

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 115–120 (1979)

Tumorhemmende Wirkstoffe, 10. Mitt.¹⁾

Propyl- und Isopropyl-derivate 5-aminomethylierter Barbitursäuren

Alfred Kreutzberger^{*)**}, Elfriede Kreutzberger und Swanhild Leyke-Röhling

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4,
1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 24. Februar 1978

Barbitursäuren **2** werden unter der Einwirkung von *s*-Triazin (**1**) aminomethyliert. Von den entstehenden Endprodukten **4** fällt besonders die 5-Aminomethylen-1-propylbarbitursäure (**4c**) durch einen tumorhemmenden Effekt auf. Aus spektroskopischen Untersuchungen geht hervor, daß die 5-aminomethylierten Barbitursäuren weitgehend in der Enaminform **4** vorliegen.

Antitumor Drugs, X:

Propyl and Isopropyl Derivatives of 5-Aminomethylated Barbituric Acid

Derivatives of barbituric acids **2** are aminomethylated with *s*-triazine (**1**). Of the resulting products **4**, 5-(aminomethylene)-1-propylbarbituric acid (**4c**) in particular exhibits antitumor activity. Spectroscopic data indicate that the enamine form **4** is the predominating structure of 5-aminomethylated barbituric acids.

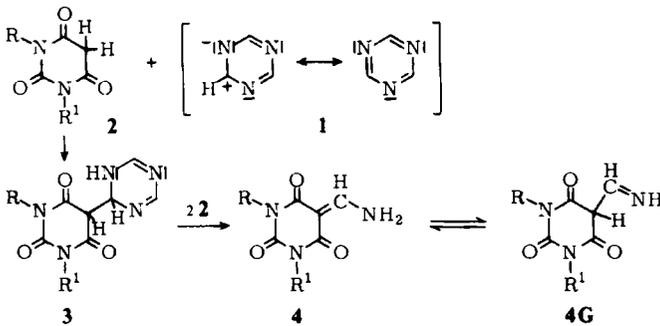
In der durch die Aminomethylierungsreaktion als ein neues Verfahren zugänglich gemachten Verbindungsklasse der 5-aminomethylierten Barbitursäuren finden sich Vertreter mit tumorhemmenden Eigenschaften²⁾. So läßt sich bei lymphozytischer Leukämie an der Maus durch 5-Aminomethylen-1,3-dimethylbarbitursäure die Lebensspanne im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren um 18 % verlängern.

Das Auftreten der Isopropylgruppe in verschiedenen cytostatischen Wirkstoffen, wie in dem gegen Lymphogranulomatose einsetzbaren³⁾ Procarbazin oder in dem bei lymphoider Leukämie L-1210 an der Maus die Lebensspanne um 6 % in der Dosierung 100 mg/kg verlängern den 2-Amino-5,7-diisopropyl-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin⁴⁾, motivierte die Einbeziehung des Prinzips der Kettenverzweigung in die vorliegenden Untersuchungen. So ist aus der Umsetzung des zur Aminomethylierung führenden *s*-Triazins (**1**) mit 1-Isopropylbarbitursäure (**2a**) die 5-Aminomethylen-1-isopropylbarbitursäure (**4a**), mit 1,3-Diisopropylbarbitursäure (**2b**) die 5-Aminomethylen-1,3-diisopropylbarbitursäure (**4b**), hervorgegangen.

** Herrn Prof. Dr. *Gerhard Schenck*, Berlin, mit den besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet.

Im Hinblick auf die Gegenwart der n-Propylgruppierung in einer weiteren Reihe antineoplastischer Wirkstoffe, wie in dem bei chronischer lymphatischer Leukämie klinisch angewandten Chlorambucil^{5,6)}, dem bei lymphoider Leukämie die Überlebenszeit von Mäusen um 10 % verlängernden 4,4',6,6'-Tetrapropyl-2,2'-hydrazopyrimidin⁷⁾ und dem bei lymphozytischer Leukämie eine Verlängerung der Überlebenszeit um 9 % bei einer Dosierung von 50 mg/kg bewirkenden 2-Amino-5,7-dipropyls-triazolo[1,5-a]pyrimidin⁸⁾, wurde ferner die Inkorporation dieses Strukturelements in den untersuchten Strukturtyp angestrebt. Realisierung fand diese Konzeption in der zu 5-Aminomethylen-1-propylbarbitursäure (**4c**) und 5-Aminomethylen-1,3-dipropylbarbitursäure (**4d**) führenden Umsetzung von **1** mit 1-Propylbarbitursäure (**2c**) und 1,3-Dipropylbarbitursäure (**2d**).

