

Wolfgang Pfeleiderer, John W. Bunting, Douglas D. Perrin und Gotthard Nübel

Pteridine, XXXIII¹⁾

Synthese und Struktur 8-substituierter Lumazine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart und dem Department of Medical Chemistry der Australian National University Canberra

(Eingegangen am 18. Mai 1966)

■

Verschiedene N-8-substituierte Lumazine werden synthetisch erhalten und durch ihre pK-Werte und UV-Absorptionsspektren charakterisiert. Die Neutralkomplexe und Monokationen zeigen übereinstimmende Strukturen, wogegen im alkalischen pH-Bereich unter normalen Bedingungen wenig übereinstimmende physikalische Daten erhalten werden. Kovalente Hydratation an das konjugierte System in 1.7-Stellung führt zu Gleichgewichtsgemischen verschiedener Molekülformen. Zur Klärung der Verhältnisse werden mit Hilfe einer Schnellbestimmungsmethode die wahren pK-Werte und UV-Spektren der zum Teil instabilen Molekülformen bestimmt. Durch kinetische Messungen am 6.7.8-Trimethyl-lumazin (16) wird gezeigt, daß sich bei 6.7-Dimethyl-8-alkyl-lumazinen an die Wasseraddition noch eine reversible Ringöffnung des Pyrazinringes anschließt.

■

Das Interesse, das den 8-substituierten Lumazin-Derivaten entgegengebracht wird, ist eng mit der biochemischen Bedeutung des 6.7-Dimethyl-8-ribityl-lumazins (17)²⁾ verknüpft, das aus *Eremothecium ashbyi*^{3, 4)} und *Ashbya gossypii*^{5, 6)} isoliert und als Zwischenprodukt bei der Biosynthese des Riboflavins zunächst vermutet⁶⁻⁹⁾ und neuerdings als echter Precursor¹⁰⁾ erkannt wurde. Die Substitution am N-8-Atom des Lumazins hat zur Folge, daß es bei diesen Pteridin-Derivaten zur Ausbildung eines

1) XXXII. Mitteil.: W. Pfeleiderer und E. Bühler, Chem. Ber. **99**, 3022 (1966).

2) T. Masuda, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] **4**, 375 (1956), C. A. **51**, 1145e (1957).

3) T. Masuda, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] **4**, 71-72 (1956), C. A. **51**, 2931d (1957).

4) T. Masuda, T. Kishi und M. Asai, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] **5**, 598 (1957), C. A. **52**, 16358h (1958).

5) G. W. E. Plaut und G. F. Maley, Arch. Biochem. Biophysics **80**, 219 (1959).

6) G. F. Maley und G. W. E. Plaut, J. biol. Chemistry **234**, 641 (1959).

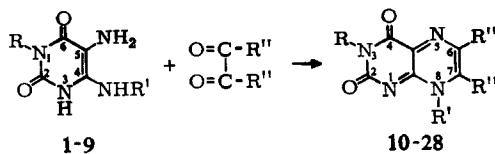
7) T. Masuda, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] **5**, 136 (1957), C. A. **52**, 400 (1958); S. Kuwada, T. Masuda, T. Kishi und M. Asai, J. Vitaminol. [Kyoto] **4**, 217 (1958), C. A. **53**, 3364b (1959); H. Katagiri, K. Imai, I. Takeda und H. Yamada, Vitamins [Tokyo] **12**, 480 (1957); T. Kishi, M. Asai, T. Masuda und S. Kuwada, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] **7**, 515 (1959); M. Asai, T. Masuda und S. Kuwada, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] **9**, 496; 503 (1961), C. A. **56**, 7775i (1962).

8) G. F. Maley und G. W. E. Plaut, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2025 (1959).

9) F. Korte und H. V. Alday, Liebigs Ann. Chem. **628**, 144 (1959).

10) G. W. E. Plaut, J. biol. Chemistry **235**, PC 41 (1960); G. W. E. Plaut, ebenda **238**, 2225 (1963); H. Wacker, R. A. Harvey, C. H. Winstock und G. W. E. Plaut, ebenda **239**, 3493 (1964).

gekreuztkonjugierten π -Elektronensystems kommt, das sich prinzipiell von dem der normalen Pteridine unterscheidet. Die Besonderheiten, die auf diese ungewöhnliche Elektronenverteilung zurückgehen dürften, sind schon frühzeitig^{11,12)} aufgefallen und offenbaren sich in erster Linie in einer starken Abhängigkeit des spektralen Verhaltens dieser Substanzen von den Substituenten sowohl in 6- und 7-Stellung als auch in 8-Stellung. Da uns die in einer früheren Mitteilung¹¹⁾ angegebenen, rein spekulativen Deutungsversuche der Verhältnisse wenig befriedigten, haben wir nun dieses Gebiet durch die Darstellung weiterer *N*-8-substituierter Lumazine stark erweitert und mit genaueren physikalischen Methoden neu bearbeitet.



	R	R'		R	R'	R''
1	H	CH ₃	10	H	CH ₃	H
2	H	C ₂ H ₅	11	H	C ₂ H ₅	H
3	H	CH ₂ CH ₂ OH	12	H	CH ₂ CH ₂ OH	H
4	H	CH ₂ C ₆ H ₅	13	CH ₃	CH ₃	H
5	CH ₃	CH ₃	14	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H
6	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	15	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H
7	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	16	H	CH ₃	CH ₃
8	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	17	H	CH ₂ -[CHOH] ₃ -CH ₂ OH	CH ₃
9	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	18	CH ₃	CH ₃	CH ₃
			19	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
			20	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
			21	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
			22	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
			23	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
			24	H	CH ₃	C ₆ H ₅
			25	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
			26	H	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅
			27	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅
			28	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

Die Synthese der 8-substituierten Lumazin-Derivate nahmen wir in bekannter Weise durch Kondensation der 4-aminosubstituierten 4,5-Diamino-uracile 1–9 mit 1,2-Diketonen vor, wobei sich für die Umsetzungen mit Glyoxal in Methanol/Wasser bzw. mit Benzil in Dimethylformamid die Hydrochloride und mit Diacetyl in Wasser die freien Amine besonders bewährt haben.

¹¹⁾ W. Pfeiderer und G. Nübel, Chem. Ber. **93**, 1406 (1960).

¹²⁾ G. H. Winestock und G. W. E. Plaut, J. org. Chemistry **26**, 4456 (1961).

