblose Nadeln; Ausb. 9,2 g (50 % d. Th.); Schmp. 270° (Zers.). IR (KBr): 3330, 3050 (NH, NH_2), 1700, 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1640, 1620, 1560 cm^{-1} (NH-Deform., $\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 10,5* (s, sehr breit; 2 H, 2-NH-CO-NH $_2$, H-3), 6,90* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH $_2$), 2,11 (s; 3 H, 6- CH_3), 1,83 (s; 3 H, 5- CH_3), * austauschbar mit D_2O . – MS (70 eV/200°): $m/e = 182$ (45 %, M^+), 165 (100 %, $-\text{NH}_3$, m^* gef. 149,6, m^* ber. 149,59), 139 (99 %, $-\text{CHNO}$, m^* gef. 106,1, m^* ber. 106,16), 111 (23 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CO}$, m^* gef. 88,6, m^* ber. 88,64), 110 (28 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CO}$, $-\text{H}$), 98 (25 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CH}_3\text{CN}$), 96 (24 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CO}$, $-\text{CH}_3$), 69 (45 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CO}$, $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3\text{CN}$). $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (182,2) Ber.: C 46,1 H 5,53 N 30,8; Gef.: C 45,9 H 5,44 N 31,0.

5-Ethyl-6-methyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (3f)

Wie unter **3a** beschrieben kondensieren 15,8 g (0,1 mol) **2f** und 10,2 g (0,1 mol) **1** innerhalb 7 h. Aus Essigsäure farblose Nadeln vom Schmp. 230°. Ausb. 3,2 g (16 % d. Th.). IR (KBr): 3330, 3100 (NH, NH_2), 2970, 2925 (CH_2 , CH_3), 1690, 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1635, 1620, 1565 cm^{-1} (NH-Deform., $\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 10,6* (s, sehr breit; 2 H, 2-NH-CO-NH $_2$, H-3), 6,93* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH $_2$), 2,27 (t; 2 H, $J = 7$ Hz, 5- CH_2 - CH_3), 2,17 (s; 3 H, 6- CH_3), 0,97 (t; 3 H, $J = 7$ Hz, 5- CH_2 - CH_3), * austauschbar mit D_2O . – MS (70 eV/150°): $m/e = 196$ (27 %, M^+), 179 (71 %, $-\text{NH}_3$, m^* gef. 163,5, m^* ber. 163,47), 164 (100 %, $-\text{NH}_3$, $-\text{CH}_3$), 153 (36 %, $-\text{CHNO}$, m^* gef. 119,5, m^* ber. 119,43), 138 (90 %, $-\text{CHNO}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{H}_2\text{NCN}$, m^* gef. 66,8, m^* ber. 66,78). $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (196,2) Ber.: C 48,9 H 6,16 N 28,6; Gef.: C 48,6 H 6,18 N 28,7.

6-Methyl-5-propyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (3g)

In 100 ml 80proz. Ethanol wird **3g** durch 6stdg. Rühren bei 80° aus 17,2 g (0,1 mol) **2g** und 10,2 g (0,1 mol) **1** gewonnen. Nach Waschen mit Aceton aus 50proz. Essigsäure farblose Nadeln; Ausb. 4,2 g (20 % d. Th.); Schmp. 230°. IR (KBr): 3300, 3080 (NH, NH_2), 2965 (CH_2 , CH_3), 1695, 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1630, 1610, 1550 cm^{-1} (NH-Deform., $\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 10,6* (s,

sehr breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂, H-3), 6,93* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂), 2,27 (d; 2 H, J = 8 Hz, 5-CH₂-CH₂-CH₃ [teilweise von 6-CH₃ überlagert]), 2,13 (s; 3 H, 6-CH₃), 1,33 (mc; 2 H, 5-CH₂-CH₂-CH₃), 0,88 (t; 3 H, J = 7 Hz, 5-CH₂-CH₂-CH₃), * austauschbar mit D₂O. - MS (70 eV/150°): m/e = 210 (23 %, M⁺), 193 (31 %, -NH₃, m* gef. 177,4, m* ber. 177,38), 182 (17 %, -CO, m* gef. 157,8, m* ber. 157,73), 167 (27 %, -CHNO), 164 (100 %, -NH₃, -C₂H₅), 138 (93 %, -CHNO, -C₂H₅, m* gef. 114,0, m* ber. 114,04), 121 (19 %, -NH₃, -C₂H₅, -CHNO, m* gef. 89,3, m* ber. 89,27), 96 (51 %, -CHNO, -C₂H₅, -H₂NCN, m* gef. 66,8, m* ber. 66,78). C₉H₁₄N₄O₂ (210,2) Ber.: C 51,4 H 6,71 N 26,6; Gef.: C 51,6 H 6,70 N 26,8.

2-Ureido-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-chinazolon (3i)

Analog **3g** werden 17,0 g (0,1 mol) **2i** mit 10,2 g (0,1 mol) **1** umgesetzt. Farblose Kristalle aus Ethanol. Ausb. 12,0 g (58 % d. Th.); Schmp. 260° (Zers.). IR (KBr): 3330, 3100 (NH, NH₂), 2940, 2855 (CH₂), 1695 (C=O), 1650, 1615, 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,4* (s, sehr breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂, H-3), 6,83* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂), 2,27 (mc; 4 H, H₂-6, H₂-7), 1,63 (mc; 4 H, H₂-5, H₂-8), * austauschbar mit D₂O. - MS (70 eV/200°): m/e = 208 (23 %, M⁺), 191 (100 %, -NH₃, m* gef. 175,4, m* ber. 175,39), 176 (41 %, -NH₃, -CH₃, m* gef. 162,2, m* ber. 162,18), 165 (62 %, -CHNO), 150 (19 %, -CHNO, -CH₃), 137 (30 %, -CHNO, -C₂H₄). C₉H₁₂N₄O₂ (208,2) Ber.: C 51,9 H 5,81 N 26,9; Gef.: C 51,7 H 5,82 N 27,1.

