

Gunter Blankenhorn und Wolfgang Pfleiderer

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XXVIII¹⁾

Synthese und Eigenschaften 3-substituierter Fervenulin

Aus dem Fachbereich Chemie der Universität Konstanz

(Eingegangen am 5. Juni 1972)

Ein neues Syntheseprinzip zur Darstellung von Fervenulin (1) und seinen 3-substituierten Derivaten (20–32) wird beschrieben. Es besteht in der nitrosierenden Cyclisierung von Hydrazonen (6–13) des 4-Hydrazino-1,3-dimethyl-uracils (4) bzw. dem säurekatalysierten Ring-schluß der entsprechenden 5-Nitroso-Derivate (14–19). Oxydation des 5,7-Dioxo-6,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrimido[5,4-e]-as-triazin-Systems mit H₂O₂ in Trifluoressigsäure führt zu N-1-Oxiden (33–35). Die Substanzen werden durch UV-Spektren und pK-Werte charakterisiert.

Studies in the Pyrimidine Series, XXVIII¹⁾

Synthesis and Properties of 3-Substituted Fervenulines

A new principle for the synthesis of fervenulin (1) and its 3-substituted derivatives (20–32) is described on the basis of a „nitrosating cyclisation“ of hydrazones (6–13) of 4-hydrazino-1,3-dimethyluracil (4) and of an acid catalysed ring-closure of the corresponding 5-nitroso derivatives (14–19), respectively. Oxidation of the 5,7-dioxo-6,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrimido[5,4-e]-as-triazine system with H₂O₂ in trifluoroacetic acid leads to N-1 oxides (33–35). The compounds are characterized by u. v. spectra and pK-values.

Das rege Interesse, das in neuerer Zeit dem Pyrimido[5,4-e]-as-triazin-System entgegengebracht wird, gründet sich in erster Linie auf eine formale strukturelle Analogie zu den Pteridinen und schließt auch die zu erwartenden interessanten physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie vielfältigen biologischen Aktivitäten, die u. a. den in der Natur vorkommenden Vertretern Fervenulin (1)^{2,3)}, Toxoflavin (2)^{4–6)} und „MSD 92“ (3)^{7,8)} zu eigen sind, ein.

¹⁾ XXVII. Mitteil.: R. Hügi und W. Pfleiderer, Liebigs Ann. Chem. **759**, 76 (1972).

²⁾ G. D. Daves jr., R. K. Robins und C. C. Cheng, J. org. Chemistry **26**, 5256 (1961).

³⁾ K. Tanabe, Y. Asahi, M. Nishikawa, T. Shima, Y. Kawada, T. Kanazawa und K. Ogata, Takeda Kenkyusho Nempo **22**, 133 (1963); C. A. **60**, 13242 (1963).

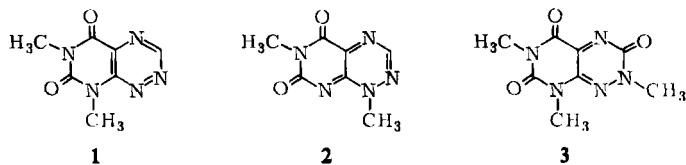
⁴⁾ G. D. Daves jr., R. K. Robins und C. C. Cheng, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3904 (1961).

⁵⁾ H. E. Latuasan und W. Berends, Biochim. Biophys. Acta **52**, 502 (1961).

⁶⁾ G. D. Daves jr., R. K. Robins und C. C. Cheng, J. Amer. chem. Soc. **84**, 1724 (1962).

⁷⁾ T. W. Miller, L. Chaiet, B. Arison, R. W. Walker, N. R. Trenner und F. J. Wolf, Antimicrobiol. Agents and Chemotherapy **1963**, 58.

⁸⁾ E. C. Taylor und F. Sowinski, J. Amer. chem. Soc. **91**, 2143 (1969).

