

LOTHAR HEINISCH*, WERNER OZEGOWSKI*
und MANFRED MÜHLSTÄDT**

Über 2.4-Dioxo-tetrahydro-6-aza-pteridine (6-Aza-lumazine)¹⁾

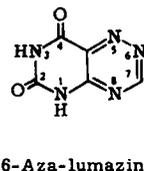
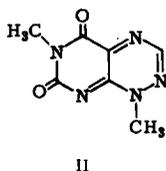
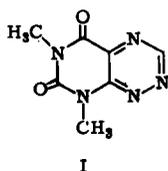
Aus dem Institut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie Jena der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin* und dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig**

(Eingegangen am 15. Juli 1963)

Die Synthese von 7-Alkylmercapto-6-aza-lumazinen wird beschrieben sowie deren Methylierung, deren Verseifung zu 7-Hydroxy-Verbindungen und Umsetzungen zu einem 7-Chlorderivat und mehreren 7-Aminoderivaten. Die dargestellten 6-Aza-lumazine stellen Vertreter eines bisher unbekanntes Ringsystems dar. — Durch Alkalibehandlung entstehen aus 6-Aza-lumazinen sowie aus Alloxan-semi- bzw. -thiosemicarbazonen monocyclische *as*-Triazine.

Im Rahmen von Untersuchungen über potentiell virushemmende Verbindungen hatten wir uns die Aufgabe gestellt, N-heterocyclisch kondensierte *as*-Triazine zu synthetisieren, die möglicherweise im biologischen Geschehen als Antagonisten zu analogen natürlichen Stickstoffheterocyclen (besonders zu Purinen und Pteridinen) fungieren könnten. Zuerst befaßten wir uns mit Synthesemöglichkeiten für Pyrrolo-, Imidazo- und Pyrazolo-*as*-triazine, wobei unter anderem die Darstellung einiger Pyrrolo[2.3-*e*]as-triazin-Derivate aus Pyrrolin-dionen-(2.3) und *S*-Alkyl-isothiosemicarbazid-hydrohalogeniden gelang²⁾. Die Einbeziehung des Pyrimidins als anellierte Ringkomponente in den Kreis der Untersuchungen führte uns dann zur Synthese von 2.4-Dioxo-tetrahydro-6-aza-pteridinen, zu Verbindungen also, denen das bisher unbekannte 6-Aza-pteridin- bzw. Pyrimido-[4.5:5'.6']-*as*-triazin-Ringsystem zugrunde liegt.

2.4-Dioxo-tetrahydro-6-aza-pteridine haben in letzter Zeit besonders an Interesse gewonnen, nachdem bekannt geworden war, daß den beiden Antibiotika Fervenuin (I)^{3,4)} und Toxoflavin (II)⁵⁾ das eng verwandte 2.4-Dioxo-tetrahydro-7-aza-pteridin zugrunde liegt.



Der Einfachheit halber soll im folgenden für 2.4-Dioxo-tetrahydro-6-aza-pteridin die Bezeichnung 6-Aza-lumazin gebraucht werden, die sich vom Lumazin = 2.4-Dioxo-tetrahydropteridin ableitet.

¹⁾ Zweiter Teil der Dissertat. L. HEINISCH, Univ. Leipzig 1963.

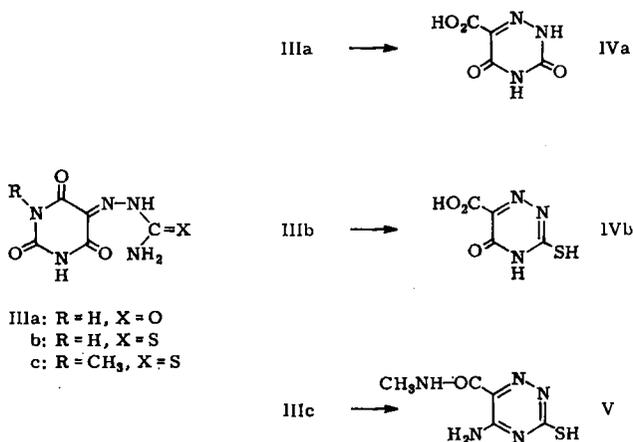
²⁾ Bisher unveröffentlichte Ergebnisse.

³⁾ G. D. DAVES, R. K. ROBINS und C. C. CHENG, *J. org. Chemistry* **26**, 5256 [1961].

⁴⁾ W. PFLEIDERER und K. H. SCHÜNDEHÜTTE, *Liebigs Ann. Chem.* **615**, 42 [1958].

⁵⁾ G. D. DAVES, R. K. ROBINS und C. C. CHENG, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 3904 [1961]; **84**, 1724 [1962].

Zur Darstellung der 6-Aza-lumazine gingen wir zunächst von dem bekannten Syntheseprinzip für *as*-Triazine, der alkalischen Cyclisierung von 1,2-Diketon- bzw. α -Ketosäure-thiosemicarbazonen⁶⁾ aus, indem wir Alloxan-semi- bzw. -thiosemicarbazone durch Einwirkung von Natronlauge zu cyclisieren versuchten. Die Umsetzungen führten jedoch nicht zu den gewünschten bicyclischen Verbindungen, vielmehr erfolgte nach primärer Aufspaltung des Alloxanringes sekundär Cyclisierung des Semicarbazidrestes zu monocyclischen *as*-Triazinen. Im einzelnen entstanden aus Alloxan-semi- (IIIa) bzw. -thiosemicarbazon (IIIb) mit Natronlauge die 3,5-Dioxo-tetrahydro-*as*-triazin-carbonsäure-(6) (IVa)⁷⁾ bzw. 3-Mercapto-5-oxo-dihydro-*as*-triazin-carbonsäure-(6) (IVb) und aus Methylalloxan-thiosemicarbazon (IIIc) das 5-Amino-3-mercapto-*as*-triazin-carbonsäure-(6)-methylamid (V).



