

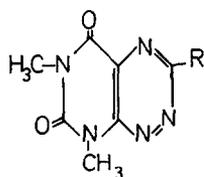
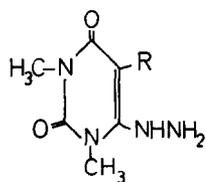
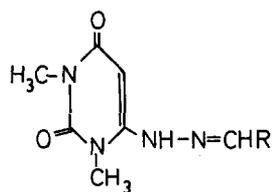
EINE NEUE PYRIMIDO-[5.4-e]-AS-TRIAZIN-SYNTHESE

Wolfgang Pfeleiderer und Gunter Blankenhorn

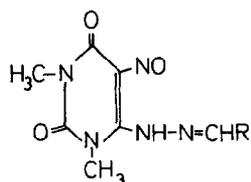
Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, 775 Konstanz

(Received in Germany 15th September 1969; received in UK for publication 16th October 1969)

Mit der Synthese des 5.7-Dioxo-6.8-dimethyl-tetrahydropyrimido-[5.4-e]-as-triazins [1], das später als Antibiotikum Fervenulin aus *Streptomyces fervens* isoliert [2, 3] und charakterisiert [4, 5] wurde und sich mit Planomycin [6] als identisch erwies, hatten wir im Jahre 1958 den ersten Vertreter eines neuen heterocyclischen Ringsystems beschrieben. In der Zwischenzeit wurden nach dem aufgezeigten Syntheseprinzip eine ganze Reihe weiterer Derivate des Pyrimido-[5.4-e] as-triazins [5, 7 - 15] dargestellt. Wir haben nun gefunden, daß sich 3-substituierte Fervenuline besonders leicht synthetisieren lassen, wenn man das 4-Hydrazino-1.3-dimethyl-uracil (1) zunächst mit Aldehyden umsetzt und die hierbei in guten Ausbeuten resultierenden Hydrazone (3 - 10) einer Nitrosierung, am besten mit Isoamylnitrit in methanolischer HCl, unterwirft. Die Hydrazone von 1 mit aromatischen bzw. heteroaromatischen Aldehyden cyclisieren unter den angewandten Nitrosierungsbedingungen so rasch, daß es in keinem Falle gelang, die intermediär gebildeten entsprechenden 5-Nitroso-Derivate in Substanz zu fassen. Da die Übertragung der Ringschlußreaktion auf die Hydrazone mit aliphatischen Aldehyden experimentelle Schwierigkeiten bot und nur mäßige Ausbeuten ergab, wurde als weitere Variante die Umsetzung des 5-Nitroso-4-hydrazino-1.3-dimethyluracils (2) mit den verschiedensten Aldehyden untersucht. Hierbei stellten wir fest, daß die säurekatalysierte Reaktion bei Zimmertemperatur auf der Hydrazonestufe (11 - 15) stehen bleibt, während bei erhöhter Temperatur sofort wieder Ringschluß zu den 3-substituierten Fervenulinen erfolgt.



	R
(1)	H
(2)	NO

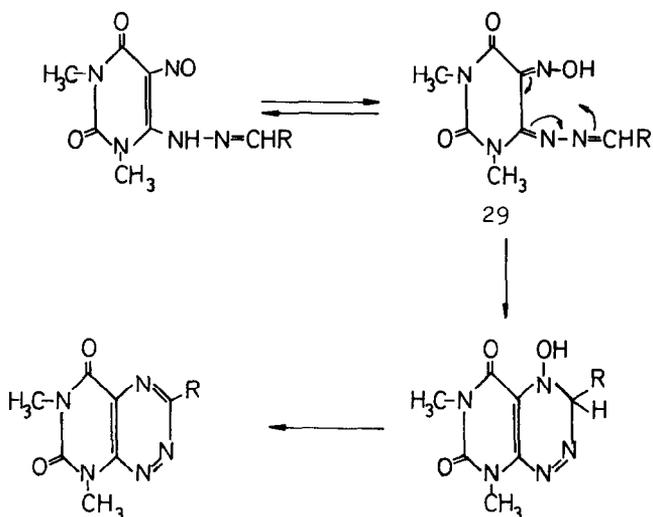


	R	Fp.	Ausbeute in %
(3)	C ₆ H ₅	253°	85
(4)	o-CH ₃ -C ₆ H ₄	264°	88
(5)	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	285°	61
(6)	p(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	252°	54
(7)	C ₆ H ₅ CH ₂	160-2°	59
(8)	Pyridyl-(2)	233°	70
(9)	Pyridyl-(3)	241°	66
(10)	Pyridyl-(4)	260°	56