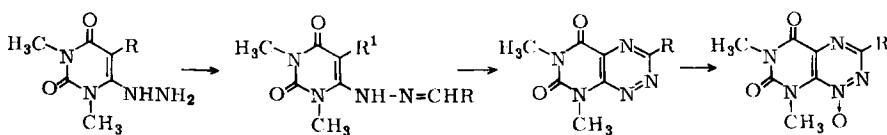


Die Synthese der ersten Derivate dieses Ringsystems gelang unserem Arbeitskreis 1958⁹⁾ durch Cyclisierung von 5-Amino-4-acylhydrazino-1,3-dimethyl-uracilen mit anschließender Dehydrierung.

In der Zwischenzeit wurde sowohl durch Variation dieses Syntheseprinzips¹⁰⁻²⁸⁾ als auch durch Pyrimidin-Ringschluß von 6-Amino-5-carbamoyl-*as*-triazinen¹⁹⁾ eine Reihe weiterer Pyrimido[5.4-*e*]-*as*-triazin-Derivate dargestellt. Über einen neuen Zugang zu diesem heterocyclischen System soll heute im Detail berichtet werden, zumal unsere diesbezüglichen ersten Ergebnisse²⁹⁾ Anlaß zu interessanten Verifizierungen^{30,31)} dieses Verfahrens gegeben haben. Wir haben gefunden, daß Hydrazone des 4-Hydrazino-1,3-dimethyl-uracils (**4**) bei der Nitrosierung, am besten mit Isoamylnitrit in methanolischer HCl und etwas erhöhter Temp., glatt in 3-substituierte Fervenuline übergehen.

Die Umsetzungen der aromatischen und heteroaromatischen Hydrazone **6-12** verlaufen unter den angewandten Reaktionsbedingungen so rasch, daß es in keinem Falle gelang, die intermediär gebildeten entsprechenden 5-Nitroso-Derivate in Substanz zu isolieren. Für die Darstellung aliphatisch substituierter Fervenuline erwies sich die „nitrosierende Cyclisierung“ als wenig geeignet, da unter experimentellen Schwierigkeiten nur mäßige Ausbeuten erzielt wurden. Als weitere Variante haben wir daher die Umsetzung des 5-Nitroso-4-hydrazino-1,3-dimethyl-uracils (**5**) mit verschiedenenartigen Aldehyden in die Untersuchungen einbezogen. Wir stellten hierbei

- 9) W. Pfleiderer und K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem. **615**, 42 (1958).
- 10) J. A. Montgomery und C. J. Temple, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4592 (1960).
- 11) E. C. Taylor, J. W. Barton und W. W. Paudler, J. org. Chemistry **26**, 4961 (1961).
- 12) C. Temple, R. L. McKee und J. A. Montgomery, J. org. Chemistry **28**, 923 (1963).
- 13) J. B. Polya und G. F. Shanks, J. chem. Soc. [London] **1964**, 4986.
- 14) T. K. Liao, F. Biaocchi und C. C. Cheng, J. org. Chemistry **31**, 900 (1966).
- 15) C. Temple, C. L. Kussner und J. A. Montgomery, J. heterocycl. Chem. **5**, 581 (1968).
- 16) E. C. Taylor und F. Sowinski, J. Amer. chem. Soc. **90**, 1374 (1968).
- 17) M. E. C. Biffin und D. J. Brown, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 2503.
- 18) M. E. C. Biffin, D. J. Brown und T. Sugimoto, J. chem. Soc. [London] C **1970**, 139.
- 19) C. Temple, C. L. Kussner und J. A. Montgomery, J. org. Chemistry **34**, 2102; 3161 (1969).
- 20) D. J. Brown und T. Sugimoto, J. chem. Soc. [London] C **1970**, 2661.
- 21) M. E. C. Biffin, D. J. Brown und T. Sugimoto in „Chemistry and Biology of Pteridines“, S. 71, Internat. Acad. Printing Co. Ltd. Tokyo, **1970**.
- 22) D. J. Brown und T. Sugimoto, J. chem. Soc. [London] C **1970**, 2661.
- 23) F. Yoneda, Kagaku no Ryoiki **24**, 23 (1970), C. A. **74**, 111935 (1971).
- 24) D. J. Brown und T. Sugimoto, Austral. J. Chem. **1971**, 2616.
- 25) D. J. Brown und T. Sugimoto, J. chem. Soc. [London] C **1971**, 2661.
- 26) C. Temple, C. L. Kussner und J. A. Montgomery, J. org. Chemistry **36**, 2974; 3502 (1971).
- 27) J. Clark und F. S. Yates, J. chem. Soc. [London] C **1971**, 2475.
- 28) D. J. Brown und T. Sugimoto, J. chem. Soc. Perkin I, **1972**, 237.
- 29) W. Pfleiderer und G. Blankenhorn, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 4699.
- 30) F. Yoneda, M. Kanahori, K. Ogiwara und S. Nishigaki, J. heterocycl. Chem. **7**, 1443 (1970).
- 31) F. Yoneda, K. Shinomura und S. Nishigaki, Tetrahedron Letters [London] **1971**, 851.