Tab. 1. Physikalische Konstanten von 8-substituierten Lumazinen

-lumazin	pK-Werte in Wasser (20°) Streuung		UV-Absorptionsspektren					pH-Wert	Mole- kül- art**)			
			λ_{\max} (m μ)		log ϵ_{\max}							
8-Methyl- (10)	-0.10 \pm 0.1 9.89*) 0.04		241	272	344	4.03	3.16	4.02	-2.7	+		
					257	392		4.21	3.97	6.0	0	
			230	280	307	405	4.27	4.10	3.90	3.04	13.0	-
8-Äthyl- (11)	-0.10 0.1 10.15*) 0.03		242	275	344	4.01	3.15	4.01	-2.7	+		
					258	394		4.17	3.94	6.0	0	
			230	266	280	307	4.16	4.00	3.96	3.79	13.0	-
8-[2-Hydroxy- äthyl]- (12)	-0.50 0.1 9.70*) 0.03		242	[272]	347	4.04	[3.28]	4.00	-2.7	+		
					258	398		4.18	3.97	6.0	0	
			231	280	304	400	4.31	4.11	3.92	2.60	13.0	-
3.8-Dimethyl- (13)	0.06 0.08 10.41*) 0.06		241	[285]	343	4.03	[3.26]	4.03	-1.9	+		
					259	394		4.32	3.97	7.0	0	
			230	282	306		4.30	4.13	3.96		13.0	-
3-Methyl-8-[2- hydroxy-äthyl]- (14)	-0.40 0.02 10.35 0.02		240		346	4.28		4.02	-2.7	+		
					261	400		4.29	3.97	7.0	0	
			233	280	306		4.30	4.06	3.94		13.0	-
3-Methyl-8- benzyl- (15)	-0.69 0.04 9.95 0.02		244		345	4.05		4.06	-2.7	+		
					261	400		4.30	3.98	6.0	0	
			235	282	308		4.34	4.13	3.93		13.0	-
6.7.8-Trimethyl- (16)	0.85 0.1 9.90 0.02		244		358	4.04		4.18	-2.7	+		
					256	275	402	4.17	4.05	4.09	7.0	0
			244	[267]	313	364	4.30	[3.87]	4.35	3.78	13.0	-
6.7-Dimethyl- 8-äthyl-	0.90 0.1 10.12*) 0.03		246		358	4.05		4.19	-2.7	+		
					258	277	405	4.17	4.08	4.10	5.8	0
			244	[268]	315	367	4.26	[3.94]	4.30	3.76	13.0	-
6.7-Dimethyl- 8-benzyl-	0.25 0.1 9.04*) 0.03		247		362	4.05		4.14	-2.7	+		
					258	276	408	4.18	4.05	4.09	6.0	0
			242		313	364	4.34		4.39	3.80	13.0	-
6.7-Dimethyl- 8-[2-hydroxy-äthyl]-	0.50 0.05 9.35*) 0.03		246		361	4.08		4.16	-2.7	+		
					258	277	408	4.18	4.02	4.08	5.8	0
			230	280	313	[368]	4.26	4.01	4.13	[3.41]	13.0	-
6.7-Dimethyl- 8-ribityl- (17)	0.56 0.1 8.29*) 0.03		245		361	4.08		4.10	-2.7	+		
					258	275	407	4.13	3.95	4.01	6.0	0
			230	280	313		4.13	4.06	3.91		13.0	-
3.6.7.8-Tetra- methyl- (18)	0.82 0.1 10.34 0.1		247	[285]	359	4.08	[3.06]	4.18	-1.9	+		
					260	[275]	404	4.32	[3.90]	4.08	7.0	0
			240		311	362	4.33		4.37	3.86	13.0	-
3.6.7-Trimethyl- 8-[2-hydroxy-äthyl]- (19)	0.36 0.03 9.93 0.04		248		361	4.12		4.15	-2.7	+		
					262	408		4.32	4.09	7.0	0	
			232	282	311	365	4.27	3.99	4.19	3.61	12.0	-
3.6.7-Trimethyl-8-[3- hydroxy-propyl]- (20)	0.41 0.07 10.12 0.04		248		360	4.04		4.11	-1.9	+		
					262	[276]	408	4.27	[3.91]	4.06	5.0	0
			238		312	365	4.20		4.18	3.63	13.0	-
3.6.7-Trimethyl- 8-benzyl- (21)	0.10 0.03 9.37 0.03		250		363	4.13		4.17	-2.7	+		
					263	[280]	410	4.31	[3.86]	4.07	6.0	0
			241		310	364	4.33		4.37	3.84	13.0	-

Tab. 1 (Fortsetzung)

-lumazin	pK _a -Werte in Wasser (20°)		UV-Absorptionsspektren					pH-Wert	Mole- kül- art**)
	Streuung		λ _{max} (mμ)		log ε _{max}				
6,7-Dimethyl- 3-äthyl-8-benzyl- (22)	0.15	0.03	250	365	4.11		4.17	-2.7	+
	9.50	0.05	264 [280]	412	4.33 [3.90]		4.09	6.0	0
			242	312 365	4.30	4.35 3.80	12.0	-	
8-Methyl-6,7- diisopropyl- (23)	0.72	0.03	244	361	4.02		4.19	-2.7	+
	8.98	0.05	256 275	404	4.19 4.06		4.12	5.0	0
			230 282 322		4.40 4.14 3.93		12.0	-	
8-Methyl-6,7- diphenyl- (24)	0.36	0.1	257 283	398	4.04 4.07		4.05	-2.7	+
	9.69	0.03	266 289	424	4.19 4.27		4.18	7.0	0
			244 281 352 [425]		4.27 4.14 4.05 [3.42]		12.0	-	
3,8-Dimethyl- 6,7-diphenyl- (25)	0.20	0.1	242 273	397	3.80 4.04		3.97	-1.9	+
	10.30	0.09	271 [290]	425	4.23 [4.09]		4.08	7.0	0
			245 [285] 355		4.24 [3.97] 4.01		13.0	-	
8-[2-Hydroxy- äthyl]-6,7-diphenyl- (26)	-0.13	0.04	257 281	398	4.13 4.12		4.06	-2.7	+
	7.89	0.03	268 289	426	4.19 4.23		4.08	4.0	0
			244 [281] 368		4.29 [4.07] 4.16		11.0	-	
3-Methyl-8-[2- hydroxy-äthyl]-6,7- diphenyl- (27)	-0.20	0.06	260 273	399	4.13 4.14		4.03	-2.7	+
	8.50	0.07	272	429	4.34		4.13	6.0	0
			246 [282] 369		4.26 [4.04] 4.15		11.0	-	
3-Methyl-8- benzyl-6,7-diphenyl- (28)	-0.57	0.08	271 376		4.18 3.99			-2.7	+
	10.10	0.1	272 365 430		4.35 3.82 4.02			5.0	0
			247 285 364		4.31 4.18 4.13		12.0	-	
6,7-Dimethyl-8- [2-hydroxy-äthyl]- 7,8-dihydro- (32)	7.25	0.09	277 310		4.16 3.82			5.0	0
			231 282 315		4.32 4.09 3.81			10.0	-
2,4-Dioxo-3-methyl- 6,6a-diisopropyl- 1,2,3,4,8,9-hexahydro- 6aH-oxazolo[2,3- <i>h</i>]- pteridin (38)	7.21	0.1	275 310		4.17 3.80			3.0	0
			232 283 315		4.34 4.05 3.92			10.0	-

Mit Ausnahme der beiden letzten Substanzen sind sämtliche aciden pK_a-Werte dieser Tabelle Gleichgewichts-pK_a-Werte, d. h. sie beschreiben die Gleichgewichte der unterschiedlich zusammengesetzten, strukturbedingten Gemische der Neutramoleküle der wasserfreien und hydratisierten Formen zu ihren entsprechenden Anionen.

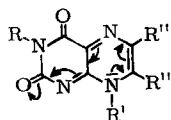
* durch potentiometrische Titration bestimmt.

** + = Kation; 0 = Neutramolekül; - = Monoanion.

[] Schulter.