	R	Fp.	Ausbeute in %
(16)	C ₆ H ₅	277°	50
(17)	o-CH ₃ -C ₆ H ₄	210°	50
(18)	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	325°	63
(19)	p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	340°	45
(20)	C ₆ H ₅ CH ₂	196°	48
(21)	Pyridyl-(2)	280°	50
(22)	Pyridyl-(3)	218°	50
(23)	Pyridyl-(4)	270°	38
(24)	Indolyl-(3)	>360°	67
(25)	CH ₃	127°	55
(26)	CH(CH ₃) ₂	157°	50
(27)	CCl ₃	194°	56
(28)	H	178°	70

	R	Fp.	Ausbeute in %
(11)	C ₆ H ₅	130°	84
(12)	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	150°	92
(13)	Indolyl-(3)	260°	89
(14)	CH ₃	152°	94
(15)	CH(CH ₃) ₂	104°	80

Auch mit Formaldehyd reagiert 2 zunächst zu einer tiefrot gefärbten, in ihrer Struktur noch nicht gesicherten Substanz, welche beim Kochen in verd. HCl in 70 %iger Ausbeute zum Fervenuin (28) cyclisiert. Eine Klärung des Ringschlußmechanismus war bislang noch nicht möglich, doch erscheint uns eine Cyclisierung im Sinne einer Valenzisomerisierung aus der tautomeren Oximform (29) mit anschließender Dehydratisierung als recht sinnvoll, zumal dadurch auch die Analogie zum Xanthinringschluß der 5-Nitroso-4-alkylamino-1,3-dimethyluracile [16 - 19] aufgezeigt ist.



LITERATUR

1. W. Pfeleiderer und K.-H. Schündehütte, Liebigs Ann.Chem. 615, 42 (1958)
2. C. De Boer, A. Dietz, J.S. Evans und R.M. Michaels, Antibiotics Annual 220 (1959-1960).
3. T.E. Eble, E.C. Olson, C.M. Lange und R.M. Michaels, Antibiotics Annual 227 (1959-1960).
4. G.D. Daves, R.K. Robins und C.C. Cheng, J.Org.Chemistry 26, 5256 (1961).
5. G.D. Daves, R.K. Robins und C.C. Cheng, J.Amer.Chem.Soc. 84, 1724 (1962).
6. K. Tanabe, Y. Asahi, M. Nishikawa, T. Shima, Y. Kawada, T. Kanzawa, und K. Ogata, Takeda Kenkyusho Nempo 22, 133 (1963); G.A. 60, 13 242 (1964).
7. J.A. Montgomery und C. Temple, J.Amer.Chem.Soc. 82, 4592 (1960)
8. C. Temple, R.L. McKee und J.A. Montgomery, J.Org.Chemistry 28, 3038 (1963).
9. C. Temple und J.A. Montgomery, J.Org.Chemistry 28, 3038 (1963).
10. T.K. Liao, F. Biaocchi und C.C. Cheng, J.Org.Chemistry 31, 900 (1966).
11. M.E.C. Biffin, D.J. Brown und Q.N. Porter, Tetrahedron Letters 1967 2029.
12. M.E.C. Biffin und D.J. Brown, Tetrahedron Letters 1968, 2503.
13. K.Z. Cheng und C.C. Cheng, J.Med.Chemistry 11, 1107 (1968).
14. C. Temple, G.L. Kussner und J.A. Montgomery, J.Heterocyclic Chem. 5, 581 (1968).
15. C. Temple, G.L. Kussner und J.A. Montgomery, J.Org.Chemistry 34, 2102 (1969).
16. H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann.Chem. 691, 142 (1966)
17. H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann.Chem. 692, 134 (1966)
18. H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann.Chem. 693, 233 (1966)
19. H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann.Chem. 694, 142 (1966)