R	R	R¹	R	R
4 H	6 C ₆ H ₅	H	20 C ₆ H ₅	33 H
5 NO	7 o-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	21 o-CH ₃ -C ₆ H ₄	34 CH ₃
	8 p-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	22 p-NO ₂ -C ₆ H ₄	35 Pyridyl-(2)
	9 p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	H	23 p-Cl-C ₆ H ₄	
	10 Pyridyl-(2)	H	24 p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	
	11 Pyridyl-(3)	H	25 Pyridyl-(2)	
	12 Pyridyl-(4)	H	26 Pyridyl-(3)	
	13 C ₆ H ₅ CH ₂	H	27 Pyridyl-(4)	
	14 C ₆ H ₅	NO	28 Indolyl-(3)	
	15 p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO	29 C ₆ H ₅ CH ₂	
	16 Indolyl-(3)	NO	30 Cl ₃	
	17 C ₆ H ₅ CH ₂	NO	31 CH(CH ₃) ₂	
	18 CH ₃	NO	32 CCl ₃	
	19 CH(CH ₃) ₂	NO		

fest, daß die säurekatalysierte Reaktion erlaubt, bei Raumtemp. die Hydrazonstufe (14–19) abzufangen, während bei erhöhter Temp. sofort wieder Ringschluß zu den 3-substituierten Ferenulinen erfolgt. Eine Abweichung vom üblichen Reaktionsverhalten findet man bei der Umsetzung von 5 mit Formaldehyd. Das Reaktionsprodukt zeigt zwar die für die 5-Nitroso-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidyl-(4)-hydrazone charakteristische tiefrote Farbe, doch kann es sich nach der Elementaranalyse nicht um ein einfaches Hydrazon handeln, sondern es muß vielmehr eine höherkondensierte Verbindung aus 2 Mol 5 und 3 Mol Formaldehyd gebildet worden sein. Diesen Befund unterstreicht die Molekulargewichtsbestimmung durch Gleichgewichtssedimentation³²⁾ mit der Ultrazentrifuge, die einen Wert von 457 ± 23 ergab. Da im IR- und ¹H-Kernresonanzspektrum dieses Produktes die für die anderen Hydrazone charakteristische N—H-Bande im Bereich zwischen 3290 und 3320/cm bzw. 8.10 bis 8.22 ppm fehlt, dafür aber bei δ 4.83 ppm ein neues, durch D₂O nicht austauschbares Signal auftritt (Abbild. 1), erscheint der Strukturvorschlag 36 sinnvoll. Das Vorliegen einer —N—CH₂—N-Funktion gründet sich dabei auch auf einen Vergleich der chemischen Verschiebung mit der der entsprechenden Protonen des Urotropins, welche bei 4.6 ppm liegt.

Versetzt man 36 mit Trifluoressigsäure, so tritt, wie zu erwarten, Spaltung des Aminals und Ringschluß zum Ferenulin (1) ein.

Wie am Beispiel 37 gezeigt ist, lassen sich durch Umsetzung von 5 mit Dialdehyden auch Bis-ferenulinyl-(3)-Derivate herstellen.

³²⁾ T. Svedberg und K. O. Pederson „The Ultracentrifuge“ Photochem. Nachdruck, Johnson Reprint Co., New York 1960.