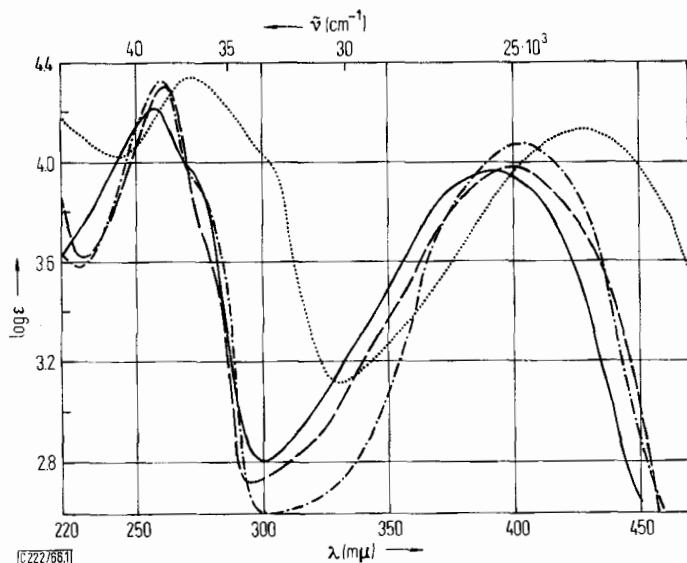
Zur Charakterisierung dieser Substanzen wurden ihre pK_a-Werte spektrophotometrisch bzw. durch potentiometrische Titration bestimmt und die hierauf basierenden UV-Absorptionsspektren der verschiedenen Ionenformen aufgenommen. Erwartungsgemäß liegen die basischen pK_a-Werte sehr niedrig, da die Neutramoleküle durch die im System eingelagerte, konjugierte Säureamidgruppierung eine besonders starke Mesomeriestabilisierung erfahren.

Da dieses System auch den für die UV-Absorption verantwortlichen Chromophor darstellen dürfte, findet man in den jeweiligen Neutramolekülen (Abbild. 1) und Monokationen (Abbild. 2) einen generell ähnlichen Kurvenverlauf, der vom Substi-

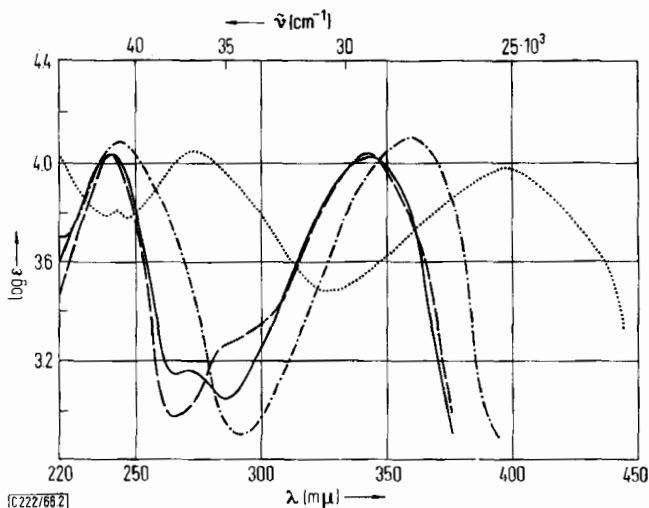


tuenten in Stellung 8 nahezu unbeeinflusst bleibt, beim Übergang von der 6.7-H- zur 6.7-Dimethyl- bzw. 6.7-Diphenyl-Reihe jedoch die erwartete mehr oder weniger starke bathochrome Parallelverschiebung zu erkennen gibt.

Vergleichende Betrachtungen über die aciden pK_a -Werte und die davon abgeleiteten Monoanionen der in Tab. 1 aufgeführten 8-substituierten Lumazine zeigen an



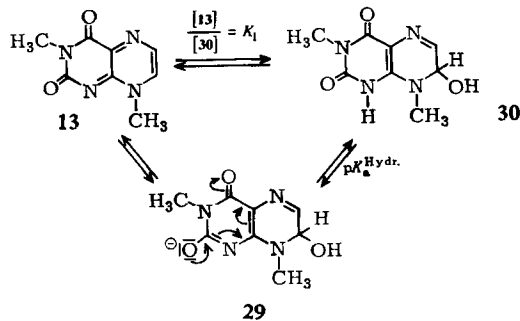
Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle von **10** (pH 6.0) ———, **15** (pH 6.0) — — —, **18** (pH 7.0) — · — · — und **27** (pH 6.0) ·····.



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Monokationen der **10** (pH -2.7) ———, **13** (pH -1.9) — — —, **17** (pH -2.7) — · — · — und **25** (pH -1.9) ·····.

Hand der wenig übereinstimmenden UV-Absorptionsspektren, daß im alkalischen pH-Bereich die Verhältnisse weit komplizierter sein müssen als bisher allgemein angenommen wurde. Vor allem die Tatsache, daß von sämtlichen untersuchten Verbindungen nicht nur diejenigen mit einem beweglichen H-Atom am N-3-Atom sondern auch die vollalkylierten Derivate **13**–**15**, **18**–**22**, **25**, **27** und **28** sogenannte „acide“ Eigenschaften besitzen, ist bemerkenswert und offenbart mit dieser Anionbildung die gesamte diesen Untersuchungen zugrunde liegende Problematik.

Da das 3,8-Dimethyl-lumazin (**13**) kein abdissoziierbares Proton besitzt, halten wir für sehr wahrscheinlich, daß dem Anion, wie früher schon von Hemmerich¹³⁾ erstmals an entsprechenden Beispielen gezeigt worden konnte, die Struktur **29** zukommt.



In Analogie zu den experimentellen Befunden beim Pteridin¹⁴⁾ selbst, dem 2-Oxo-1-methyl-, 2-Oxo-3-methyl-, 2-Oxo-3.6.7-trimethyl-, 2-Oxo-6.7.8-trimethyl-, 6-Oxo-5-methyl- und 4-Oxo-6.7.8-trimethyl-dihydropteridin¹⁵⁾ sowie den Monoanionen des 2- und 6-Hydroxy-pteridins¹⁶⁾ erfolgt somit ein direkter Angriff eines Hydroxyl-Ions bzw. eine reversible Wasseraddition an das konjugierte System, gefolgt von einer sofortigen Ablösung eines Protons. Als bevorzugte Position für den nucleophilen Angriff muß in **13** das C-7-Atom angesehen werden. Bei rascher Neutralisation der alkalischen Lösung von **13** bildet sich aus **29** zunächst intermediär das hydratisierte Neutralkmolekül (**30**), das sich mehr oder weniger schnell unter Verlust eines Moleküls Wasser in **13** zurückverwandelt.

Die UV-Absorptionsspektren, die pK_a -Werte und Gleichgewichte der kurzlebigen Molekülformen sowie die Kinetik der Wasseraddition und -eliminierung bei den 8-substituierten Lumazinen wurden mit Hilfe einer Strömungsapparatur¹⁷⁾ gemessen.

Die komplexen Verhältnisse sind am besten zu verstehen, wenn man zunächst das 3,8-Dimethyl-lumazin (**13**), das kein abdissoziierbares Proton besitzt, betrachtet. Hier ändert sich bei der Anionbildung das UV-Absorptionsspektrum sehr stark, was sich in einer ungewöhnlich großen hypsochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande äußert. Dieser Tatsache wird die Formulierung **29** gerecht, die im

¹³⁾ P. Hemmerich in: Pteridine Chemistry, S. 143, Pergamon Press Ltd., Oxford 1964.

¹⁴⁾ D. D. Perrin, J. chem. Soc. [London] **1962**, 645.

¹⁵⁾ D. J. Brown und S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] **1956**, 3445.

¹⁶⁾ J. W. Bunting und D. D. Perrin, Austral. J. Chem. **19**, 337 (1966).

¹⁷⁾ J. W. Bunting und D. D. Perrin, J. chem. Soc. [London] **1966 B**, 433.