Die Bildung der 5-Aminomethylenbarbitursäuren **4** wird initiiert durch den elektrophilen Eingriff eines durch die Mesomerie des s-Triazins (**1**) zur Verfügung stehenden positivierten C-Atoms in die aktive Methylengruppe des Barbitursäuresystems **2**. Wegen des Vorliegens dreier gleicher Partialstrukturen in **1** kann sich dieser zu dem Intermediärprodukt **3** führende Vorgang noch zweimal wiederholen. Aus der simultan erfolgenden Spaltung des s-Triazinringes geht das mit der Iminoform **4G** theoretisch in tautomerem Gleichgewicht stehende Endprodukt **4** hervor.



2, 3, 4, 4G	a	b	c	d
R	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
R ¹	H	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

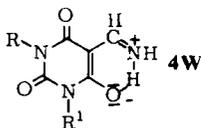
Zur Klärung der Strukturverhältnisse von **4** wurde die Kernresonanzspektroskopie herangezogen. Das ¹H-NMR-Spektrum von **4d** zeigt die typischen Signale der Propylgruppen, nämlich ein Triplet bei 0,9 ppm, ein Multiplett bei 1,6 ppm und ein Triplet bei 3,9 ppm mit den jeweiligen Kopplungskonstanten J = 7,5 Hz. Alle Signale sind wegen der Asymmetrie der Verbindung leicht angespalten. Bei etwa 7,3 ppm befindet sich ein breites Singulett, das dem cis-ständigen Proton

der Aminogruppe zuzuordnen ist. Eine Aufspaltung des Signals ist nicht erkennbar, da es mit dem Lösungsmittel CDCl_3 zusammenliegt. Das Proton der Methingruppe bildet mit den Protonen der Aminogruppe bei 8,3 ppm ein AB-System mit $J_{\text{cis}} = 8$ Hz und $J_{\text{trans}} = 16$ Hz. Das trans-ständige Proton der Aminogruppe erscheint als breites Singulett bei etwa 9,8 ppm; durch ^{14}N -Kopplung wird es in ein Dublett aufgespalten, dessen Kopplungskonstante $J = 16$ Hz beträgt. Nach Austausch mit D_2O verschwinden die breiten Singulett, und anstelle des Doppel-Dubletts der Methingruppe tritt ein Singulett auf.

Noch tieferen Einblick in die Struktur von **4d** gewährte das in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ aufgenommene ^{13}C -NMR-Spektrum. Die bei der Breitbandentkopplung erscheinenden Signale wurden durch off-resonance-Entkopplung aufgeklärt. Bei 11,2 ppm finden sich ein Quartett, das den Methylgruppen der Propylreste zuzuordnen ist, bei 21,2 ppm ein Triplet für die mittelständigen CH_2 -Gruppen und bei 41,3 und 41,9 ppm Triplets für die ringständigen CH_2 -Gruppen, die durch die Asymmetrie der Verbindung nicht als ein einziges Signal auftreten. Ein Singulett bei 90,5 ppm liegt in dem typischen Resonanzfrequenzbereich für olefinische Kohlenwasserstoffe. Drei weitere Singulett bei 151,4, 162,4 und 163,8 ppm sind den $\text{C}=\text{O}$ -Gruppen und das zum Dublett aufgespaltene Signal bei 159,0 ppm der Methingruppe zuzuordnen.

Aus den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren läßt sich ableiten, daß der Strukturtyp **4** weitgehend in der Aminomethylenform vorliegt. Läge nämlich die Substanz in der Formyliminstruktur **4G** vor, wären im ^1H -NMR-Spektrum einerseits zwei Dubletts zu erwarten, die durch die beiden benachbarten Methingruppen gebildet und dieselben Kopplungskonstanten aufweisen würden. Ferner wäre mit einem breiten Singulett zu rechnen, das auf das Proton am endständigen Stickstoffatom zurückzuführen wäre. Dieses Signal würde als einziges nach Austausch mit D_2O verschwinden. Das erwartete Verhältnis der Integrale wäre 1 : 1 : 1.