6-Aza-lumazine kommen auch als Zwischenstufen dieser Reaktionen nicht in Betracht, wie schon aus der relativ größeren Alkalistabilität z. B. des 7-Äthylmercapto-3-methyl-6-aza-lumazins (VIIb) im Vergleich zu Methylalloxan-thiosemicarbazon (IIIc) geschlossen werden kann. Außerdem sind die durch Alkalibehandlung aus IIIc bzw. VIIb erhaltenen monocyclischen *as*-Triazine (V bzw. XVI) in 5- und 6-Stellung verschieden substituiert.

Analoge Ergebnisse erhielten wir bei Versuchen in der Pyrrolo[2,3-*e*]as-triazin-Reihe, wobei aus Pyrrolin-dion-(2,3)-thiosemicarbazonen durch Einwirkung von Natronlauge monocyclische *as*-Triazine entstanden²⁾.

Die Bildung des 6-Aza-lumazin-Systems gelang uns erst bei Kondensationsversuchen in Eisessig, in welchem der Alloxanring genügend stabil ist. Als Semicarbazidkomponente setzten wir das in heißem Eisessig lösliche *S*-Äthyl-isothiosemicarbazidhydrobromid ein. Dieses bildet mit Alloxan in siedendem Eisessig zunächst eine aus

⁶⁾ E. H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds, Bd. IVc, S. 1561 ff., Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York, Princeton 1960.

⁷⁾ Alle OH-substituierten monocyclischen *as*-Triazine wurden in der Lactamform angegeben in Analogie zur Struktur des 6-Aza-uracils (J. JONAS und J. GUT, Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 2155 [1961]).

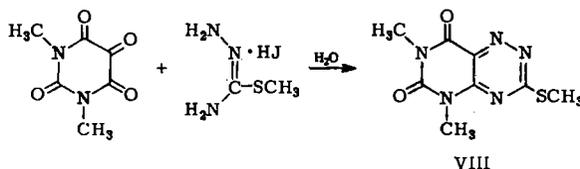
VI spaltet beim Kochen in wäßriger Lösung oder in Pyridin zwei Moll. Wasser ab und geht unter Ausbildung des *as*-Triazin-Ringes in 7-Äthylmercapto-6-aza-lumazin (VIIa) über.

Die tatsächliche Bildung der 6-Aza-lumazin-Derivate VII (formal käme auch, unter umgekehrter Verknüpfung der beiden Ausgangsstoffe, die Bildung des 7-Aza-lumazin-Systems in Betracht) konnten wir durch alkalischen Abbau von VIIa beweisen. Längeres Kochen mit Natronlauge führte VIIa in eine Substanz (IVa) über, welche nach Analyse, Schmp. und Misch-Schmp. mit authentischer 3.5-Dioxo-tetrahydro-*as*-triazin-carbonsäure-(6)⁹⁾ übereinstimmte. Gegen ein außerdem noch mögliches Gemisch von 6-Aza- und 7-Aza-lumazin-Derivat spricht neben dem scharfen Schmelzpunkt die Tatsache, daß die Substanz im Papierchromatogramm einheitlich wanderte.

Die beschriebene Kondensationsreaktion in Eisessig gelingt ebenso mit *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid sowie auch mit Methylalloxan und dürfte allgemein auf Monoalkylalloxane auszudehnen sein.

Dagegen gelang die Kondensation unter den gleichen Bedingungen mit Dimethylalloxan trotz intensiver Bemühungen nicht, woraus geschlossen werden kann, daß für ihr Gelingen eine freie α -Keto-lactamgruppierung der Form $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—CO—CO—NH—}$ Voraussetzung ist. Hieraus folgt auch, daß bei der Reaktion zwischen Monomethylalloxan und *S*-Äthyl-isothiosemicarbazid-hydrobromid das 7-Äthylmercapto-3-methyl-6-aza-lumazin (VII b) entsteht, während anderenfalls auch das 1-Methyl-Derivat gebildet werden sollte. Da das erhaltene Produkt papierchromatographisch einheitlich war und außerdem einen scharfen Schmelzpunkt zeigte, muß die ausschließliche Bildung eines 3-Methylderivates (VII b) als sicher angenommen werden.

Grundsätzlich anders als die Kondensation in Eisessig verläuft die Reaktion zwischen Alloxanen und *S*-Alkyl-isothiosemicarbazid-hydrohalogenid in wäßriger Lösung. Beim Kochen von unsubstituiertem Alloxan mit *S*-Äthyl-isothiosemicarbazid-hydrobromid in Wasser bildet sich kein 6-Aza-lumazin, sondern eine stickstoffärmere Verbindung noch unbekannter Struktur. Dagegen entsteht aus Dimethylalloxan und *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid durch kurzzeitiges Kochen in Wasser in direkter Kondensation das 7-Methylmercapto-1.3-dimethyl-6-aza-lumazin (VIII).



