Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 115-125 (1978)

# Helmut Fenner und Reinhard Teichmann<sup>1)</sup>

# Pyrimido[5.4-b] chinoline - 10-Deaza-alloxazine

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 9. März 1977)

Durch Cyclisierung von 5-Brom-6-(2-aminobenzyl)-uracilen 10, deren Synthese über die 6-(2-Nitrobenzyl)-uracile 8 und deren 5-Brom-Derivate 9 gelingt, erhält man Pyrimido[5.4-b]chinoline 4. Ihre Struktur und spektralen Eigenschaften werden im Vergleich zu Alloxazinen und 5-Deaza-alloxazinen diskutiert, wobei die Ähnlichkeit zu strukturverwandten Flavinen belegt wird.

## Pyrimido [5,4-b] quinolines - 10-Deaza-alloxazines

Cyclization of 6-(2-aminobenzyl)-5-bromouracils 10, formed from 6-(2-nitrobenzyl)uracils 8 via the 5-bromo derivatives 9, yields the pyrimido [5,4-b] quinolines 4. Their structures and spectral data are compared with those of alloxazines and 5-deaza-alloxazines.

Das ubiquitäre Vorkommen der Flavoproteine in biologischen Redox-Ketten sowie die Einzigartigkeit der Umwandlung von Hydrid in Radikal-Elektronen-Äquivalente durch diese Systeme<sup>2</sup>) begründen ihre besondere Stellung bei der Suche nach pharmakologisch interessanten Antimetaboliten. Durch Abwandlung der Substituenten des Flavins, jedoch unter Erhalt des Isoalloxazin-Grundgerüstes, gelangte man zu Flavin-Analogen mit veränderten Redoxpotentialen und Protein-Bindungs-Eigenschaften, ihre tierexperimentelle Prüfung ergab aber keine erfolgversprechenden Eigenschaften<sup>3-7</sup>). Erst durch Modifikation der Heterocyclen-Struktur, durch Austausch des

<sup>1</sup> Teil der Dissertation R. Teichmann, FU Berlin 1976.

<sup>2</sup> P. Hemmerich. Fortschr. Chem. Org. Naturst. 33, 451 (1976).

<sup>3</sup> R. R. Adams, C. A. Weisel und H. S. Mosher, J. Am. Chem. Soc. 68, 883 (1946).

<sup>4</sup> A. Burkett, J. Am. Chem. Soc. 69, 2555 (1947).

<sup>5</sup> R. B. Barlow und H. R. King, J. Chem. Soc. 1950, 713.

<sup>6</sup> R. D. Faulkner und J. P. Lambooy, J. Med. Chem. 6, 292 (1963).

<sup>7</sup> J. J. Dombrowski und J. P. Lambooy, Arch. Biochem. Biophys. 159, 378 (1973).

N(5) im Pyrazin-Teilkern durch Schwefel und -CH-Funktionen, ließen sich bemerkenswerte Veränderungen des Flavin-Redoxsystems erzielen<sup>8 - 14)</sup>.



- 1b: X = S (5-Thiadihydroflavin)
  1c: X = CH<sub>2</sub> (5-Deazadihydroflavin)
- 8 H. Fenner, Arzneim. Forsch. 20, 1815 (1970).
- 9 H. Fenner, Tetrahedron Lett. 1970, 617.
- 10 H. Fenner und P. Michaelis, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 751 (1972).
- 11 H. Fenner, H. H. Rößler, H. J. Duchstein und P. Hemmerich in Flavins and Flavoproteins (T. P. Singer Ed.), S. 343, Elsevier, Amsterdam 1976.
- 12 H. Fenner, R. W. Grauert und P. Hemmerich, Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- 13 D. E. O'Brien, L. T. Weinstock und C. Cheng, J. Heterocycl. Chem. 7, 99 (1970).
- 14 M. Brüstlein und T. C. Bruice, J. Am. Chem. Soc. 94, 6548 (1972).

Die im Schema 1 dargestellte Strukturverwandtschaft zwischen Dihydroflavinen 1a, 5-Thiadihydroflavinen 1b und 5-Deazadihydroflavinen 1c wird durch die biologischen Eigenschaften entsprechender Flavoproteine bestätigt<sup>15-18</sup>.