Die Integrale der Signale von **4d** verhalten sich ebenfalls wie 1 : 1 : 1. Die beiden breiten Singulett, die mit D_2O austauschen, lassen auf eine Aminogruppe schließen. Aus der Chelatform **4w** geht hervor, daß die freie Drehbarkeit der Aminogruppe eingeschränkt ist, die Protonen nicht mehr äquivalent sind und deshalb das Methinproton mit den Protonen der Aminogruppe in cis-trans-Stellung koppelt. Das Signal des trans-ständigen Protons erscheint im Spektrum infolge Wasserstoffbrückenbindung zur nächstliegenden ringständigen Ketogruppe^{9,10,11}) nach tieferem Feld gegenüber dem Signal des cis-ständigen Protons verschoben. Das Doppel-Dublett, das durch Kopplung des Protons der Methingruppe mit den Protonen der Aminogruppe hervorgerufen wird und das mit den Kopplungskonstanten $J = 8$ und 16 Hz die typischen Werte für cis-trans-Kopplung enthält, schließt das Vorliegen einer Iminoform aus.



Im ^{13}C -NMR-Spektrum unterscheidet sich eine Formyliminstruktur von einem Enamin bei off-resonance-Entkopplung durch das Erscheinen zweier Dubletts. Da im

Spektrum von **4d** nur ein Dublett vorhanden ist, kann eindeutig auf eine Enaminstruktur geschlossen werden.

Der chemische Strukturbeweis für Verbindungstyp **4** liegt in der Identität der aus der Umsetzung von **2** mit **1** hervorgegangenen Verbindungen mit den korrespondierenden durch Reaktion von **2** mit Formamid synthetisierten Substanzproben.

In der Prüfung auf tumorhemmende Wirksamkeit erwies sich die Fähigkeit von **4c**, bei lymphoider Leukämie L-1210 an der Maus in einer Dosis von 200 mg/kg die Lebensspanne im Vergleich zu unbehandelten Tieren um 12 % zu verlängern.

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 korrr. *IR-Spektren*: KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer Modell 457 oder 237. *¹H-NMR-Spektren*: Varian A-60 A und T 60 bei 60 MHz in den angegebenen Lösungsmitteln. *¹³C-NMR-Spektren*: Varian CF-20 bei 20 MHz in [D₆]DMSO.

5-Aminomethylen-1-isopropylbarbitursäure (**4a**)

Das durch Hinzufügen von 0,8 g (0,01 mol) s-Triazin (**1**) zu einer Lösung von 1,7 g (0,01 mol) 1-Isopropylbarbitursäure¹²) (**2a**) in 20 ml Eisessig erhaltene Reaktionsgemisch wird 30 min bei 180° erhitzt. Die während des Abkühlens ausgefallenen Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 211°. Ausb.: 1,96 g (100 % d. Th.). C₈H₁₁N₃O₃ (197,2) Ber.: C 48,7 H 5,62 N 21,3; Gef.: C 48,7 H 5,71 N 21,1. IR (KBr): 3350, 3220 (NH-Valenz), 3020, 2980, 2950 (CH-Valenz), 1720 (C=O-Valenz), 1630 (NH-Deformation), 1510, 1450, 1400, 1300 (CH-(CH₃)₂-Deformation), 1180, 1140, 860, 810 cm⁻¹ (CH-(CH₃)₂-Gerüstschwing.).

5-Aminomethylen-1,3-diisopropylbarbitursäure (**4b**)

In 20 ml Eisessig werden 2,12 g (0,01 mol) 1,3-Diisopropylbarbitursäure¹³) (**2b**) und 0,8 g (0,01 mol) **1** gelöst. Die entstehende gelbliche Suspension wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen bildet sich ein flockiger Niederschlag. Dieser wird abgenutscht und das Filtrat mit Wasser versetzt, wobei eine weitere Menge flockigen Niederschlages ausfällt. Durch Umkristallisation aus Chlorbenzol werden farblose Plättchen erhalten, die einen Schmp. von 213–214° aufweisen. Ausb.: 2,1 g (88 % d. Th.). C₁₁H₁₇N₃O₃ (239,3) Ber.: C 55,2 H 7,16 N 17,6; Gef.: C 55,1 H 7,02 N 17,3.