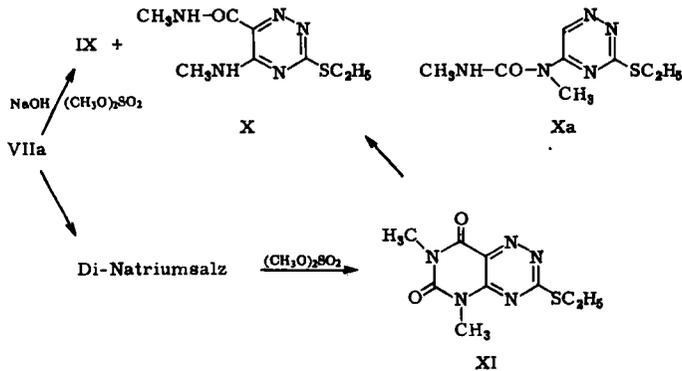
Durch Umsetzung von VIIa mit Dimethylsulfat in $2n$ NaOH erhält man zwei Verbindungen, das in Salzsäure lösliche und deshalb leicht abzutrennende 5-Methylamino-3-äthylmercapto-*as*-triazin-carbonsäure-(6)-methylamid (X) sowie ein noch nicht genau identifiziertes Monomethylderivat von VIIa (wahrscheinlich eine Methoxyverbindung (IX)). Die Entstehung von X hat man sich so vorzustellen, daß das

⁹⁾ E. B. BARLOW und A. T. WELCH, J. Amer. chem. Soc. 78, 1258 [1956].

wohl zuerst gebildete 7-Äthylmercapto-1.3-dimethyl-6-aza-lumazin (XI) im alkalischen Milieu schon in kurzer Zeit unter Austritt von CO_2 am Pyrimidinring hydrolytisch aufgespalten wird¹⁰).

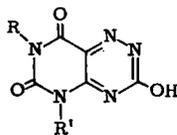
Eine Aufspaltung in 4-Stellung unter Bildung eines *as*-Triazinyl-harnstoffs (Xa) kommt nicht in Betracht, da eine Carbonsäuregruppe am *as*-Triazinring in 6-Stellung (wie bei IVa und b) gegen Alkali stabil ist.

7-Äthylmercapto-1.3-dimethyl-6-aza-lumazin (XI) konnte erst durch Umsetzung des Di-Natriumsalzes von VIIa mit Dimethylsulfat gewonnen werden. Es ist nur in konz. Salzsäure, nicht aber in verdünnter löslich und kann deshalb von eventuell mit entstandenem Spaltprodukt X getrennt werden. XI wandelt sich mit Natronlauge erwartungsgemäß sehr leicht in X um.



Durch eine analoge Methylierung des Di-Natriumsalzes von VIIc wurde 7-Methylmercapto-1.3-dimethyl-6-aza-lumazin dargestellt. Da diese Verbindung mit der durch direkte Kondensation aus Dimethylalloxan und *S*-Methyl-isothiosemicarbazidhydrojodid erhaltenen (VIII) identisch ist, ist bewiesen, daß die beiden Methylgruppen bei dieser Verbindung und somit auch bei XI tatsächlich am Stickstoff (in 1- und 3-Stellung) lokalisiert sind, daß es sich also nicht um isomere 2.4-Dimethoxy-Verbindungen handeln kann. Andererseits spricht dieser Befund auch für die Richtigkeit der Dilactamstruktur im Falle der Ausgangsverbindungen VIIa und c.

Die 7-Alkylmercapto-Gruppe am 6-Aza-lumazin ist verschiedenen nucleophilen Substitutionen zugänglich. Durch Kochen mit $2n$ HCl wurden das 7-Hydroxy-(XIIa), 7-Hydroxy-3-methyl- (XIIb) und das 7-Hydroxy-1.3-dimethyl-6-aza-lumazin (XIIc) dargestellt. Die Verbindung XIIa ist besonders wegen ihrer Verwandtschaft zur Harnsäure interessant und stimmt mit dieser in einer Reihe von Eigenschaften (Unschmelzbarkeit, pK -Wert, R_F -Wert, Löslichkeit in Wasser) weitgehend überein.

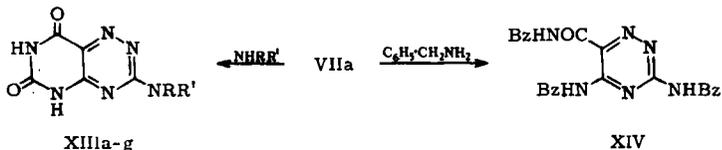


- XIIa: R, R' = H
 b: R = CH_3 , R' = H
 c: R, R' = CH_3

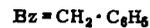
¹⁰) Eine ähnliche Aufspaltung beobachteten H. BREDERECK und W. PFLEIDERER (Chem. Ber. 87, 1119 [1954]) bei der Methylierung von Alloxazin.