Tab. 2. UV-Absorptionsspektren reiner Molekulararten von 8-substituierten Lumazinen in wäßriger Lösung

-lumazin	UV-Absorptionsspektren λ_{\max} (m μ)				log ϵ_{\max}		pH-Wert	Molekülart*)
8-Methyl- (10)	257	392	4.21	3.97	6.0	0		
	274	303	4.22	3.87	4.0	0·H ₂ O**)		
	262	320 405	4.27	3.62 3.86	12.0	—		
	278	308	4.14	3.96	9.0	—·H ₂ O**)		
	221	266 278 309 404	4.11	4.02 3.97 3.84 3.54	11.3	Gl.—		
3.8-Dimethyl- (13)	233	282 311	4.23	4.05 3.93	14.9	— —		
	259	394	4.32	3.97	7.0	0		
	277	308	4.16	3.75	4.0	0·H ₂ O		
230	282	306	4.30	4.13 3.96	13.0	—·H ₂ O		
	6.7.8-Trimethyl- (16)	257	276 403	4.19	4.07 4.17	5.8	0	
244	308	394	4.38	3.68	3.0	R.0		
	[267]	313 364	4.30	[3.87] 4.35 3.78	13.0	Gl.—		
6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-	258	277 408	4.18	4.02 4.08	5.8	0		
	275	306	4.08	4.15	3.0	0·H ₂ O		
230	280	313 [368]	4.26	4.01 4.13 [3.41]	13.0	Gl.—		
	6.7-Dimethyl-8-ribityl- (17)	258	275 407	4.13	3.95 4.01	6.0	0	
274	306	4.20	3.95	3.0	0·H ₂ O			
	8-Methyl-6.7-diisopropyl- (23)	256	275 404	4.19	4.06 4.12	5.0	0	
277	316	4.25	3.95	3.0	0·H ₂ O			
	263	313 415	4.26	3.51 4.03	13.0	—		
230	282	322	4.40	4.14 3.93	12.0	Gl.—		
	8-Methyl-6.7-diphenyl- (24)	266	289 424	4.19	4.27 4.18	7.0	0	
228	283	345	4.27	4.22 3.98	3.0	0·H ₂ O		
	279	435	4.31	4.35	13.0	—		
3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl- (25)	271	[290] 425	4.23	[4.09] 4.08	7.0	0		
	283	345	4.16	3.92	3.0	0·H ₂ O		
3-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-6.7-diphenyl- (27)	272	430	4.35	4.15	3.0	0		
	236	285 357	4.27	4.20 4.06	3.0	0·H ₂ O		

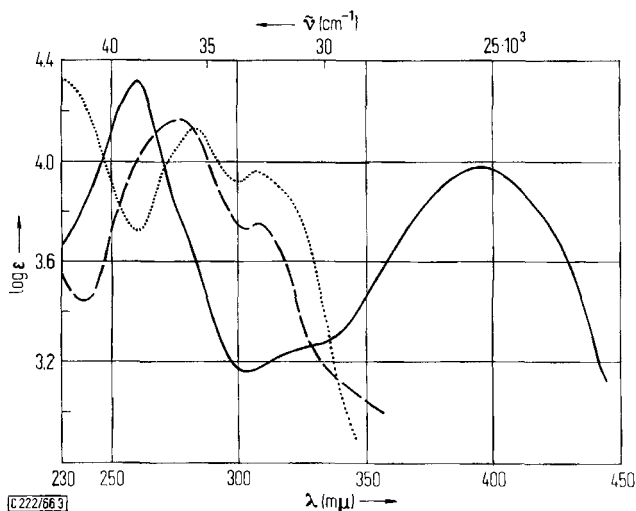
*) 0 = wasserfreies Neutramolekül; 0·H₂O = hydratisiertes Neutramolekül; — = wasserfreies Anion; —·H₂O = hydratisiertes Anion; Gl.— = Gleichgewichts-Anion; — — = wasserfreies Dianion; R.0 = ringgeöffnetes Neutramolekül.

**) Durch Neutralisation einer Lösung des Dianions (pH 13.5) erhalten. Die übrigen hydratisierten Neutramoleküle resultieren aus Lösungen von pH 12.0.

Tab. 3. Säuredissoziationskonstanten 8-substituierter Lumazine in Wasser bei 20°

-lumazin	Gleichgewichts- pK_a -Wert		pK_a -Wert der hydratisierten Molekülform		pK_a -Wert der wasserfreien Molekülform	Gleichgewichts- verhältnisse K_1 bzw. K_2
8-Methyl- (10)	9.82	± 0.04	6.41	± 0.10	10.08 ± 0.10	5700 (K_1)
	12.70	0.06	12.35			1.22 (K_2)
3.8-Dimethyl- (13)	10.41	0.06	6.68	0.10		5360
6.7.8-Trimethyl- (16)	9.90	0.02	5.72	0.10		15 100
	14.11	0.05				
6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-	9.35	0.03	7.00	0.10		223
	> 14.0					
6.7-Dimethyl-8-ribityl- (17)	8.29	0.03	6.47	0.10		65
	> 14.0					
8-Methyl-6.7-diisopropyl- (23)	8.98	0.05	7.04	0.02	10.85 0.10	86 (K_1)
	> 14.0					0.014 (K_2)
8-Methyl-6.7-diphenyl- (24)	9.69	0.03	6.48	0.05	10.36 0.06	2040 (K_1)
	12.86	0.05	12.19			0.27 (K_2)
3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl- (25)	10.30	0.09	6.88	0.03		2640
3-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-6.7-diphenyl- (27)	8.50	0.07	6.51	0.05		100

Anion ein wesentlich kürzeres chromophores System aufweist als im Neutramolekül. Durch rasche Neutralisation der alkalischen Lösung kann hier sowohl das UV-Spektrum des instabilen, hydratisierten Neutramoleküls (30) (Abbild. 3) als auch der wahre pK_a -Wert dieser Molekülform erhalten werden (Tab. 3).



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren des 3.8-Dimethyl-lumazins. Neutramolekül (13) (pH 7.0) ———; hydratisiertes Neutramolekül (30) (pH 4.0) - - - - und Monoanion (29) (pH 13.0) ······

In den Fällen, in denen ein abdissozierbares Proton fehlt, läßt sich das Gleichgewichtsverhältnis K_1 von wasserfreiem und hydratisiertem Neutramolekül aus dem Gleichgewichts- pK_a -Wert und dem wahren pK_a -Wert der Hydratform gemäß folgender Beziehung¹⁸⁾ berechnen:

$$\log (K_1 + 1) = pK_a^{Gl.} - pK_a^{Hydr.}$$

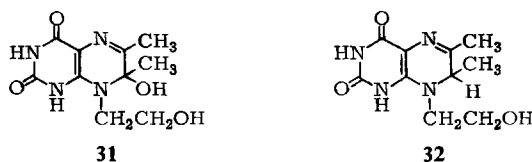
Beim gleichzeitigen Vorliegen der Anionen sowohl der wasserfreien als auch der hydratisierten Form findet man die Werte K_1 und K_2 (Gleichgewichtsverhältnis der entsprechenden Anionen) aus $pK_a^{Gl.}$, $pK_a^{Hydr.}$ und dem wahren pK_a des wasserfreien Moleküls durch Lösen folgender zwei Gleichungen:

$$\begin{aligned} \log (K_1 + 1) - \log (K_2 + 1) &= pK_a^{Gl.} - pK_a^{Hydr.} \\ \log K_1 - \log K_2 &= pK_a^{Anhydr.} - pK_a^{Hydr.} \end{aligned}$$

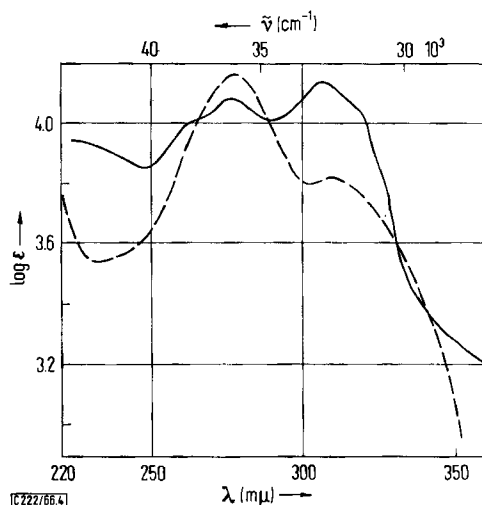
Als Beweis für die Hydratation entlang dem konjugierten System in 1.7-Stellung der 8-substituierten Lumazine darf die Tatsache gewertet werden, daß einmal der erste acide pK_a -Wert der Hydratform 31 des 6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-lumazins von 7.00 dem des 6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-7.8-dihydro-lumazins (32)¹⁹⁾ (pK_a 7.25) sehr nahe kommt.