Im Rahmen unserer systematischen Studien über Abwandlungen des Flavin-Chromophors hat uns weiterhin die Bedeutung der Position N(10) für die Funktionsfähigkeit

 $R^{10}$ Schema 2 2a: R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = H  $R^{10}$  $= CH_3$ R<sup>10</sup> Isoalloxazin-System Ĥ 2a, b  $R^1$  $= CH_3$ **2b**:  $R^3$ ,  $R^{10} = H$ Alloxazin-System Ĥ 3a, b 4a.b 10-Deaza-Alloxazin-System **a**:  $R^1$ ,  $R^3 = H$ **b**:  $R^1$ ,  $R^3 = CH_3$ Н н R  $NH_2$ O 3c X = -Cl, -Br-OH  $-NH_2$ 

15 M. Jorns und L. Hersh, J. Biol. Chem. 250, 3620 (1975).

16 L. Hersh und M. Jorns, J. Biol. Chem. 250, 8728 (1975).

- 17 C. Walsh, J. Fisher, R. Laura und R. Spencer in Flavins and Flavoproteins (T. P. Singer Ed.), S. 349, Elsevier, Amsterdam 1976.
- 18 H. J. Duchstein, H. Fenner, R. W. Grauert, G. Blankenhorn, P. Hemmerich, W. R. Knappe, V. Massey, M. Goldberg und I. Pecht, FEBS Lett., im Druck.

des Flavin-Redox-Systems interessiert, welche in bisherigen Flavin-Modellen nicht verändert worden war. Nachfolgend wird die Synthese eines N(10)-Deazaflavins und seine spektralen Eigenschaften beschrieben. Pyrimido[5.4-b]chinolin-Derivate dieses Typs sind als Analoge des Lumichroms zu betrachten, ihre 10-substituierten Derivate als Flavin-analoge im engeren Sinne (Schema 2). Im Gegensatz zum 5-ständig modifizierten System 1b und 1c ist hier in der 1.5-Dihydrostufe 3 eine größere Ähnlichkeit mit den natürlichen 1.5-Dihydrostufen 2a bzw. 2b zu erwarten, d. h. das Vorliegen eines Flavin-ähnlichen chinoiden Redox-Systems (Schema 2).

Beim Versuch, das Pyrimido[5.4-b] chinolin-System ausgehend von 5-Brom-orotsäure und aromatischen Aminen zu kondensieren, erhielten *Levine* und *Bardos*<sup>19)</sup> zwar die entsprechenden N-substituierten 5-Amino-orotsäuren, für die bei deren Cyclisierung gebildeten Chinolon-Derivate konnte jedoch keine zuverlässige Struktur ermittelt werden. Als sinnvolleres Syntheseprinzip wurde der Ringschluß reaktiver Amino-benzyluracile vom Typ 3c (Schema 3) angesehen, wobei sich als X sowohl Halogen als auch -NH<sub>2</sub> sowie -OH anbot.

Das zur Aktivierung der Position 5 des 6-Benzyluracils geeignete Startmaterial, das o-Nitrobenzyluracil 8, wurde unter Anwendung bekannter Pyrimidin-Synthesen

Schema 3



19 E. M. Levine und T. J. Bardos, J. Heterocycl. Chem. 9, 91 (1972).

dargestellt. Die direkte Kondensation von o-Nitrophenylacetessigester<sup>20</sup>) (5) mit Harnstoff in Anwesenheit starker Basen verlief in sehr schlechten Ausbeuten, während bei Einsatz von S-Ä thyl-thioharnstoff -HBr und Thioharnstoff selbst<sup>21-23</sup>) in glatter Reaktion 6 und 7 zugänglich war. Hieraus konnte 8 bei schwefelsaurer Hydrolyse quantitativ gewonnen werden (Schema 3).