Die Lactimstruktur in 7-Stellung wird in Anlehnung an die Struktur des isosteren 7-Hydroxy-lumazins¹¹⁾ angegeben, obwohl eine genaue Strukturfestlegung wahrscheinlich erst durch Vergleich der UV-Spektren mit den entsprechenden $-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_3$ -Verbindungen und den noch unbekanntenen $-\text{O}-\text{CH}_3$ -Verbindungen erfolgen kann. Der beschriebene alkalische Abbau von VIIa verläuft ebenfalls über die Stufe des 7-Hydroxy-6-aza-lumazins. Bei kurzzeitigem Kochen von VIIa mit Natronlauge erhielten wir ein Produkt, welches papierchromatographisch mit XIIIa identisch war.

Weitere Substitutionen an der 7-Alkylmercapto-Gruppe gelangen uns mit verschiedenen Aminen, wodurch eine Anzahl von 7-Amino-6-aza-lumazinen (XIII) dargestellt wurde. Die niederen Glieder dieser Substanzgruppe (7-Amino- (XIIIa) und 7-Methylamino-6-aza-lumazin (XIIIb)) wurden durch Kochen von VIIa mit wäßriger Ammoniak- bzw. Methylaminlösung erhalten, XIII b auch durch Einleiten von Methylamin in eine siedende Pyridinlösung von VIIa. Die höheren Glieder, d. h. 7-n-Propylamino- (XIIIc), 7-n-Butylamino- (XIII d), 7-Anilino- (XIIIe), 7-Piperidino- (XIII f) und 7-Benzylamino- (XIII g) erhielten wir durch Umsetzung von VIIa mit den entsprechenden Aminen in siedender Pyridinlösung. Nur in einem Fall, beim Kochen von VIIa mit überschüssigem Benzylamin ohne Lösungsmittel, trat Amino-



- | | |
|--|---|
| a: R, R' = H | e: R = H, R' = C ₆ H ₅ |
| b: R = H, R' = CH ₃ | f: R, R' = -(CH ₂) ₃ - |
| c: R = H, R' = n-C ₃ H ₇ | g: R = H, R' = CH ₂ ·C ₆ H ₅ |
| d: R = H, R' = n-C ₄ H ₉ | |



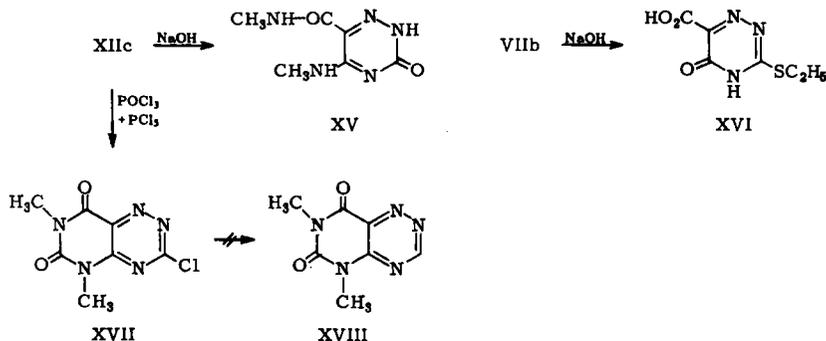
lyse des Pyrimidinringes ein unter Bildung von 3,5-Bis-benzylamino-*as*-triazin-carbonsäure-(6)-benzylamid (XIV). Die 7-Amino-6-aza-lumazine (XIII) sind sowohl in Säuren als auch in Alkalilauge löslich.

Hervorzuheben ist ferner das unterschiedliche Verhalten der 6-Aza-lumazine und ihrer 3-Methyl- bzw. 1,3-Dimethyl-Derivate gegenüber Alkalien. Aus VIIa bildet sich erst nach längerem Kochen — wie erwähnt über das 7-Hydroxy-6-aza-lumazin (XIIa) — die 3,5-Dioxo-tetrahydro-*as*-triazin-carbonsäure-(6) (IVa). Aus VIIb entsteht etwas rascher unter Beibehaltung der Äthylmercapto-Gruppe die Verbindung XVI, während XI und XIIIc bereits in ganz kurzer Zeit in die Verbindungen X bzw. XV übergehen. Es ist also im Grad der Alkalistabilität eine deutliche Abstufung in folgender Reihenfolge festzustellen: 1,3-unsubstit. 6-Aza-lumazin > 3-Methylderivat > 1,3-Dimethylderivat.

Durch eine Verallgemeinerung der beschriebenen Alkaliumwandlungen der Alloxansemi- bzw. -thiosemicarbazone und der 6-Aza-lumazine ergeben sich Synthesemöglichkeiten für verschiedenartig substituierte monocyclische *as*-Triazine.

¹¹⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2588 [1957].

Eine Synthese des 1,3-Dimethyl-6-aza-lumazins (XVIII), also eines Isomeren von Ferrenulin (I), gelang nicht. Das aus XIIc mit $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ dargestellte 7-Chlor-1,3-dimethyl-6-aza-lumazin (XVII) ließ sich mit H_2 und Pd/Aktivkohle-Katalysator nicht zu der gewünschten Verbindung hydrieren. Auch der Versuch einer Entschwefelung von 7-Methylmercapto-1,3-dimethyl-6-aza-lumazin (VIII) mit Raney-Nickel war erfolglos.



Für die Ausführung der Analysen und die Aufnahme der UV-Spektren danken wir der Abteilung Organische Analyse (Leitung Dr. W. HERB) des Instituts für Mikrobiologie, Jena.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztischmikroskop „Boetius“ (korr. Werte) bestimmt.