¹⁸⁾ D. D. Perrin, *Advances heterocycl. Chem.* 4, 43 (1965).

¹⁹⁾ Privatmitteil. H. C. S. Wood, Glasgow.



Zum andern sprechen die UV-Absorptionsspektren dieser beiden Neutramoleküle auf Grund ihrer großen Ähnlichkeit für übereinstimmende Strukturen.

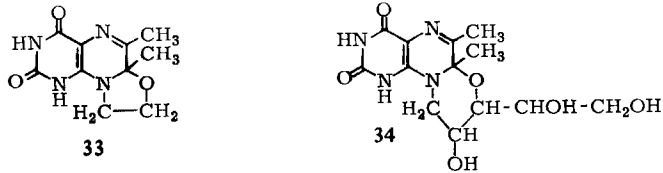


Abbild. 4. UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle von **31** (pH 3.0) ——— und **32** (pH 5.0) - - -

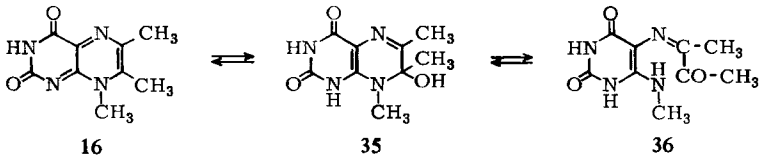
Erwartungsgemäß liegen auch die pK_a -Werte der anderen hydratisierten Neutramoleküle, mit Ausnahme von **16**, im gleichen Bereich von 6.7 ± 0.3 . Die weit größeren Unterschiede, die man bei der Bestimmung der Gleichgewichts- pK_a -Werte beobachtet, gehen auf die Variationen in den Gleichgewichtsverhältnissen K_1 von wasserfreien zu hydratisierten Neutramolekülen zurück. Die in Tab. 3 aufgeführten Werte von K_1 bringen somit zum Ausdruck, daß mit kleiner werdender Verhältniszahl die relative Stabilität der neutralen Hydratform zunimmt. Die Gleichgewichte sind in starkem Maße von Strukturfaktoren abhängig, wie sich an Hand verschiedener Beispiele demonstrieren läßt. Die Einführung von Isopropylgruppen in 6- und 7-Stellung des 8-Methyl-lumazins (**10**) z. B. bewirkt, daß die Menge der Hydratform im Gleichgewicht um den Faktor 70 zunimmt. Für dieses Ergebnis, das in gewissem Gegensatz zu dem erwarteten Hinderungseffekt der Isopropylgruppe bei kovalenten Hydratationen²⁰⁾ steht, müssen sterische Gründe verantwortlich gemacht werden. Es ist leicht einzusehen, daß sich die im wasserfreien Neutramolekül in einer Ebene befindlichen, benachbarten Isopropylgruppen außerordentlich stark beeinflussen, wogegen die tetraedrische Anordnung der Bindungen des C-7-Atoms im hydratisierten

20) W. L. F. Armarego und A. Albert, *Advances heterocycl. Chem.* **4**, 1 (1965).

Molekül diese nichtbindende sterische Wechselwirkung zu einem großen Teile reduziert. Dieser Effekt spielt ohne Frage auch beim 8-Methyl- (24) und 3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-lumazin (25) eine gewisse, wenn auch nicht so entscheidende Rolle wie bei 23. Die Anwesenheit eines Hydroxyalkyl-Substituenten in 8-Stellung des Lumazins läßt Verhältnisse entstehen, die auf Grund des hohen Anteils an „Hydratform“ im Gleichgewicht als intramolekulare Hydratation durch die Hydroxyalkyl-Seitenkette gedeutet werden müssen. Wir sind der Ansicht, daß die sogenannten hydratisierten Molekülformen von 31 und 17 somit im Sinne von 33 und 34 zu formulieren sind.

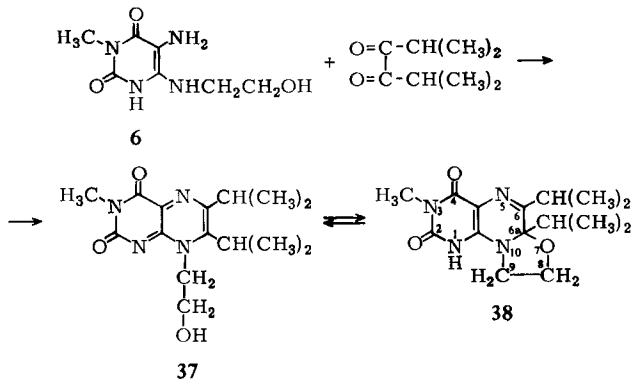


Derartige Konstitutionen finden eine Stütze in der Tatsache, daß das 6.7.8-Tri-methyl-lumazin (16) ein anomales Verhalten zeigt und keine stabile Hydratform (35) ausbildet. Unter sofortiger Ringöffnung, wie sie auch schon von Hemmerich¹³⁾ formuliert wurde, entsteht 36, eine Reaktion, die verständlicherweise bei 33 und 34 nicht möglich ist.



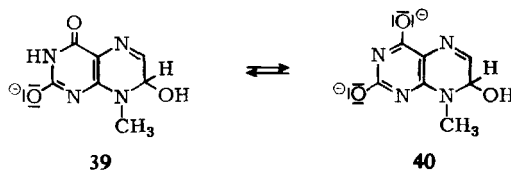
Der K_1 -Wert für 16 in Tab. 3 kann somit nicht zum Vergleich herangezogen werden, da er sich auf das Gleichgewichtsverhältnis von wasserfreiem Neutrale-molekül (16) und ringöffener Form (36) bezieht. Entsprechend stellt der pK_a -Wert von 5.72 die erste acide Dissoziationsstufe von 36 dar.

Ein besonders interessanter, wenn auch nicht unerwarteter Fall resultierte aus der Kondensationsreaktion von 6 mit Diisobutyryl.



Wir erhielten hier nicht das intensiv gelbe 3-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-6,7-diisopropyl-lumazin (37), sondern es kam zur Bildung des durch intramolekulare Addition der β -Hydroxygruppe der Seitenkette stabilisierten 7,8-Dihydro-lumazin-Derivates 38, das aus der gelbgrün fluoreszierenden Reaktionslösung in farblosen Nadeln ausfiel. Mit dieser Struktur stehen auch die physikalischen Konstanten wie pK_a -Wert und UV-Absorptionsspektren in Einklang (Tab. 1).