Als cyclisierungsfähige Vorstufen von 3 bzw. 4 wurden 5-Brom-6-(2-aminobenzyl)uracil (10) und 5-Nitro-6-(2-nitrobenzyl)-uracil (12) näher untersucht. Durch Nitrierung von 8 läßt sich 12 in guten Ausbeuten gewinnen, bei dessen Reduktion unter verschiedenen Bedingungen wurde jedoch nicht das Amin 13 oder ein definiertes Folgeprodukt erhalten, so daß dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt wurde. Das 5-Bromuracil-Derivat 9 konnte durch Bromieren von 8 in Eisessig dargestellt werden und liefert bei der Reduktion mit Zinnchlorid in Eisessig/HCl 10. Versuche zur katalytischen Reduktion von 9 ergaben nicht das gewünschte 10 sondern hydrogenolytisch 11, das unter identischen Bedingungen auch direkt aus 8 entsteht. Durch Bromierung von 11 nach vorheriger N-Tosylierung ist 10 ebenfalls darstellbar, wenn auch mit geringeren Ausbeuten als aus 9. Zur Cyclisierung von 10 wurden Reaktionsbedingungen gewählt, die bei vergleichbaren Heterocyclen beschrieben werden<sup>24-27</sup>). Es zeigte sich jedoch, daß auf diesem Wege kein Ringschluß eintritt - der Einsatz von Basen unterschiedlicher Aktivität in wasserfreiem Milieu, Erhitzen in hochsiedenden Solventien, auch in Anwesenheit saurer Katalysatoren sowie die Katalyse durch Ag-, Cu- und Pb-Ionen erwiesen sich als ungeeignete Bedingungen. Beim Erwärmen in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung entstand eine fluoreszierende Substanz, für die Struktur 4 ermittelt werden konnte. In wäßriger Lösung ist die Bildung von 14 aus 10 zu postulieren, das unter Dehydratisierung und Autoxidation zu 4 weiter reagieren kann. Auch unter Stickstoff-Atmosphäre ist 3 nicht faßbar. Schema 4

Die Charakterisierung der 10-Deaza-alloxazin-Struktur 4 erfolgte aufgrund ihres massenspektroskopischen Verhaltens, ihrer IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Elektronenspektren sowie deren Vergleich mit den Daten analoger Alloxazine und 5-Deaza-alloxazine.

Im Massenspektrum ist der für Diketopyrimidin-Derivate typische Fragmentierungsmechanismus realisiert<sup>28,29</sup>: Abspaltung von Isocyanat, CO und HCN.

- 27 H. Oedinger, H. J. Kabbe, F. Möller und K. Eiter, Chem. Ber. 99, 2012 (1966).
- 28 R. W. Reiser, Org. Mass. Spektrom. 2, 467 (1967).
- 29 J. Ulrich, R. Teoule, R. Massot und A. Cornu, Org. Mass Spektrom. 4, 1183 (1969).

<sup>20</sup> F. Arndt, B. Eistert und W. Partale, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1117 (1928).

<sup>21</sup> R. Giuliano und M. L. Stein, Ann. Chim. (Roma) 48, 1288 (1958).

<sup>22</sup> B. Johnson und J. C. Ambelang, J. Am. Chem. Soc. 60, 2941 (1938).

<sup>23</sup> H. M. Foster und H. R. Snyder, Org. Synth. 35, 80 (1955).

<sup>24</sup> P. E.Eaton, J. Am. Chem. Soc. 84, 2344 (1962).

<sup>25</sup> T. B. Johnson und I. Matsuo, J. Am Chem. Soc. 41, 782 (1919).

<sup>26</sup> N. E. Britikova und L. A. Belova, Khim.Geterosikl. Soedin. 2, 273 (1973).



Beim Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von 4 mit denen der 5-Deaza-Analogen fällt auf, daß unter Neutralbedingungen (DMSO) für das Methinproton in Position C(10) kein vom Aromaten-Multiplett separiertes Singulett auftritt wie für das C(5)-H im Analog-Falle. Beim Kation von 4 (in Trifluoressigsäure) weist das C(10)-H jedoch ähnlich wie beim C(5)-H ein solches Singulett bei  $\delta = 9,4$  ppm auf.