IR (KBr): 3340, 3220 (NH-Valenz), 3020, 2980, 2950 (CH-Valenz), 1720 (C=O-Valenz), 1630 (NH-Deformation), 1510, 1450, 1420, 1320 (CH-(CH₃)₂-Deformation), 1170, 1130, 860, 800 cm⁻¹ (CH-(CH₃)₂-Gerüstschwing.).

5-Aminomethylen-1-propylbarbitursäure (**4c**)

Zu 1,7 g (0,01 mol) 1-Propylbarbitursäure¹²) (**2c**) in 20 ml absol. Ethanol werden 0,8 g (0,01 mol) **1** eingetragen, die gelbgefärbte trübe Lösung wird 30 min bei 125° unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab, der nach Trocknen über CaCl₂ aus Propanol umkristallisiert gelbliche Nadeln vom Schmp. 274–275° liefert. Ausb.: 1,9 g (96 % d. Th.). C₈H₁₁N₃O₃ (197,2) Ber.: C 48,7 H 5,62 N 21,3; Gef.: C 48,7 H 5,70 N 21,3.

IR (KBr): 3380, 3240 (NH-Valenz), 3020, 2980, 2960, 2880 (CH-Valenz), 1720 (C=O-Valenz), 1645 (NH-Deformation), 1450 (CH₂-Deformation), 1330, 1320 (CH₃-Deformation), 835 (CH-Wagging), 650 cm⁻¹ (NH-Wagging). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0,9 (t; 3H, J = 7 Hz, 1-CH₂-CH₂-CH₃), 1,5 (m; 2H, J = 7 Hz, 1-CH₂-CH₂-CH₃), 3,7 (t; 2H, J = 7 Hz, 1-CH₂-CH₂-CH₃), 8,1 (dd; 1H, 5-CH-NH₂), ≈ 9,5 (s; 2H, 5-CH-NH₂), 10,7 (s; 1H, 3-H).

5-Aminomethylen-1,3-dipropylbarbitursäure (4d)

a) aus Triazin

Zu einer Suspension von 2,1 g (0,01 mol) 1,3-Dipropylbarbitursäure (2d) in 20 ml absol. Ethanol werden 0,8 g (0,01 mol) **1** zugefügt, die gelbgefärbte Lösung wird 2 h auf dem Ölbad bei 130° unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen scheidet sich ein gelblicher Niederschlag ab, der aus Ethanol farblose Nadeln vom Schmp. 183–184° liefert. Ausb.: 2,2 g (92 % d. Th.). C₁₁H₁₇N₃O₃ (239,3) Ber.: C 55,2 H 7,16 N 17,6; Gef.: C 55,2 H 7,15 N 17,4.

IR (KBr): 3380, 3240 (NH-Valenz), 3020, 2970, 2940, 2880 (CH-Valenz), 1720 (C=O-Valenz), 1645, 1625 (NH-Deformation), 1450 (CH₂-Deformation), 1350 (CH₃-Deformation), 1330, 1300 (Gerüstschiwing.), 900, 830 cm⁻¹ (CH-Wagging). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,9 (t; 6H, J = 7,5 Hz, 1,3-CH₂-CH₂-CH₃), 1,6 (m; 4H, J = 7,5 Hz, 1,3-CH₂-CH₂-CH₃), 3,9 (t; 4H, J = 7,5 Hz, 1,3-CH₂-CH₂-CH₃), 7,3 (s; 1H, 5-CH-NH₂cis), 8,3 (dd; 1H, J_{cis} = 8 Hz, J_{trans} = 16 Hz, 5-CH-NH₂), 9,8 (s; 1H, J_{trans} = 16 Hz, 5-CH-NH₂trans).

b) aus Formamid

2,1 g (0,01 mol) **2d** werden in 9 g Formamid 2 h unter Rückfluß bei 180° erhitzt. Aus der roten klaren Lösung scheiden sich beim Abkühlen Kristalle ab, die nach Umkristallisation aus Eisessig farblose Nadeln vom Schmp. 183–184° ergeben. Ausb.: 1,8 g (75 % d. Th.).