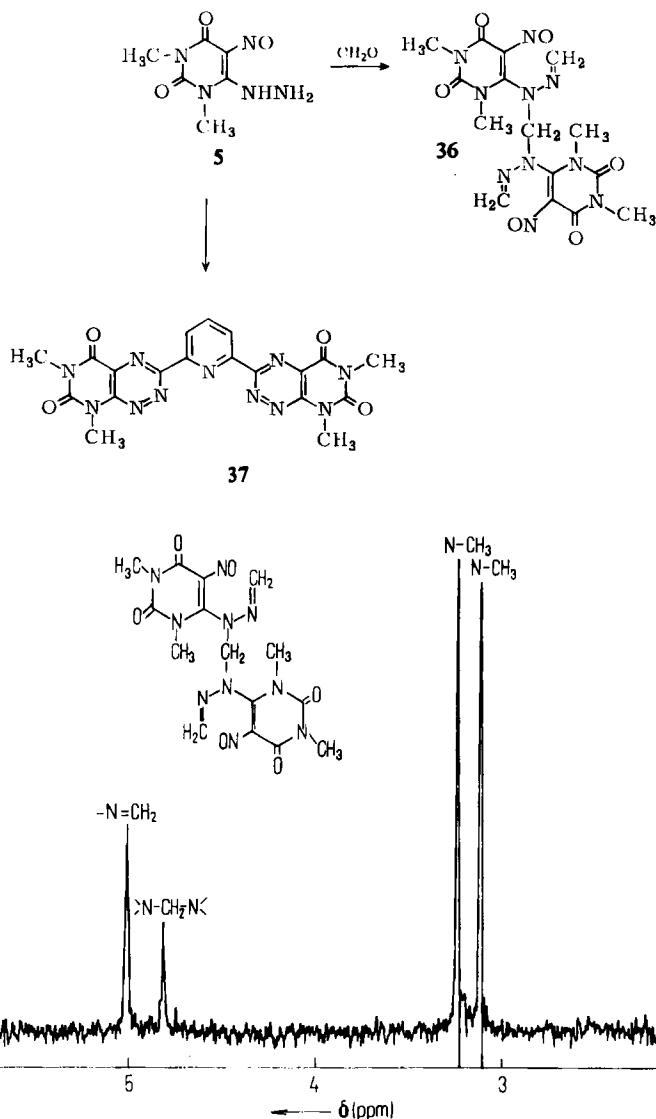


Abbildung. 1. ¹H-NMR-Spektrum von **36** in DMSO-d₆ (TMS als interner Standard, 90 MHz)

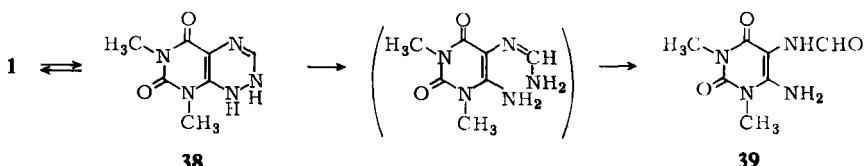
Durch die Anhäufung von Ring-N-Atomen leiden die Fervenuline an einem starken Elektronendefizit, das sich einmal in den niedrigen pK-Werten und zum andern auch in der gegenüber den Lumazinen³³⁾ erschwerten N-Oxid-Bildung äußert. Unter milden Reaktionsbedingungen kann man bei Raumtemperatur selbst nach mehrwöchiger Ein-

³³⁾ W. Pfleiderer und W. Hutzenthaler, Angew. Chem. **77**, 1136 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 1075 (1965).

wirkung von 30 proz. Wasserstoffperoxid in konz. Ameisensäure keine nennenswerte Oxydation feststellen, und mit 85 proz. Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure dauert es immer noch mehrere Tage, bis sich chromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisen läßt. Man kann auf diesem Wege Mono-*N*-oxide (33–35) erhalten, denen wir aufgrund der gleichartigen, im Vergleich zum Ausgangsprodukt relativ starken bathochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande die Struktur von 1-Oxiden zuschreiben. Gestützt wird diese Strukturzuordnung ferner dadurch, daß im Massenspektrum lediglich ein $M^+ - 16$ - und kein $M^+ - 17$ -Peak (wie er bei Nachbarschaft von *N*-Oxid-Funktion und $=C-H$ - bzw. $=C-CH_3$ -Gruppe auftritt) gefunden wird. Erstaunlich ist ferner, daß 25 ebenfalls am N-1-Atom und nicht am Pyridyl-Stickstoff reagiert, wie man aus den wenig abgeschwächten basischen Eigenschaften von 35 ersehen kann (Tab. 1).