IR-C=O-Absorptionen (cm <sup>-1</sup> )			
2-C= 0 4-C= 0	1650 1690	1645 1695	1650 1695
U N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	$\sum_{max}^{CH_3} (\epsilon)nm]$	$ \begin{array}{c} \overset{C}{\longrightarrow} \overset{C}{\longrightarrow} \overset{H_{3}}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset{C}{\longrightarrow} \overset{H_{3}}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset{O}{\overset{O}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset{O}{\longrightarrow} \overset$	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
NEUTRAL	389 (s)		
(Methanol)	368 (102	80) 378 (7700)	353 (7000)
· · · · ·	315 (103	50) 320 (7500)	308 (11400)
	424 (s)		
KATION:	406 (143	00) 380 (10800)	334 (21400)
(6 N HCl)	345 (192	00)	

Abb. 1: Vergleich der IR-Absorptionen (C=O-Schwingungen) und Elektronenspektren von 1,3-Dimethyl-10-deaza-alloxazin (4b), 1,3-Dimethyl-alloxazin (2b) und 1,3-Dimethyl-5-deaza-alloxazin.

Für die 1,3-H-Verbindung 4a sind verschiedene Tautomer-Strukturen zu diskutieren, deren Zuordnung mit Hilfe der Carbonyl-Schwingungen im Vergleich zur 1,3-Dimethylverbindung 4b erfolgen sollte. Ähnlich wie beim Alloxazin und 5-Deaza-alloxazin sind die entsprechenden IR-Banden bei 4a und 4b identisch, darüberhinaus nahezu bei der gleichen Frequenz wie in den verwandten Systemen (Abb. 1), so daß in erster Näherung nur die 1,3-H-Struktur einen Beitrag leistet.

Für den Strukturvergleich zwischen Alloxazinen und Deaza-alloxazinen sind die Elektronenspektren dieser Systeme besonders ergiebig (Abb. 1). Hier zeigt sich die große Verwandtschaft im Chromophor der Alloxazine und 10-Deaza-alloxazine: unter Neutralbedingungen ist die langwellige Absorption von 4 nur geringfügig hypsochrom verschoben. Die Maxima der kationoiden Formen von 4, 2b und 5-Deazaalloxazin reflektieren in allen Fällen den Ort der Protonierung. Wie aus Vergleichen mit Flavinium-Salzen bekannt, liegt das Alloxazin 2b in 6 N HCl N(10)-protoniert vor, ebenso das 5-Deaza-alloxazin<sup>30</sup>,<sup>31</sup>). N(5)-Protonierung der 10-Deaza-alloxazine

<sup>30</sup> K. H. Dudley und P. Hemmerich, Helv. Chim. Acta 50, 355 (1967).

<sup>31</sup> Dissertation W. Bauch, FU Berlin 1977.

bewirkt eine stark bathochrome Verschiebung bei gleichzeitiger Extinktions-Erhöhung, im Gegensatz zu den 5-Deaza-alloxazinen, deren Kationen aufgrund der Amidinium-Resonanz an N(1)/N(10) hypsochromer absorbieren.

Der Spektrenvergleich zwischen 10-Deaza-alloxazinen und Alloxazinen sowie 5-Deaza-alloxazinen ergibt, daß in der  $\sigma$ -Struktur dieser Systeme durch den hier vollzogenen isosterischen Austausch nur geringfügige Veränderungen erkennbar sind. Die große Ähnlichkeit der Chromophore von Alloxazin und seinem 10-Deaza-Analogen belegt die im Zuge der Synthese-Planung aufgestellte Hypothese, daß in diesen Systemen ein Flavin-ähnliches chinoides Redox-System enthalten ist, was für die 5-Deazaflavine im gleichen Umfange nicht zutrifft. Über die Aktivität dieses Systems in Flavin-analogen Reaktionen und die spektrale Charakterisierung der 1,5-Dihydro-Stufe 3 wird in einer weiteren Mitt. berichtet<sup>32</sup>).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Sachbeihilfe.

## **Experimenteller** Teil

*IR-Spektren:* Perkin-Elmer Spektralphotometer 421; <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian A-60A; MS: CH7 Varian Mat, Ionisationsspannung 70 eV; *Elektronenspektren:* Varian 635 Spektralphotometer.