Die R_F -Werte wurden auf Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043 b nach der aufsteigenden Methode ermittelt. Als Fließmittelsystem diente in allen Fällen n-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 1 : 1). Die Flecke waren im UV-Licht meist gut erkennbar.

Die pK-Werte wurden folgendermaßen bestimmt: Etwa 10 mg Substanz werden in etwa 80 ccm dest. Wasser gelöst, zur Entfernung des CO_2 30 Min. lang Stickstoff durchgeleitet und dann gegen 0.01 n NaOH mit einem pH-Meßgerät (Kalomel- und Glaselektrode) potentiometrisch titriert. Der NaOH-Verbrauch wird graphisch gegen die pH-Werte aufgetragen, wobei der dem halben NaOH-Verbrauch entsprechende pH-Wert gleich dem pK-Wert ist¹²⁾.

Alloxan-5-semicarbazon (IIIa): 8.0 g (0.05 Mol) *Alloxan-monohydrat* und 5.5 g (0.05 Mol) *Semicarbazid-hydrochlorid* in 80 ccm Wasser werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht (vgl. l. c.¹³⁾). Ausb. 8.5 g (85% d. Th.) blaßgelbe Kristalle (Pyridin/Wasser (3:1)), Schmp. $> 350^\circ$.



3,5-Dioxo-tetrahydro-as-triazin-carbonsäure-(6) (IVa): Aus IIIa durch 5stdg. Kochen mit 2 n NaOH. Schmp. $245 - 246^\circ$ (Zers.) (Lit.⁹⁾: Schmp. 241° , (Zers.). Misch-Schmp. ohne Depression.

Alloxan-5-thiosemicarbazon (IIIb): Darstellung nach Lit.¹⁴⁾; Ausb. 93% d. Th. Gelbe Kristalle (aus Pyridin/Wasser (1:1)), die beim Trocknen orangerot werden. Schmp. $> 350^\circ$. R_F 0.47.



¹²⁾ Methoden der organ. Chemie (HOUBEN-WEYL), 4. Aufl., Bd. 3/2, S. 166, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

¹³⁾ O. BROMBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 132 [1897].

¹⁴⁾ H. BEYER, CHR. BISCHOFF und G. WOLTER, Chem. Ber. **89**, 1095 [1956].

3-Methyl-alloxan-5-thiosemicarbazon (IIIc): 8.7 g *Monomethylalloxan-monohydrat* und 4.5 g *Thiosemicarbazid* werden in 80 ccm 2*n* HCl 30 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Ausb. 6 g (52% d. Th.). Gelbe Kristalle (Pyridin/Wasser) vom Schmp. 260–263° (Zers.).

$C_6H_7N_5O_3S$ (229.2) Ber. C 31.43 H 3.08 N 30.55 S 13.99
Gef. C 31.42 H 3.20 N 30.18 S 14.06

Dimethylalloxan-5-thiosemicarbazon: Darstellung wie IIIc. Ausb. 75% d. Th. Orangegelbe Kristalle (aus Pyridin/Wasser) vom Schmp. 254–255° (Zers.).

$C_7H_9N_5O_3S$ (243.3) Ber. N 28.79 S 13.18 Gef. N 28.65 S 13.66

3-Mercapto-5-oxo-dihydro-as-triazin-carbonsäure-(6) (IVb): 3.0 g IIIb werden in 30 ccm 2*n* NaOH bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Das zunächst gebildete Natriumsalz von IIIb löst sich während dieser Zeit wieder auf. Durch Ansäuern mit 2*n* HCl erhält man gelbe Kristalle. Ausb. 1.2 g (50% d. Th.). Schmp. 244–245° (Eisessig; Zers.). (Lit.⁹⁾: Schmp. 247°). Misch-Schmp. ohne Depression.

$C_4H_3N_3O_3S$ (173.2) Ber. N 23.79 S 18.52 Gef. N 24.27 S 18.96

5-Amino-3-mercapto-as-triazin-carbonsäure-(6)-methylamid (V): Aus 2 g IIIc und 10 ccm 2*n* NaOH analog zu vorstehender Verbindung. Ausb. 1 g (56% d. Th.). Gelbe Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 208–210°.

$C_5H_7N_5OS \cdot H_2O$ (203.2) Ber. C 29.54 H 4.46 N 34.46 S 15.78
Gef. C 29.75 H 4.24 N 34.38 S 16.07

S-Äthyl-isothiosemicarbazid-hydrobromid: Die Darstellung erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift für *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid¹⁵⁾. Ausb. 68% d. Th. Farblose Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 118–120°.

7-Äthylmercapto-6-aza-lumazin (VIIa): 32 g (0.2 Mol) *Alloxan-monohydrat* und 40 g (0.2 Mol) *S-Äthyl-isothiosemicarbazid-hydrobromid* werden in 700 ccm Eisessig unter Rühren 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Zunächst löst sich alles auf, aber schon bald fallen die gelben Kristalle der *Additionsverbindung VI* aus, die sich auf übliche Weise nicht umkristallisieren lassen, aber trotzdem bereits fast analysenrein sind. Schmp. > 300° (Subst. wird vorher schwarz).

UV-Spektrum (in Wasser): λ_{\max} : 231 m μ , $\epsilon = 22900$; 269 m μ , $\epsilon = 12800$; 380 m μ , $\epsilon = 17200$.