Das 8-Methyl-lumazin (10), das noch ein bewegliches H-Atom am N-3-Atom besitzt, ist befähigt, direkt ein Anion zu bilden, dessen UV-Spektrum und wahrer pK_a -Wert nach der Schnellmethode durch Mischen der neutralen Lösung mit verschiedenen alkalischen Puffern bestimmbar sind. Aus der Kenntnis von $pK_a^{\text{Hydr.}}$, $pK_a^{\text{Anhydr.}}$ und $pK_a^{\text{Gl.}}$ läßt sich dann $K_2 = [\text{Anion}]/[\text{Hydr. Anion}]$ berechnen, in diesem Falle zu 1.22. Man sieht hieraus, daß eine alkalische Lösung von 10 aus einem Gemisch etwa gleicher Teile anhydratisierten und wasserfreien Anionen besteht. Obwohl die rasche Neutralisation einer solchen Gleichgewichtsmischung (pH 12.0) das Vorliegen von zwei Arten von Anionen bestätigt, darf der auf diesem Wege erhaltene zahlenmäßig kleinere pK_a -Wert von 6.41 ± 0.10 einer Molekülform 39, wie sie bei 13 gebildet wird, zugeordnet werden.

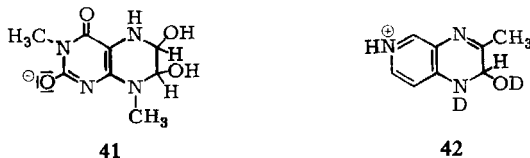


Dieses Anion besitzt noch ein weiteres bewegliches H-Atom an N-3, so daß es bei genügend hohen pH-Werten zu einer Dianion-Bildung (40) kommen muß.

Der wahre pK_a -Wert (12.35) dieser Molekülart kann dann, sofern K_2 bekannt ist, relativ leicht aus dem gemessenen Gleichgewichts- pK_a -Wert (12.70) durch Subtraktion des Wertes $\log(1 + K_2)$ gefunden werden.

Diese komplexen Verhältnisse machen nun verständlich, weshalb im alkalischen pH-Bereich keine spektrale Übereinstimmung der auf den Gleichgewichts- pK_a -Werten basierenden sogenannten „Monoanionen“ gefunden wird (Tab. 1).

Zur weiteren Strukturbestimmung der Hydratformen kann auch das NMR-Spektrum herangezogen werden. Das Anion von 13 zeigt dabei völlige Übereinstimmung mit der Struktur 29 und schließt die weitere Möglichkeit einer zweiten Wasseraddition an die N-5—C-6-Doppelbindung gemäß 41 aus.



Das Spektrum*) zeigt zwei Dublett-paare (je 1 Proton) bei $\delta = 7.05$ ppm ($J \sim 3$ Hz) und $\delta = 5.20$ ppm ($J \sim 3$ Hz) sowie zwei Singulets (je 3 Protonen) bei $\delta = 3.21$ und $\delta = 3.07$.

*) Gemessen in NaOD bei 33.5° mit NMR-Gerät Perkin-Elmer R 10, 60 MHz.

Tab. 4. Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung für die Wasseraddition und -eliminierung bei 8-substituierten Lumazinen in Wasser bei 20°

8-Methyl-lumazin (10) (Konz. $7-10 \cdot 10^{-4}$ Mol/l) ($\lambda_{\text{anal.}} = 258 \text{ m}\mu$)							
pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$	pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$
2.64	21.60	-2.421	1.335	7.53	1.17	-2.536	1.220
2.95	11.60	-2.691	1.065	7.96	1.15	-2.133	1.623
3.17	7.00	-2.911	0.845	8.43	1.11	-1.695	2.061
3.95	4.60	-3.093	0.663	8.92	1.38	-1.130	2.626
4.43	4.07	-3.146	0.610	9.44	1.55	-0.598	3.158
4.87	3.45	-3.218	0.538	10.39	1.60	0.238	3.994
5.48	3.48	-3.166	0.590	10.70	1.67	0.574	4.330
6.07	2.99	-3.117	0.639	11.0	1.48	0.765	4.521
6.35	2.58	-3.072	0.684	11.7	2.70	1.710	5.466
6.76	2.30	-2.884	0.872	12.0	2.34		
7.15	1.28	-2.836	0.920	12.3	2.79		
7.29	1.73	-2.584	1.172	13.0	8.71		

3.8-Dimethyl-lumazin (13) (Konz. 10^{-3} Mol/l) ($\lambda_{\text{anal.}} = 260 \text{ m}\mu$)							
pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$	pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$
2.64	25.7	-2.319	1.410	6.07	3.59	-3.063	0.646
2.95	16.5	-2.511	1.218	6.51	3.29	-2.988	0.741
3.17	10.7	-2.700	1.029	6.65	3.82	-2.863	0.866
3.47	6.82	-2.895	0.834	7.39	2.70	-2.511	1.218
3.95	5.22	-3.011	0.718	7.96	2.46	-2.036	1.693
4.43	3.96	-3.131	0.598	8.43	2.40	-1.596	2.133
4.87	4.42	-3.084	0.645	8.92	3.04	-1.018	2.711
5.48	3.46	-3.163	0.566	9.44	2.68	-0.584	3.145

3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-lumazin (25) (Konz. $3.5 \cdot 10^{-5}$ und 10^{-4} Mol/l) ($\lambda_{\text{anal.}} = 425 \text{ m}\mu$)							
pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$	pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$
2.96	0.0359	-4.867	-1.445	8.76	0.0123	-3.459	-0.037
3.60	0.0172	-5.186	-1.764	9.26	0.0133	-2.954	0.468
4.13	0.0135	-5.292	-1.870	9.70	0.0150	-2.522	0.900
4.52	0.0126			10.2	0.0230	-1.994	1.428
5.02	0.0126	-5.322	-1.900	10.6	0.0490	-1.488	1.934
5.50	0.0111			11.0	0.0736	-1.213	2.209
5.67	0.0106	-5.423	-2.001	11.8	0.217	-0.678	2.744
7.08	0.0089	-5.229	-1.807	12.5	1.22	0.086	3.508
8.17	0.0117	-4.045	-0.623	13.0	4.26	0.829	4.051

3-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-6.7-diphenyl-lumazin (27) (Konz. $3.0 \cdot 10^{-4}$ Mol/l) ($\lambda = 430 \text{ m}\mu$)							
pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$	pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$
5.31	0.0254	-3.573	-1.573	7.08	0.307	-1.859	0.141
5.50	0.0327	-3.450	-1.450	7.46	0.479	-1.365	0.635
5.67	0.0622	-3.151	-1.151	7.98	0.596	-0.855	1.145
5.89	0.0813	-3.002	-1.002	8.98	1.50	0.049	2.049
6.11	0.0825	-2.943	-0.943	9.47	3.25	0.471	2.471
6.26	0.131	-2.696	-0.696	9.86	7.49	0.856	2.856
6.87	0.336	-1.971	0.029				

Tab. 4 (Fortsetzung)

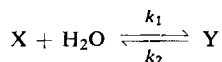
8-Methyl-6,7-diisopropyl-lumazin (23) (Konz. 10^{-4} Mol/l) ($\lambda_{\text{anal.}} = 310 \text{ m}\mu$)							
pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$	pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	$\log k_1$	$\log k_2$
2.96	0.00387	-4.352	-2.417	10.20	0.00508	-2.247	0.312
4.09	0.00115	-4.779	-2.844	10.58	0.00848		
5.35	0.00078	-5.039	-3.104	10.89	0.0135	-1.558	0.377
6.15	0.00067	-5.062	-3.127	11.48	0.0164	-1.015	0.920
6.88	0.00059	-4.944	-3.009	11.49	0.0202		
8.00	0.00048	-4.254	-2.319	12.00	0.0253	-0.417	1.518
8.50	0.00065			12.47	0.0320		
8.97	0.00141	-3.152	-1.217	13.0	0.0488		
9.50	0.00182			13.45	0.110		
9.74	0.00286	-2.613	-0.678	14.0	0.519		
9.91	0.00322						