Die milde Reduktion von 1 verläuft erwartungsgemäß sehr glatt und führt in einem reversiblen Schritt zum 1,2-Dihydroderivat (38), das jedoch extrem schnell autoxydiert und deshalb nicht rein in Substanz isoliert werden konnte. Das polarographisch bestimmte Redoxpotential beträgt bei pH 7 – 370 mV, ist also gegenüber den Lumazinen um ca. 300 mV nach positiverem Potential verschoben.

Katalytische Hydrierung von 1 mit Raney-Nickel/ H_2 bei etwas erhöhter Temp. ergibt unter Ringöffnung 4-Amino-5-formylamino-1,3-dimethyl-uracil (39).



Der weiteren Charakterisierung der synthetisierten Produkte dienen die physikalischen Daten in Tab. 1. Die auf spektrophotometrischem Wege bestimmten *pK*-Werte lassen erkennen, daß Ringprotonierung nur im übersauren Gebiet erfolgt und aufgrund der starken hypsochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande am N-Atom 4 eintreten dürfte. Die 3-Pyridyl-fervenuline 25–27 zeigen Basizitäten, die für eine Protonierung am Pyridylrest sprechen. Eine tiefergreifende Störung des langwelligen Chromophors wird daher nicht beobachtet.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift für die 2,6-Dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidyl-(4)-hydrazone 6–13: 1.7 g (0.01 Mol) 4-Hydrazino-1,3-dimethyl-uracil (4)³⁴ werden in 50 ccm währ. Methanol (6 : 4) unter Erwärmen gelöst und dann eine äquimolare Menge des entsprechenden Aldehyds unter Rühren zugesetzt. Man kocht 15 Min. unter Rückfluß, wobei sich das Hydrazon als schwerlöslicher Niederschlag abscheidet. Nach Abkühlen wird abgesaugt, bei 100° getrocknet und umkristallisiert (Tab. 2).

Allgemeine Vorschrift für die 5-Nitroso-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidyl-(4)-hydrazone 14–19: 1.0 g (0.005 Mol) 5-Nitroso-4-hydrazino-1,3-dimethyl-uracil (5)⁹ wird, bei Raumtemp. in 50 ccm Äthanol suspendiert, unter Rühren mit 1.5 Äquiv. Aldehyd und 1 Trop-

³⁴⁾ W. Pfeiderer und K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem. 612, 158 (1958).

Tab. 1. Physikalische Daten von Fervenulinen

-fervenulin	pK-Wert in Wasser bei 20°	λ_{\max} (nm)	UV-Absorptionspektren	$\lg \epsilon$	pH-Wert	Molekül- art *)
Fervenulin (1)	-1.0 ± 0.1	230 290 342 238 270 340	4.03 3.73 3.16 4.24 3.28 3.65	-3.0 4.0	+ 0	
3-Methyl- (30)	0.4 ± 0.1	285	3.81	-2.0	+ 0	
3-Isopropyl- (31)		238 [270] 348 239 [275] 345	4.30 [3.23] 3.65 4.30 [3.15] 3.63	4.0	0	
3-Benzyl- (29)		241 [290] 347	4.33 [3.40] 3.55	4.0	0	
3-Phenyl- (20)	-2.5 ± 0.2	295 402 272 375	4.53 3.36 4.47 3.55	5.5 2.0	+ 0	
3-[<i>o</i> -Tolyl]- (21)		246 [300] 375	4.39 [3.97] 3.45	2.0	0	
3-[<i>p</i> -Nitro-phenyl]- (22)		240 303 [360]	4.19 4.41 [3.87]	2.0	0	
3-[<i>p</i> -Chlor-phenyl]- (23)		285 [232] 370	4.66 [3.65] 3.69	2.0	0	
3-[<i>p</i> -Dimethylamino-phenyl]- (24)	1.8 ± 0.2	270 368 245 359	4.30 3.50 4.40 3.90	-3.0 4.0	+ 0	
3-[Pyridyl-(2)]- (25)	2.77 ± 0.05	252 305 [360] 285 361	3.93 4.37 [3.72] 4.37 3.61	0.0 6.0	+ 0	
3-[Pyridyl-(3)]- (26)	3.65 ± 0.2	282 359 277 368	4.35 3.62 4.39 3.61	0.0 6.0	+ 0	
3-[Pyridyl-(4)]- (27)	3.94 ± 0.02	285 299 [345] 266 358	4.24 4.26 [3.73] 4.39 3.63	0.0 6.0	+ 0	
3-Indolyl-(3)- (28)		218 268 325 425	4.30 4.03 4.35 3.19	Methanol	0	
3-Trichlormethyl- (32)		252 345	4.28 3.58	Methanol	0	
2,6-Bis-[fervenuliny-(3)]-pyridin (37)		263 305 [360]	4.54 4.46 [3.86]	7.0	0	
-1-oxid (33)		231 270 383	4.29 3.99 4.10	2.0	0	
3-Methyl-...-1-oxid (34)		228 268 389	4.30 4.04 4.08	2.0	0	
3-[Pyridyl-(2)]-...-1-oxid (35)	2.39 ± 0.1	258 339 400 241 301 398	4.34 4.24 4.11 4.39 4.12 3.93	-2.0 5.0	+ 0	