#### 2-Äthylthio-4-oxo-6-(2-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin (6)

0.1 mol  $\gamma$ -(2-Nitrophenyl)-acetessigsäureäthylester (5), in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, werden mit einer Lösung von 0.3 mol S-Äthylthioharnstoff-HBr in 300 ml Wasser emulgiert und tropfenweise mit 0.2 mol NaOH versetzt. Nach 48 h intensiven Rührens bei Raumtemp. wird mit Schwefelsäure/Eiswasser angesäuert, die CCl<sub>4</sub>-Phase abgetrennt und die wäßrige Phase 3 mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird 6 in weißen Kristallen erhalten, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausbeute: 82 % d. Th., Schmp. 168-169°.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 ppm und 3.04 ppm (t und q, 5 H, S-Äthylgruppe), 4.22 ppm (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 5.95 ppm (s, 1H, C(5)-H), 7.3-7.7 ppm (m, 3H, arom.), 7.9-8.1 ppm (m, 1H, o-H zur NO<sub>2</sub>-Gruppe), 12.6 ppm (breites s, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, N(3)-H). C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (291.3) Ber.: C 53.60 H 4.50 N 14.42 S 11.01; Gef.: C 53.91 H 4.53 N 14.19 S 10.85, Mol.-Masse: 291 (ms).

#### 2-Thio-6-(2-nitrobenzyl)-uracil (7)

0.05 mol  $\gamma$ -(2-Nitrophenyl)-acetessigsäureäthylester (5) und 0.075 mol Thioharnstoff werden in überschüssigem Natriumäthylat/Äthanol 4 h rückfließend erhitzt. Nach dem Einengen wird mit 60 ml Eiswasser versetzt, filtriert und das Filtrat vorsichtig mit verd. Salzsäure angesäuert. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag von 7 wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 30 % d. Th., Schmp.: 228-230°. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (263.3) Ber.: C 50.19 H 3.45 N 15.97; Gef.: C 50.60 H 3.77 N 16.25, Mol.-Masse: 263 (ms).

32 H. Fenner, W. Hetzler und P. Hemmerich, Justus Liebigs Ann. Chem., in Vorb.

## 6-(2-Nitrobenzyl)-uracil (8a)

0.1 mol 7 werden in 20 ml konz. Schwefelsäure suspendiert und vorsichtig auf 95° erwärmt. Nach 12 h wird der Niederschlag nach häufigem Waschen mit Wasser zur Entfernung des Äthylmercaptans mit Aceton extrahiert. Weiße Nadeln aus Äthanol. Ausbeute: 84 % d. Th, Schmp. 285–287°.

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): 4.33 ppm (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 5.82 ppm (s, 1H, C(5)-H), 7.4–8.1 ppm (m, 3 H, arom.), 8.3 ppm (m, 1 H, arom. o-H zur NO<sub>2</sub>-Gruppe). C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (247.2) Ber.: C 53.44 H 3.67 N 17.00; Gef.: C 53.15 H 3.39 N 16.81, Mol-Masse: 247 (ms).

#### 1,3-Dimethyl-6-(2-nitrobenzyl)-uracil (8b)

0.05 mol 8a, in 1 N NaOH gelöst, werden bei 0° unter intensivem Rühren mit 0.15 mol Dimethylsulfat versetzt, 1 h bei Raumtemp. gerührt und schließlich 1 h auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Erkalten mehrfach mit je 50 ml Chloroform extrahiert, aus dem nach dem Einengen 8b in weißen Nadeln erhalten wird, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausbeute: 86 % d. Th., Schmp.: 154-156°.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.34 und 3.53 ppm (je ein 3H-s, N-CH<sub>3</sub>), 4.31 ppm (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 5.17 ppm (s, 1 H, C(5)-H), 7.3-7.8 ppm und 8.1-8.3 ppm (3 + 1 H, m, arom. H).  $C_{13}H_{13}N_{3}O_{4}$  (275.3) Ber.: C 56.72 H 4.76 N 15.27; Gef.: C 56.51 H 4.75 N 15.08 Mol.-Masse 275 (ms).

## 5-Brom-6-(2-nitrobenzyl)-uracil (9a)

0.05 mol 8a werden in 100 ml Eisessig suspendiert und mit 0.075 mol Brom versetzt. Nach 4 h Rühren wird die Lösung in Natriumsulfit-Lösung (12.6 g Natriumsulfitheptahydrat in 1.2 l Wasser) gegeben. Der Niederschlag wird mit viel Wasser gewaschen und aus DMSO/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausbeute: 85 % d. Th., Schmp.: 261°.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 4.24 ppm (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7.2–8.0 und 8.1–8.2 ppm (3 + 1 H, m, arom. H), 10.3 und 10.6 ppm (jeweils breites s, N(1)-H und N(3)-H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar).  $C_{11}H_8N_3O_4Br$  (326.1) (Ber.: C 40.52 H 2.47 N 12.89; Gef.: C 40.34 H 2.59 N 12.61 Mol.-Masse: 325/327 (ms).