Die Zuordnung der Signale bei $\delta = 7.05$ zum C-6-Proton bzw. $\delta = 5.20$ zum C-7-Proton basiert hierbei auf den Modellsubstanzen 3-Methyl-1,4,6-triaza-naphthalin und Acetaldoxim. Im Kation **42**, das in 0.6 *m* DCl ein Mol D₂O kovalent addierte, befindet sich das Proton an C-2 in einer sehr ähnlichen Umgebung wie das C-7-Proton im Anion **29** und zeigt demnach das Resonanzsignal im gleichen Bereich bei $\delta = 5.07$ ppm. Entsprechend kann das Acetaldoxim²¹⁾ zur Festlegung des C-6-Protons in **29** herangezogen werden, da das Signal des Protons an C-1 für die *syn*-Form bei $\delta = 6.84$ und für die *anti*-Form bei $\delta = 7.44$ ppm erscheint. Da die Signale des Dianions des 8-Methyl-lumazins (**10**) bei 7.07, 5.25 ($J \sim 3$ Hz) und 3.13 ppm gefunden werden, dürfte seine Struktur analog dem hydratisierten Anion des 3,8-Dimethyl-lumazins (**29**) gesichert sein.

Um die Kinetik der kovalenten Hydratationsreaktion zu untersuchen, wurde die zeitabhängige Veränderung der optischen Dichte in der Weise verfolgt, daß im Falle von **10** und **13** bei pH-Werten größer 9.5 gearbeitet wurde, und zwar wieder unter Mischen der neutralen Lösung des Pteridins mit der erforderlichen Pufferlösung. Umgekehrt überwiegt die Dehydratisierungsreaktion der entsprechenden Hydratform im pH-Bereich unterhalb 9.5. Sie kann durch Zusammengeben der alkalischen Lösung des Anions (in 0.01 *m* KOH) und der gewählten Pufferlösung, die zusätzlich 1 Äquiv. Säure enthalten muß, gemessen werden. Auf Grund der Reversibilität dieser Reaktionen sind die erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten als die Summen der Geschwindigkeiten der Hin- und Rückreaktionen unabhängig von der gewählten Bestimmungsmethode charakterisiert.

Die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung ($k_{\text{beob.}}$) für die reversiblen Hydratations-Dehydratations-Reaktionen sind in Tab. 4 wiedergegeben.

In Analogie zu anderen bekannten Beispielen¹⁸⁾ nehmen wir an, daß diese Reaktionen zum gleichen Typ gemäß



gehören, wobei X das wasserfreie und Y das hydratisierte Neutramolekül darstellt. Das Gleichgewichtsverhältnis, K_1 , steht zu k_1 und k_2 in folgender Beziehung:

$$K_1 = \frac{[\text{X}]_{\text{Gl.}}}{[\text{Y}]_{\text{Gl.}}} = \frac{k_2}{k_1}$$

²¹⁾ NMR-Spektren-Katalog, Varian Associates, Kalifornien USA, 1962–1963.

Die beobachtete Geschwindigkeitskonstante, $k_{\text{beob.}}$, für diese Reaktion ist definiert als

$$k_{\text{beob.}} = k_1 + k_2'$$

wobei $k_2'([Y] + [Y^-]) = k_2[Y]$ entspricht, sofern nur die neutrale hydratisierte Molekülform Y, die in einem dynamischen Gleichgewicht mit ihrem Anion Y^- steht, und nicht letzteres direkt in das wasserfreie Neutramolekül X überzugehen vermag. Substituiert man weiter durch

$$\frac{[Y]}{[Y] + [Y^-]} = \frac{[H^+]}{K_a^Y + [H^+]}$$

wobei K_a^Y die Dissoziationskonstante des hydratisierten Neutramoleküls ist, so resultieren für k_1 und k_2 folgende Gleichungen

$$k_2 = \frac{k_{\text{beob.}}}{\left(\frac{1}{K_1} + \frac{[H^+]}{K_a^Y + [H^+]} \right)}$$

$$k_1 = \frac{k_2}{K_1}$$

In den Fällen, in denen das wasserfreie Neutramolekül ein Anion bilden kann, z. B. **10**, muß das Glied $1/K_1$ mit $[H^+]/(K_a^X + [H^+])$ multipliziert werden.

Trägt man über einen weiten pH-Bereich $\log k_1$ gegen den pH-Wert auf, so findet man in sämtlichen untersuchten Beispielen eine Gerade von einheitlicher positiver Steigung. Diese lineare Abhängigkeit von der OH-Ionenkonzentration gemäß $k_1 = a + b[\text{OH}^-]$ bringt klar zum Ausdruck, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion die Addition eines Hydroxyl-Ions an das Neutramolekül ist. Sämtliche Konstanten einschließlich c und d für die entsprechende Rückreaktion $k_2 = c + d[\text{OH}^-]$ sind in Tab. 5 festgehalten.

Die Bedeutung dieser Konstanten muß darin gesehen werden, daß sie zur Beantwortung von Strukturfragen herangezogen werden können. Der gleiche katalytische Koeffizient b für **10** und **13** bringt nämlich, in Übereinstimmung mit den nahezu gleich großen K_1 -Werten, zum Ausdruck, daß die Position 3 der 8-substituierten Lumazine an der kovalenten Addition nicht beteiligt sein kann. Auch steht die starke Verminderung des b -Wertes um den Faktor 200 nach Einführung von Isopropyl-

Tab. 5. Konstanten *) a , b , c und d

-lumazin	a	b	c	d
8-Methyl- (10)	$6.1 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^4$	3.5	$6.2 \cdot 10^7$
3.8-Dimethyl- (13)	$6.9 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^4$	3.7	$5.9 \cdot 10^7$
8-Methyl-6.7-diisopropyl- (23)	$8.7 \cdot 10^{-6}$	49	$7.5 \cdot 10^{-4}$	$4.2 \cdot 10^3$
3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl- (25)	$3.8 \cdot 10^{-6}$	68	$1.0 \cdot 10^{-2}$	$1.8 \cdot 10^5$
3-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-6.7-diphenyl- (27)	—	$1.4 \cdot 10^5$	—	$1.4 \cdot 10^7$

*) $pK_{\text{H}_2\text{O}}^{20} = 14.16$.

oder Phenylgruppen in Position 6 und 7 mit der Tatsache in Einklang, daß ein an das C-Atom einer C=N-Bindung gebundener raumerfüllender Substituent die Geschwindigkeit der kovalenten Addition von Wasser¹⁸⁾ in hohem Maße verlangsamt. Umgekehrt muß die 2000fache Zunahme des *b*-Wertes beim Übergang von **25** nach **27** in der Weise interpretiert werden, daß hier nicht das Lösungsmittel sondern die ω -ständige Hydroxygruppe der N-8-Seitenkette an der „Hydratation“ unter Ausbildung einer cyclischen Ätherfunktion analog **33** maßgeblich beteiligt ist.

In sauren Lösungen ist verständlicherweise die Wasseradditions- und -eliminierungsreaktion durch Wasserstoff-Ionen katalysiert.