1,3-Di-(n-propyl)barbitursäure (2d)

14,4 g (0,1 mol) 1,3-Di-(n-propyl)harnstoff¹⁴⁾ werden mit 10,4 g (0,1 mol) Malonsäure auf dem Wasserbad bei 50° unter Rühren in 100 ml Eisessig gelöst. Tropfenweise fügt man innerhalb 5 h zu der klaren Lösung 100 ml Acetanhydrid hinzu. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser versetzt und die erhaltene klare Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt; aus dem öligen Produkt fällt nach Abkühlen ein Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Petrolether feine farblose Nadeln vom Schmp. 89–90° liefert. Ausb. 19,6 g (93 % d. Th.). C₁₀H₁₆N₂O₃ (212,2) Ber.: C 56,6 H 7,60 N 13,2; Gef.: C 56,7 H 7,76 N 13,1. IR: 2980, 2940, 2920, 2880 (CH-Valenz); 1750, 1710 (C=O-Valenz); 1480 (CH₂-Deformation); 1370 (CH₃-Deformation); 1300, 1280, 1210 (Ringschwingungen); 940, 900, 770, 750 cm⁻¹ (CH-Wagging).

Literatur

9. Mitt.: A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 1197 (1977).
- A. Kreutzberger, *Arzneim.-Forsch.*, im Druck.
- H. Begemann, K.U. Blum, J. Drews, K.E. Fellmer, E. Fölsch, H. Gerhartz, H. Grunze, K. Hausmann, F. Kleibel, P. Körtge, H. Maring, H. Martin, P. Obrecht, R. Hemes, W. Jüngling, W. Osten, H.W. Pabst, H. Poliowoda, J.C.F. Schubert, S. Seidl, H. Spechter, K.H. Strickstroock und S. Witte, *Med. Klin. (Munich)* **60**, 24 (1965).
- A. Kreutzberger und R. Schücker, *Tetrahedron* **27**, 3247 (1971).
- D.A.G. Galton, L.G. Israels, J.D.M. Nabarro und M. Till, *Br. Med. J.* **1955**, 1172.
- E.Z. Ezdinli und L. Stutzman, *J. Am. Med. Assoc.* **191**, 444 (1965).

- 7 A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 674 (1971).
8 A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 856 (1971).
9 B. Eistert und H. Wurzler, Justus Liebigs Ann. Chem. 650, 163 (1961).
10 G.O. Dudek und R.H. Holm, J. Am. Chem. Soc. 83, 3914 (1961).
11 C.A. Grob und H.J. Wilkens, Helv. Chim. Acta 50, 725 (1967).
12 A. Stein, H.P. Gregor und P.E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc. 78, 6185 (1956).
13 A.K. Bose und S. Garratt, Tetrahedron 19, 85 (1963).
14 H. Lecher, F. Graf, C. Heuck, K. Köberle, F. Gnädinger und F. Heydweiller, Justus Liebigs Ann. Chem. 445, 35 (1925).

[Ph 972]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 120–128 (1979)

Cyclopentadienylidene, 15. Mitt.¹⁾

Heterosesquifulvalen-chinone aus Heteroanaloga des 4,5-Benzotropans

Gunther Seitz*, Rolf A. Olsen und Heinrich Mönninghoff

Chemisches Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover und Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 1. März 1978

4,5-Dichlor-cyclopenten-1,3-dion bzw. Indan-1,3-dion reagieren mit Cyclohepta[c]furan-, -thiopen- oder -pyrrol-6-on in Acetanhydrid als Kondensationsmittel zu den Heterosesquifulvalen-chinonen 7a–c bzw. 8a–c. Eigenschaften von 7 und 8 sowie nucleophile Austauschreaktionen mit Aminen und Methylmercaptan an 7 werden beschrieben.

Cyclopentadienylidenes, XV:

Heterosesquifulvalenquinones from Hetero Analogues of 4,5-Benzotropone

Reaction of 4,5-dichlorocyclopentene-1,3-dione or indane-1,3-dione with cyclohepta[c]furane-, -thiophene- or -pyrrol-6-one and acetic anhydride yields the heterosesquifulvalenquinones 7a–c and 8a–c, respectively. Properties of 7 and 8 and nucleophilic substitutions of 7 with amines and methanethiol are described.

Ersetzt man im Sesquifulvalen-chinon 1^{2,5)} eine C=C-Doppelbindung des rein carbocyclischen Siebenringes durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, ge-