## 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(2-nitrobenzyl)-uracil (9b)

In analoger Reaktion zu 9a wird 9b hergestellt. Weiße Kristalle aus Äthanol. Ausbeute: 85 % d. Th., Schmp.: 201-203°.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.4 und 3.53 ppm (je ein 3H-s, N-CH<sub>3</sub>), 4.78 ppm (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7.1-7.8 und 8.1-8.4 ppm (3 + 1 H, m, arom. H). C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Br (354.2) Ber.: C 44.08 H 3.41 N 11.86; Gef.: C 43.97 H 3.34 N 11.82, Mol.-Masse: 353/355 (ms).

## 6-(2-Aminobenzyl)-uracil (11a)

0.05 mol 8a werden in 250 ml DMF mit 1.3 g Pd/Kohle bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Das Filtrat wird schonend eingeengt und der Niederschlag aus Äthylenglykolmonomethyläther umkristallisiert. Ausbeute: über 90 %, Schmp.: 267-269° (weiße Nadeln). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.52 ppm (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 4,9 ppm (verbreitertes s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 5.05 ppm (s, 1 H, C(5)-H), 6.4-7.2 ppm (m, arom. 4H), 10.8 ppm (s, stark verbreitert, 2 H, N(1)-H/N(3)-H). C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (217.2) Ber.: C 60.82 H 5.10 N 19.35; Gef.: C 60.69 H 5.01 N 19.10; Mol.-Masse: 217 (ms).

#### 1,3-Dimethyl-6-(2-aminobenzyl)-uracil (11b)

Darstellung wie 11a. Umkristallisiert aus Äthanol, weiße Nadeln. Ausbeute: über 90 %, Schmp.: 166–168°.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.32 und 3.37 ppm (je ein 3H-s, N-CH<sub>3</sub>), 3.54 ppm (verbreitertes s, 2H, mit  $D_2O$  austauschbar, -NH<sub>2</sub>), 3.66 ppm (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 5.43 ppm (s, 1H, C(5)-H), 6.6-7.2 ppm (m, 4 arom. H).  $C_{13}H_{15}N_3O_2$  (245.3) Ber.: C 63.66 H 6.16 N 17.13, Gef.: C 63.48 H 5.98 N 17.04, Mol.-Masse: 245 (ms).

#### 5-Nitro-6-(2-nitrobenzyl)-uracil (12a)

0.05 mol 8a werden bei einer Temp. von unter  $-10^{\circ}$  in 20 ml konz. Schwefelsäure eingebracht und mit 20 ml Salpetersäure (98 %) versetzt. Nach 12 h bei 0° wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eis gegeben, der Niederschlag mit viel Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und aus verd. Essigsäure umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Ausbeute: 55 % d. Th., Schmp. 185°. <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): 4.4–4.9 ppm (verbreitertes s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7.5–9.2 ppm (m, 4 H, arom.). C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (292.1) Ber.: C 45.23 H 2.76 N 19.18; Gef.: C 45.05 H 2.61 N 19.24, Mol.-Masse: 292 (ms).

#### 5-Brom-6-(2-aminobenzyl)-uracil (10a)

0.05 mol 9a werden in 165 ml 0.33 mol Zinn(II)-chlorid/Eisessig-Lösung, gesättigt mit Chlorwasserstoff, suspendiert und 3 d bei 10° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben und auf pH 8 gebracht, der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Weiße Nadeln, Ausbeute 80 % d. Th., Schmp.: 205-207°.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.74 ppm (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 6.5–7.3 ppm (m, 6 H, 2H mit D<sub>2</sub>O austauschbar: -NH<sub>2</sub>, 4 H, arom.) 11.6 ppm (s verbreitert, 2H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, N(1)-H/N(3)-H). C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br (296.1), Ber.: C 44.62 H 3.40 N 14.19; Gef.: C 44.52 H 3.28 N 14.25, Mol.-Masse: 295/297 (ms).