*) + = Kation; 0 = Neutralmolekül
[] Schulte

Tab. 2. Dargestellte Hydrazone 6–13

		Schmp.	Farbe	Um- kristalli- sation	Ausb. g (%)	Summenformel (Mol.-Gew.)		C H N Analyse
Benzaldehyd-	6 ³⁴⁾	253°	farbl.	DMF	2.13 (83)	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ (258.3)	Ber. Gef.	60.45 60.60 5.46 6.11 21.69
<i>o</i> -Toluylaldehyd-	7	264°	farbl.	DMF	2.4 (88)	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ (272.3)	Ber. Gef.	61.75 61.98 5.92 5.86 20.58 20.78
<i>p</i> -Nitro-benzaldehyd-	8	280°	gelb	Nitro- benzol	1.7 (61)	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₄ (303.3)	Ber. Gef.	51.48 51.62 4.32 4.28 23.09 22.71
<i>p</i> -Dimethylamino- benzaldehyd-(2)-	9	252° (Z.)	hellbraun	DMF	1.5 (54)	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₂ (301.3)	Ber. Gef.	59.78 59.69 6.36 6.32 23.24 23.06
Pyridin-carbaldehyd-(2)-	10	233° (Z.)	farbl.	DMF	1.8 (70)	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂ (259.3)	Ber. Gef.	55.59 55.71 5.05 5.01 27.02 26.74
Pyridin-carbaldehyd-(3)-	11	241° (Z.)	farbl.	DMF	1.7 (66)	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂ (259.3)	Ber. Gef.	55.59 55.85 5.05 5.06 27.02 27.27
Pyridin-carbaldehyd-(4)-	12	260° (Z.)	farbl.	DMF	1.45 (56)	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂ (259.3)	Ber. Gef.	55.59 55.52 5.05 5.10 27.02 27.36
Phenylacetalddehyd-	13	160 – 162°	farbl.	Äthanol	1.6 (59)	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ (272.3)	Ber. Gef..	61.75 61.87 5.92 5.93 20.58 20.46

Tab. 3. Dargestellte Hydrazone 14—19

-[5-nitroso-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydro-pyrimidyl-(4)-hydrazon]	Schmp.	Ausb. g (%)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
Benzaldehyd-	14	270° (Z.)	1.2 (84)	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ (287.3)	Ber. 54.35 4.56 24.38 Gef. 54.42 4.45 24.57	
p-Nitro-benzaldehyd-	15	320° (Z.)	1.4 (92)	C ₁₃ H ₁₂ N ₃ O ₅ (332.3)	Ber. 46.99 3.64 25.30 Gef. 47.37 3.79 24.86	
Indol-carbaldehyd-(3)-	16^{a)}	260° (Z.)	1.6 (88)	C ₉ H ₁₄ N ₆ O ₃ · HCl (362.8)	Ber. 49.77 4.17 23.15 Gef. 49.82 4.22 23.14	
Phenylacetalddehyd-	17	152—154°	0.74 (50)	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₃ (301.3)	Ber. 55.80 5.02 23.25 Gef. 55.85 5.06 23.33	
Acetaldehyd-	18	148—150°	1.0 (93)	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ (225.2)	Ber. 42.66 4.92 31.10 Gef. 42.92 4.77 31.37	
Isobutyraldehyd-	19	108° (Z.)	1.0 (79)	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ (253.3)	Ber. 47.42 5.97 27.66 Gef. 47.60 6.14 25.95	