6-Trifluormethyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon (3h)

18,4 g (0,1 mol) **2h** und 10,2 g (0,1 mol) **1** werden analog **3a** zur Reaktion gebracht. Farblose Kristalle aus 50proz. Essigsäure. Ausb. 9,3 g (42 % d. Th.). IR (KBr): 3330, 3170 (NH, NH₂), 1720, 1680 (C=O), 1630, 1580 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). - UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) = 226 (4,31), 290 nm (4,20). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11,93* (s, breit; 1 H, H-3), 10,22* (s; 1 H, 2-NH-CO-NH₂), 6,71* (s, breit; 2 H, 2-NH-CO-NH₂), 6,23 (s; 1 H, H-5), * austauschbar mit D₂O. - MS (70 eV/150°): m/e = 222 (14 %, M⁺), 205 (13 %, -NH₃), 203 (7 %, -F), 179 (100 %, -CHNO, m* gef. 144,3, m* ber. 144,33), 177 (9 %, -NH₃, -CO), 151 (19 %, -CHNO, -CO), 138 (54 %, -CHNO, -CO, -HF, m* gef. 113,6, m* ber. 113,65). C₆H₅F₃N₄O₂ (222,1) Ber.: C 32,4 H 2,27 N 25,2; Gef.: C 32,7 H 2,53 N 25,1.

Literatur

11. Mitt.: A. Kreutzberger und B. Meyer, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 14, 13 (1979).
- 2 C. Heidelberger, L. Griesbach, O. Cruz, R.J. Schnitzer und E. Grunberg, Soc. Exp. Biol. Med. 97, 470 (1958).
- 3 C. Heidelberger, D. Parsons und D.C. Remy, J. Am. Chem. Soc. 84, 3597 (1962).
- 4 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 115 (1979).
- 5 A. Kreutzberger, Arzneim. Forsch. 28, 1684 (1978).
- 6 A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).
- 7 A. Kreutzberger und G. Riße, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 816 (1979).
- 8 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 148 (1976).
- 9 J.J. Fox, N. Miller und I. Wempen, J. Med. Chem. 9, 101 (1966).
- 10 L.N. Short und H.W. Thompson, J. Chem. Soc. 1952, 168.
- 11 J.A. Brownlie, J. Chem. Soc. 1950, 3062.
- 12 J. Reiter, P. Sohar, J. Liptak und L. Toldy, Tetrahedron Lett. 1970, 1417.
- 13 Y. Hagiwara, M. Kurihara und N. Yoda, Tetrahedron 25, 783 (1969).

- 14 J. Pitha, J. Org. Chem. 35, 903 (1970).
- 15 J.A. Elvidge und N.A. Zaidi, J. Chem. Soc. C 1968, 2188.
- 16 H. Brederick, G. Simchen und H. Traut, Chem. Ber. 100, 3664 (1967).
- 17 Y. Inoue, N. Furutachi und K. Nakanishi, J. Org. Chem. 31, 175 (1966).
- 18 D.J. Brown, E. Hoerger und S.F. Mason, J. Chem. Soc. 1955, 211.
- 19 A.J. Jones, D.M. Grant, M.W. Winkley und R.K. Robins, J. Am. Chem. Soc. 92, 4079 (1970).
- 20 J. Elguero, C. Marzin, A.R. Katritzky und P. Linda, Advances in Heterocyclic Chemistry, Suppl. 1, The Tautomerism of Heterocycles, S. 129–131, Academic Press, New York–San Francisco–London 1976.
- 21 R. Stolarski, M. Remin und D. Shugar, Z. Naturforsch. Teil C 32, 894 (1977).
- 22 L. Bauer, G.E. Wright, B.A. Mikrut und C.L. Bell, J. Heterocycl. Chem. 2, 447 (1965).
- 23 R. Promel, A. Cardon, M. Daniel, G. Jacques und A. Vandersmissen, Tetrahedron Lett. 1968, 3067.
- 24 T. Nishiwaki, Tetrahedron 23, 2657 (1967).
- 25 F. Pohl, J. Prakt. Chem. 77, 533 (1908).

[Ph 238]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 41–43 (1980)

Antivirale Wirkstoffe, 17. Mitt.¹⁾

Oligocyclisch N-substituierte Lithocholsäureamide

Alfred Kreutzberger^{*)***)***)}

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz,

Josef E. Herz, Rosa Elena Mantecón und Arturo Murillo

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, México 14, D.F., México

Eingegangen am 25. Februar 1980

Von den durch Umsetzung der 3-Formyllithocholsäure mit den entsprechenden Aminen erhaltenen oligocyclisch N-substituierten Lithocholsäureamiden 1 üben insbesondere N-(2-Naphthyl)-3-formyl-lithocholsäureamid (**1b**) und N-(endo-2-Methylbicyclo[2.2.1]heptyl)lithocholsäureamid (**1c**) markante virustatische Wirkungen aus.

Antiviral Drugs, XVII: Oligocyclically N-Substituted Lithocholic Amides

Oligocyclically N-substituted lithocholic amides **1** are obtained by the reaction of 3-formyllithocholic acid with amines. N-(2-Naphthyl)-3-formyllithocholic amide (**1b**) and N-(endo-2-methylbicyclo[2.2.1]heptyl)lithocholic amide (**1c**) exhibit marked virustatic activity.

^{**) Herrn Prof. Dr. Joachim Knabe, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.}