$C_7H_{11}N_5O_4S \cdot HBr$ (342.2) Ber. Br 23.35 N 20.47 S 9.37 Gef. Br 23.00 N 20.70 S 9.74

Zur Umwandlung in VIIa wird VI 30 Min. in 200 ccm Pyridin unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 200 ccm Wasser erhält man gelbe Kristalle. Ausb. 36 g (81% d. Th.). Schmp. 296–297° (Eisessig). R_F 0.69.

UV-Spektrum (in Wasser): λ_{\max} : 232 m μ , $\epsilon = 17300$; 266 m μ , $\epsilon = 15800$; 346 m μ , $\epsilon = 9800$.

$C_7H_7N_5O_2S$ (225.2) Ber. C 37.33 H 3.13 N 31.10 S 14.24
Gef. C 37.27 H 3.12 N 30.70 S 14.54

7-Methylmercapto-6-aza-lumazin (VIIc): Darstellung analog zu VIIa aus *Alloxan* und *S-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid*¹⁵⁾. Beim Kochen der beiden Ausgangssubstanzen in Eisessig treten Joddämpfe auf, vermutlich infolge teilweiser Reduktion des Alloxans durch die vorhandene Jodwasserstoffsäure. Ausb. 71% d. Th., blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 340–342° (Eisessig; Zers.).

$C_6H_5N_5O_2S$ (211.2) Ber. C 34.12 H 2.39 N 33.16 S 15.18
Gef. C 34.04 H 2.73 N 33.14 S 15.15

¹⁵⁾ Methoden der organ. Chemie (HOUBEN-WEYL), Bd. 9, S. 912, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

7-Äthylmercapto-3-methyl-6-aza-lumazin (VIIb): Darstellung analog zu VIIa aus *Mono-methylalloxan-monohydrat* und *S-Äthyl-isothiosemicarbazid-hydrobromid* in Eisessig. Durch Kochen der erhaltenen Additionsverbindung (Schmp. 220°) in wenig Pyridin und anschließendes Verdünnen der Lösung mit Wasser erhält man gelbe Nadeln (Pyridin/Wasser (1:3)). Ausb. 48% d. Th., Schmp. 247–248°. R_F 0.86.

UV-Spektrum (in Wasser): λ_{\max} : 344 m μ , ϵ = 9800; 261 m μ , ϵ = 16000; 234 m μ , ϵ = 18200.

$C_8H_9N_5O_2S$ (239.3) Ber. C 40.16 H 3.79 N 29.27 S 13.37
Gef. C 40.30 H 3.62 N 29.24 S 13.64

Alkalisplaltung von 7-Äthylmercapto-6-aza-lumazin (VIIa)

a) 7-Hydroxy-6-aza-lumazin (XIIa): 1 g VIIa wird in 10 ccm 2n NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht, dann sogleich abgekühlt und mit 2n HCl angesäuert. Farblose Kristalle (aus Wasser), die nicht unterhalb von 360° schmelzen. Im Papierchromatogramm ist deutlich der XIIa zuzuordnende Fleck zu erkennen (R_F 0.08, gelbe UV-Fluoreszenz). Die Analysenwerte deuten auf partielle Hydrolyse.

$C_5H_3N_5O_3$ (181.1) Ber. C 33.16 H 1.67 Gef. C 32.11 H 2.25

b) 3,5-Dioxo-tetrahydro-as-triazin-carbonsäure-(6) (IVA): 3 g VIIa werden in 12 ccm 2n NaOH 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das zunächst gebildete Natriumsalz wird in heißer verd. Salzsäure gelöst. Nach Abkühlen erhält man 1 g (46% d. Th.) farblose Kristalle (Wasser) vom Schmp. 244–245° (Zers.) (Lit.⁹): Schmp. 241°, Misch-Schmp. ohne Depression.

$C_4H_3N_3O_4$ (157.1) Ber. C 30.58 H 1.93 N 26.75 Gef. C 30.57 H 2.26 N 26.65

IVa läßt sich auch aus Mesoxalsäure-äthylester und *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid durch Kochen in wäßriger Lösung darstellen.

Methylierung von 7-Äthylmercapto-6-aza-lumazin (VIIa) in Natronlauge

a) *Monomethylderivat von VIIa (IX)*: Zu einer Lösung von 4.5 g (0.02 Mol) VIIa in 60 ccm verd. Kalilauge werden unter Rühren (Temperatur nicht über +10°) 7 ccm *Dimethylsulfat* zugetropft. Nach weiteren 30 Min. wird die nicht mehr alkalische Lösung noch mit 2n HCl angesäuert. Ausb. 1.5 g (31% d. Th.). Das nach Abtrennung der schwach gelblichen Kristalle erhaltene Filtrat wird unter b) weiter verarbeitet. Schmp. 215° (aus Wasser). Misch-Schmp. mit VIII, dessen Bruttoformel und Schmp. mit IX übereinstimmt, zeigt Depression.

$C_8H_9N_5O_2S$ (239.3) Ber. C 40.16 H 3.79 N 29.27 Gef. C 40.27 H 3.51 N 29.56

b) 5-Methylamino-3-äthylmercapto-as-triazin-carbonsäure-(6)-methylamid (X): Das Filtrat aus der Darstellung von IX wird durch Zusatz von 2n NaOH alkalisch gemacht. Ausb. 2 g (44% d. Th.). Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 135°.