^{a)} 10 Tropfen konz. Salzsäure und kurzes Kochen.

Tab. 4. Dargestellte Fervenlinie

3-[Pyridyl-(4)]-	27	C	280° (Z.)	—	1.43 (44)	$C_{12}H_{10}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (324.6)	Ber. 44.40 3.72 25.90 Gef. 44.89 3.88 26.22
			270°	Wasser	1.03 (38)	$C_{12}H_{10}N_6O_2$ (270.3)	Ber. 53.33 3.75 31.10 Gef. 53.47 3.73 31.38
3-[Indolyl-(3)]-	28	B	> 360°	DMF	1.03 (67)	$C_{15}H_{12}N_6O_2$ (308.3)	Ber. 58.44 3.92 27.26 Gef. 58.10 4.08 27.14
3-Benzyl-	29	A	196°	Äthanol	0.68 (48)	$C_{14}H_{13}N_5O_2$ (283.3)	Ber. 59.35 4.63 24.72 Gef. 59.62 4.67 24.68
3-Methyl-	30	B	127°	Äthanol	0.41 (29)		
3-Isopropyl-	31	A **)	155 – 157° *)	Äthanol	0.56 (48)	$C_{10}H_{13}N_5O_2$ (235.2)	Ber. 51.05 5.57 29.77 Gef. 51.11 5.50 30.07
3-Trichlormethyl-	32	A **)	173 – 174°	Äthanol	0.88 (56)	$C_8H_6Cl_3N_5O_2$ (310.5)	Ber. 30.95 1.95 22.56 Gef. 31.20 2.00 22.79
2,6-Bis[ervenuliny-(3)]-pyridin	37	A	> 350°	Acetonitril	0.85 (71)	$C_{19}H_{15}N_{11}O_4 \cdot H_2O$ (479.4)	Ber. 47.64 3.61 32.07 Gef. 47.71 3.53 32.12

*) Umwandlungspunkt.

**) Isolierung durch präparative Schichtchromatographie auf Kieselgel in n-Hexan/Äthanol/Chloroform (8:1:1) bzw. (8:3:3).

fen konz. Salzsäure versetzt. Es tritt Auflösung ein und unter Farbumschlag von Orange nach Tiefrot scheidet sich ein tief roter Niederschlag ab. Nach Absaugen und Waschen mit kaltem Äthanol wird bei 50° i. Vak. getrocknet. Aus Äthanol kann umkristallisiert werden (Tab. 3).

Allgemeine Vorschrift für 3-substituierte Fervenuline (Tab. 4)

Methode A: 1.0 g (0.005 Mol) 5-Nitroso-4-hydrazino-1,3-dimethyl-uracil (**5**) wird, in 50 ccm Äthanol bzw. Wasser suspendiert, nach Zugabe von 1.5 Äquiv. Aldehyd und einem Tropfen konz. Salzsäure solange unter Rückfluß gekocht, bis Farbumschlag nach Gelb eingetreten ist. Man engt auf ein kleineres Vol. ein, saugt den gelben Niederschlag ab, kristallisiert um und trocknet bei 100° bzw. im Vakuumexsiccator.

Methode B: 5 mMol 5-Nitroso-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidyl-(4)-hydrazone werden in 50 ccm Äthanol in Gegenwart von 1 Tropfen konz. Salzsäure bis zum Farbumschlag nach Gelb unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung und Reinigung wie vorstehend. **16** wird in DMF bis zum Farbumschlag gekocht.