#### 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(2-aminobenzyl)-uracil (10b)

Reduktion von 10b analog 10a. Nach dem Alkalisieren wird die wäßrige Phase mehrfach mit Chloroform extrahiert. Aus dem Rückstand der Chloroform-Extraktion fällt 10b nach dem Umkristallisieren aus Äthanol als weißes kristallines Pulver an. Ausbeute 75 % d. Th., Schmp. 135-137°.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.3 und 3.47 ppm (je ein 3 H-s, N-CH<sub>3</sub>), 3.6 ppm (verbreitertes s, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, 2H, -NH<sub>2</sub>), 4.07 ppm (s, 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 6.6–7.3 ppm (m, 4 H, arom.). C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br (324.2), Ber.: C 48.16 H 4.35 N 12.96; Gef.: C 47.97 H 4.18 N 13.02, Mol.-Masse: 323/325 (ms).

## 2.4-Dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimido[5.4-b]chinolin (4a)

0.015 mol 10a werden in 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung 3 h unter Stickstoff bei 100° gerührt. Beim Ansäuern mit Eisessig erhält man innerhalb 12 h einen gelbweißen Niederschlag, der aus Eisessig umkristallisiert wird. Ausbeute: 12 % d. Th., Schmp.: 355° (Zers.).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.7-8.4 ppm (m, 5 H, C(10)-H +4 H, arom.), 11.4 und 11.6 ppm (je ein mit D<sub>2</sub>O austauschbares, stark verbreitertes s, N(1)-H/N(3)-H). C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (213.2) Ber.: C 61.97 H 3.31 N 19.71, Gef.: C 61.62 H 3.52 N 19.81, Mol.-Masse: 213 (ms).

1.3-Dimethyl-2.4-dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimido [5.4-b] chinolin (4b)

0.015 mol 10b werden wie bei 4a zur Reaktion gebracht, aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute: 15 % d. Th., Schmp.: 292–294° (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): 3.85 und 4.08 ppm (je ein 3H-s, N(1)/N(3)-CH<sub>3</sub>), 8.1–8.8 ppm (m, 4H, arom.), 9.33 ppm (s, 1 H, C(10)-H). C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (241.2), Ber.: C 64.72 H 4.60 N 17.42; Gef.: C 64.47 H 4.70 N 17.41, Mol.-Masse: 241 (ms).

Anschrift: Prof. Dr. H. Fenner, Königin-Luise-Str. 2-4, 1 Berlin 33.

[Ph 824]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 125-128 (1978)

Gerhard Rücker und Michael Schikarski\*

# Konformation des Furanogermacran-Derivates Isofuranodien

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Eingegangen am 10. März 1977)

Durch Messung des intramolekularen Nuclear Overhauser Effektes (NOE) wurde die bevorzugte Konformation des Isofuranodiens (1) in Lösung ermittelt. Sie ist durch eine gekreuzte Anordnung der trans-Doppelbindungen C-1:C-10 (1E) und C-4:C-5 (4E) sowie durch eine syn-Stellung der beiden Methyl-Gruppen gekennzeichnet.

## Conformation of the Furanogermacran Derivative Isofuranodiene

The prefered conformation in solution of isofuranodiene (1) was determined by measuring the intramolecular nuclear Overhauser effect (NOE). The prefered conformation is characterized by crossed positions of the trans double bonds C-1:C-10 (1E) and C-4:C-5 (4E) and syn positions of the two methyl groups.

Vor einiger Zeit berichteten wir über Isolierung und Konstitution des Isofuranodiens (1) aus *Stenocalyx Michelii* (Lam.) Berg (Myrtaceae)<sup>1)</sup>, das kürzlich von *Takeda* und *Horibe* aus 6,14-Dihydroxyfuranogermacradien (2) auch synthetisiert wurde<sup>2)</sup>.

- 1 G. Rücker, G. A. de Assis Brasil e Silva und L. Bauer, Phytochemistry 10, 221 (1971).
- 2 K. Takeda und I. Horibe, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 870.

©Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1978

<sup>\*</sup> Auszug aus der Dissertation M. Schikarski, Münster 1976.