$C_8H_{13}N_5OS$ (227.3) Ber. C 42.27 H 5.76 N 30.83 S 14.11
Gef. C 42.17 H 5.89 N 30.68 S 14.23

7-Äthylmercapto-1,3-dimethyl-6-aza-lumazin (XI): 5 g (0.02 Mol) VIIa werden durch Auflösen in wenig 2n NaOH und anschließendes Ausfällen mit Äthanol in das Di-Natriumsalz übergeführt. Zu diesem tropft man unter Rühren und Kühlung gleichzeitig 80 ccm Wasser und 10 ccm *Dimethylsulfat*. Dann wird noch 30 Min. lang gerührt (bis die Reaktionsmischung schwach sauer reagiert), die entstandene halbkristalline Masse abgetrennt und mit Äthanol versetzt. Die ausgeschiedenen blauviolettten Kristalle reinigt man durch Ausfällen aus der konzentriert salzsäuren Lösung mit Wasser und anschließende Umkristallisation aus Äthanol (Aktivkohle). Ausb. 2 g (54% d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 146–147°.

UV-Spektrum (in Wasser): λ_{\max} : 344 m μ , $\epsilon = 10600$; 270 m μ , $\epsilon = 14000$; 236 m μ , $\epsilon = 22500$.

$C_9H_{11}N_5O_2S$ (253.3) Ber. C 42.68 H 4.38 N 27.65 S 12.66
Gef. C 42.81 H 4.48 N 27.80 S 12.79

XI wandelt sich in Natronlauge innerhalb kurzer Zeit in X (Schmp. und Misch-Schmp. 135°) um.

7-Methylmercapto-1.3-dimethyl-6-aza-lumazin (VIII)

a) Analog zu XI aus *7-Methylmercapto-6-aza-lumazin* (VIIc) und *Dimethylsulfat*. Ausb. 1.5 g (53% d. Th.). Hellgelbe Kristalle (aus Äthylenglykolmonomethyläther) vom Schmp. 215°.

$C_8H_9N_5O_2S$ (239.3) Ber. C 40.16 H 3.79 N 29.27 S 13.37
Gef. C 40.00 H 3.90 N 29.30 S 13.61

b) 3.0 g *1.3-Dimethyl-alloxan* und 4.2 g *S-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid* werden in 15 ccm Wasser 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Ausb. 1.5 g (35% d. Th.). Schmp. 214 bis 215°. Misch-Schmp. mit unter a) erhaltener Substanz ohne Depression.

Ber. S 13.37 Gef. S 13.55

7-Hydroxy-6-aza-lumazin (XIIa): 11.3 g (0.05 Mol) *VIIa* werden in 100 ccm 2*n* HCl 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Unter starker Mercaptanentwicklung (Abzug!) löst sich zunächst die Substanz auf, doch schon bald fallen die ersten Kristalle von *XIIa* aus. Ausb. 5.5 g (61% d. Th.). Farblose Kristalle (aus Wasser). Schmp. >360°. R_F 0.08 (gelbe UV-Fluoreszenz). p*K*-Wert: 5.68.

UV-Spektrum (in Wasser): λ_{\max} 306 m μ , $\epsilon = 5600$.

$C_5H_3N_5O_3$ (181.1) Ber. C 33.16 H 1.67 N 38.67 Gef. C 33.20 H 1.65 N 38.45

7-Hydroxy-3-methyl-6-aza-lumazin (XIIb): 5 g (0.02 Mol) *VIIb* werden in 60 ccm 2*n* HCl 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ausb. 3 g (67% d. Th.). Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 315—317° (Zers.). p*K*-Wert: 5.60.

$C_6H_5N_5O_3 \cdot H_2O$ (213.2) Ber. N 32.86 Gef. N 32.64

7-Hydroxy-1.3-dimethyl-6-aza-lumazin (XIIc): 4.5 g *XI* werden in 40 ccm 2*n* HCl 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ausb. 2.5 g (67% d. Th.). Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 284—285° (Zers.). p*K*-Wert: 5.88.

$C_7H_7N_5O_3$ (209.2) Ber. C 40.19 H 3.37 N 33.48 Gef. C 40.34 H 3.26 N 33.45

7-Amino-6-aza-lumazin (XIIIa): 11.3 g *VIIa* werden in 120 ccm konz. *Ammoniak* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird mit Essigsäure schwach angesäuert. Ausb. 5 g (56% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. >360° (aus Wasser).

$C_5H_4N_6O_2 \cdot H_2O$ (198.2) Ber. C 30.31 H 3.05 N 42.42 H₂O 9.10
Gef. C 30.59 H 3.05 N 42.85 H₂O 9.58

7-Methylamino-6-aza-lumazin (XIIIb): In eine Lösung von 11.5 g (0.05 Mol) *VIIa* in 140 ccm Pyridin wird unter Rühren und Kochen unter Rückfluß 5 Stdn. lang ein mäßiger Strom *Methylamin* eingeleitet. Der zu Beginn aufgetretene Niederschlag (wahrscheinlich Salzbildung) löst sich wieder auf. Nach dem Abkühlen wird mit etwas Wasser verdünnt. Ausb. 8 g (83% d. Th.). Farblose Kristalle (aus Wasser). Schmp. >350°.