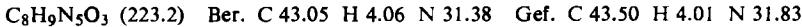
Methode C: 0.01 Mol 2,6-Dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidyl-(4)-hydrazone werden in 100 ccm methanol. HCl zum Sieden erhitzt und dann 10 ccm Isoamylnitrit zugetropft. Man kocht noch 5–10 Min. unter Rückfluß, läßt abkühlen, sammelt nach partiell Einengen die Kristalle und kristallisiert um.

Beim 3-[*p*-Dimethylamino-phenyl]- (**24**) und den 3-Pyridyl-fervenulinen **25–27** werden zunächst die Monohydrochloride erhalten, welche durch Lösen in Wasser und Neutralisation mit Ammoniak in die freien Basen übergeführt werden können.

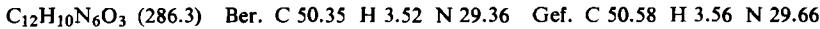
Fervenulin-1-oxid (**33**): 10.0 g Fervenulin (**1**) in 10 ccm Trifluoressigsäure werden vorsichtig mit 5 ccm 85proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Man läßt 3 Tage bei Raumtemp. stehen, gibt dann nochmals 1 ccm Wasserstoffperoxid zu und erhitzt 6 Std. auf 50°. Man engt im Rotationsverdampfer ein und behandelt den sirupösen Rückstand mit wenig Äthanol, bis Kristallisation einsetzt. Man saugt den Niederschlag ab (6.5 g) und erhält nach Umkristallisation aus 300 ccm Äthanol 5.4 g (52%) gelbe Kristalle vom Schmp. 166–168°.



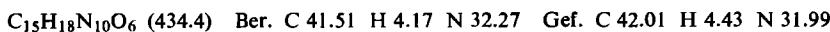
3-Methyl-fervenulin-1-oxid (**34**): Wie vorstehend aus 0.5 g 3-Methyl-fervenulin (**30**) in 0.6 ccm Trifluoressigsäure mit 0.5 ccm 85proz. Wasserstoffperoxid. Aus Äthanol werden 0.27 g (49%) gelbe Kristalle vom Schmp. 196–198° erhalten.



3-[Pyridyl-(2)]-fervenulin-1-oxid (**35**): Analog aus 0.1 g 3-[Pyridyl-(2)]-fervenulin (**25**) in 1.5 ccm Trifluoressigsäure mit 6 Tropfen 85proz. Wasserstoffperoxid. Aus Wasser kommen 0.07 g (66%) grüngelbe Kristalle vom Schmp. 233°.



Bis-[2-methylen-1-(5-nitroso-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidyl-(4)-hydrazino)-methan (**36**): 0.99 g 5-Nitroso-4-hydrazino-1,3-dimethyl-uracil (**5**) werden in 50 ccm Äthanol mit 5 Tropfen konz. Salzsäure und 2.5 ccm 35proz. Formaldehyd-Lösung 2 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der tiefrote Niederschlag wird abgesaugt (0.92 g) und aus dem Filtrat durch Einengen auf ein kleineres Volumen eine zweite Fraktion gewonnen (0.13 g). Umkristallisation aus 80 ccm DMF ergibt 0.82 g (78%) dunkelrote Kristalle vom Schmp. 125–127°.



4-Amino-5-formylamino-1,3-dimethyl-uracil (39): 0.1 g Fervenulin (1) in 100 ccm 50 proz. wäBr. Methanol werden mit 0.1 g Raney-Nickel bei 50° in der Schüttelente hydriert. Nach Aufnahme von 2 Moläquivv. (25 ccm) H₂ wird abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Der schwach gelblich gefärbte Rückstand wird aus wenig Wasser und Aktivkohle umkristallisiert: 0.04 g (38 %) farblose Nadeln vom Schmp. 250° (Lit.³⁵⁾? Schmp. 253°).

C₇H₁₀N₄O₃ (198.2) Ber. C 42.42 H 5.09 N 28.27 Gef. C 42.89 H 5.27 N 28.02

Die Substanz erwies sich chromatographisch, durch UV-Spektren und Mischprobe mit authent. Material identisch.

³⁵⁾ *H. Bredereck und A. Edenhofer*, Chem. Ber. **88**, 1306 (1955).