$C_6H_5N_6O_2$ (193.2) Ber. C 37.13 H 2.61 Gef. C 37.21 H 2.89

XIIIb konnte auch wie XIIIa aus *VIIa* mit wäßriger Methylaminlösung dargestellt werden.

7-n-Propylamino-6-aza-lumazin (XIIIc): 11.5 g (0.05 Mol) *VIIa* und 5.0 g *n-Propylamin* werden in 120 ccm Pyridin unter Rühren 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der zunächst

gebildete Kristallbrei geht allmählich unter starker Mercaptanentwicklung in Lösung. Anschließend wird noch mit 100 ccm Wasser verdünnt. Ausb. 8 g (75% d. Th.). Farblose Kristalle (aus viel Wasser). Schmp. 311—313°.

$C_8H_{10}N_6O_2$ (222.2) Ber. C 43.24 H 4.54 N 37.82 Gef. C 43.22 H 4.76 N 37.79

Auf analoge Weise wurden aus VIIa und den entsprechenden Aminen erhalten:

7-n-Butylamino-6-aza-lumazin (XIII d): Ausb. 56% d. Th. Farblose Kristalle (aus Eisessig) vom Schmp. 290—292°.

$C_9H_{12}N_6O_2$ (236.2) Ber. C 45.76 H 5.12 N 35.58 Gef. C 45.78 H 5.28 N 35.17

7-Anilino-6-aza-lumazin (XIII e): Ausb. 60% d. Th., gelbe Kristalle (aus Pyridin), Schmp. 357—359°. Die Substanz kristallisiert mit 1 Mol. Pyridin.

$C_{11}H_8N_6O_2 \cdot C_5H_5N$ (335.3) Ber. C 57.31 H 3.91 N 29.24 Gef. C 57.09 H 3.80 N 29.45

Beim Umkristallisieren aus Eisessig erhält man das *Acetat von XIII e*, Schmp. > 350°.

$C_{11}H_8N_6O_2 \cdot C_2H_4O_2$ (316.3) Ber. C 49.37 H 3.82 N 26.57 Gef. C 49.27 H 3.84 N 26.74

7-Piperidino-6-aza-lumazin (XIII f): Ausb. 75% d. Th. Gelbe Kristalle (aus viel Wasser). Schmp. 314—315°.

$C_{10}H_{12}N_6O_2 \cdot H_2O$ (266.3) Ber. N 31.57 Gef. N 31.72

7-Benzylamino-6-aza-lumazin (XIII g): Ausb. 74% d. Th. Blaßgelbe Kristalle (Eisessig). Schmp. 317—319°.

$C_{12}H_{10}N_6O_2$ (270.3) Ber. C 53.34 H 3.73 Gef. C 52.99 H 3.76

3,5-Bis-benzylamino-as-triazin-carbonsäure-(6)-benzylamid (XIV): 5.8 g (0.025 Mol) VIIa werden in 30 ccm *Benzylamin* 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der erst gebildete Niederschlag löst sich allmählich auf. Nach dem Abkühlen wird die erhaltene Lösung in 150 ccm Wasser eingegossen. Ausb. 8 g (74% d. Th.). Blaßgelbe Kristalle (aus Isopropylalkohol). Schmp. 164—165°.

$C_{25}H_{24}N_6O$ (424.5) Ber. C 70.73 H 5.70 N 19.80 Gef. C 70.30 H 5.56 N 19.40

3-Äthylmercapto-5-oxo-dihydro-as-triazin-carbonsäure-(6) (XVI): 1 g VIIb wird in 10 ccm 2*n* NaOH 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Während dieser Zeit geht das anfangs ausgefallene Natriumsalz wieder in Lösung. Durch Ansäuern mit 2*n* HCl werden farblose Kristalle erhalten, die aus Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 152°. Beim Ansäuern trat Mercaptangeruch auf, es dürfte also zu einem geringen Teil auch die Mercaptogruppe abhydrolysiert worden sein.

$C_6H_7N_3O_3S$ (201.2) Ber. C 35.81 H 3.51 N 20.89 S 15.94

Gef. C 36.08 H 3.25 N 21.34 S 15.15

5-Methylamino-3-oxo-dihydro-as-triazin-carbonsäure-(6)-methylamid (XV): 2.0 g XIIc werden in 15 ccm 2*n* NaOH über Nacht bei Raumtemperatur belassen, dann wird mit 2*n* HCl angesäuert. Ausb. 1.5 g (75% d. Th.). Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 263—265° (Zers.).

$C_6H_9N_5O_2 \cdot H_2O$ (205.2) Ber. N 34.82 Gef. N 34.87

7-Chlor-1,3-dimethyl-6-aza-lumazin (XVII): 1 g XIIc wird mit 4 g *PCl₅* und 10 ccm *POCl₃* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann wird i. Vak. auf dem Dampfbad das überschüssige Phosphorhalogenid abdestilliert und der Rückstand auf etwa 50 g zerkleinertes Eis gegeben. Fast farblose Kristalle (aus Dioxan/Benzin [100—150°]). Schmp. 251—253°.

$C_7H_6ClN_5O_2$ (227.6) Ber. Cl 15.58 N 30.77 Gef. Cl 15.21 N 30.33