Interessante Verhältnisse treten ferner beim 6.7.8-Trimethyl-lumazin (**16**) zutage, wenn man die neutrale Lösung rasch mit alkalischen Puffern mischt. Man beobachtet hier zwei rasch hintereinander ablaufende Reaktionen, von denen die Geschwindigkeit der ersteren mit der der Hydratisierung von **10** und **13** vergleichbar ist und die zweite um etwa das zehnfache übertrifft. Wird die alkalische Lösung neutralisiert, so bildet sich zunächst aus dem Anion eine instabile Molekülform (**36**), die sich rasch in **16** umwandelt, eine Reaktionsfolge, die am besten durch das Formelschema $16 \rightleftharpoons 35 \rightleftharpoons 36$ wiedergegeben werden dürfte.

Die in Tab. 6 zusammengefaßten, experimentell bestimmten Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung der Ringöffnungs- und Cyclisierungsreaktionen von **16** zeigen, daß sie im Gegensatz zu den Wasseradditionsreaktionen der meisten anderen 8-substituierten Lumazine ganz allgemein säure-basen-katalysiert sind.

Tab. 6. Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung der Ringöffnungs- und Cyclisierungsreaktion des hydratisierten 6.7.8-Trimethyl-lumazins (**16**) bei 20° ($\lambda_{\text{anal.}} = 313 \text{ m}\mu$)

pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	Puffer; Konz. (Mol/l)	pH	$k_{\text{beob.}}(\text{sec}^{-1})$	Puffer; Konz. (Mol/l)
1.50	1.65	HCl (0.0316)	7.20	7.18	Phosphat ^{b)} (0.0184)
2.08	1.06	HCl (0.00830)	7.14	11.7	Phosphat ^{c)} (0.046)
2.54	0.851	HCl (0.00282)	7.63	0.0933	Tris (0.013)
3.02	0.804	HCl (0.001)	7.98	0.079	Tris (0.016)
3.17	0.681	Formiat (0.035)	8.24	0.0991	Tris (0.022)
3.47	0.726	Formiat (0.023)	8.57	0.108	Tris (0.039)
3.95	0.610	Formiat (0.015)	8.97	0.0396	Borsäure (0.012)
4.30	1.78	Acetat ^{a)} (0.072)	9.33	0.0347	Borsäure (0.0046)
4.26	7.18	Acetat ^{b)} (0.216)	9.63	0.0345	Borsäure (0.0032)
4.24	12.0	Acetat ^{c)} (0.360)	9.92	0.0713	Carbonat (0.005)
5.04	0.71	Acetat (0.015)	10.29	0.0772	Carbonat (0.0046)
4.99	6.98	Acetat ^{b)} (0.060)	10.58	0.0859	Carbonat (0.0039)
4.96	10.6	Acetat ^{c)} (0.15)	10.90	0.130	Butylamin (0.025)
5.48	0.939	Bernsteinsäure (0.0052)	11.22	0.137	Butylamin (0.039)
6.07	0.633	Bernsteinsäure (0.0040)	11.66	0.127	Butylamin (0.068)
6.06	5.71	Phosphat ^{a)} (0.0148)	12.0	0.137	KOH (0.0075)
6.21	18.1	Phosphat ^{b)} (0.0444)	12.3	0.190	KOH (0.0158)
6.19	31.3	Phosphat ^{c)} (0.074)	12.7	0.313	KOH (0.0413)
6.65	1.6	Phosphat (0.0059)	13.0	0.593	KOH (0.084)
7.18	1.05	Phosphat (0.0046)			

Ionenstärke der Pufferlösungen $\mu = 0.01$; ^{a)} $\mu = 0.02$; ^{b)} $\mu = 0.06$; ^{c)} $\mu = 0.10$.

In Phosphatpuffer (pH 7.14–7.20) steigt die Geschwindigkeit linear von 1.05 auf 11.7 sec^{-1} mit Zunahme der Ionenstärke des Puffers von 0.01 auf 0.1 an, und ähnliche Werte werden auch mit Acetatpuffern von pH 4.96–5.04 gefunden. In beiden Fällen ergibt die Extrapolation auf die Pufferkonzentration 0 nur einen sehr kleinen $k_{\text{beob.}}$ -Wert, was bedeutet, daß die nicht katalysierte Reaktion außerordentlich langsam ist. Erwartungsgemäß bleibt die Geschwindigkeitskonstante bei pH 6.36–6.55 innerhalb des Bereiches $2.4 \pm 0.2 \text{ sec}^{-1}$ konstant, wenn man mit konstanter Phosphatpufferkonzentration jedoch unter Variation der Ionenstärke durch Zugabe von KCl arbeitet. Analoge kinetische Messungen an **23**, **25** und **27** haben ergeben, daß keine dieser Verbindungen nach Anionbildung eine Ringöffnung zeigt und daß auch keine Pufferkatalyse bei der Dehydratisierungsreaktion vorliegt.

Bei der Anionbildung des biochemisch interessantesten Derivates dieser Reihe, des 6.7-Dimethyl-8-ribityl-lumazins (**17**), wurde gefunden, daß in alkalischer Lösung die Reaktion zu schnell abläuft, um die Geschwindigkeitskonstante bestimmen zu können. Neutralisiert man alkalische Lösungen auf pH-Werte unterhalb 8, so beobachtet man jedoch zwei Reaktionen, die für die pH-Werte 6.4–7.3 pH-abhängige Geschwindigkeitskonstanten im Bereich $1.4\text{--}3.4 \text{ sec}^{-1}$ zeigen. Die gemessenen Geschwindigkeitskonstanten für **31**, wenn man es in alkalische Pufferlösung von pH-Werten >11 gibt, sind vergleichbar denen von **23**, jedoch läßt die rasche Neutralisation analog **17** wieder zwei Reaktionen erkennen. Da die Natur dieser Reaktionen z. Zt. noch unbekannt ist, halten wir es für möglich, daß sie die Wasseraddition mit nachfolgender Ringsprengung umfassen. Eine Stütze erfährt dieser Befund durch das Vorhandensein einer Schulter bei $368 \text{ m}\mu$ im UV-Absorptionsspektrum von **31**, in dem Bereich also, in dem das langwellige Maximum der ringoffenen Molekülform erwartet wird. Andererseits wäre natürlich denkbar, daß es sich bei diesen Reaktionen um eine kompetitive Addition, bedingt durch die Hydroxylgruppe der N-8-Seitenkette und die Wassermoleküle, handelt, wie sie analog bei der kovalenten Hydratation des 2.6-Dihydroxy-pteridins²²⁾ gefunden und experimentell bestätigt werden konnte.

Aus der Ähnlichkeit der UV-Spektren der Gleichgewichts-Anionen von **16** mit sämtlichen anderen 6.7-Dimethyl-8-alkyl-lumazinen darf man ferner schließen, daß die Ringöffnungsreaktion ein charakteristisches Merkmal eben dieser Substanzgruppe ist, während beim Vorliegen einer Hydroxyalkyl-Seitenkette in Stellung 8 der Stabilisierung durch intramolekulare Addition der Vorrang gegeben wird.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. Bredereck, Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule Stuttgart, Herrn Prof. Dr. A. Albert, Department of Medical Chemistry der Australian National University, Canberra, sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*.

Beschreibung der Versuche

Die Strömungsapparatur¹⁷⁾ zur Aufnahme der UV-Spektren kurzlebiger Molekülformen war mit einem Hilger „Uvispek“ Spektrophotometer kombiniert, und die Spektren mit einer Polaroid-Kamera von einem an das Spektrophotometer gekoppelten Kathodenstrahloszil-

²²⁾ A. Albert, Y. Inoue und D. D. Perrin, J. chem. Soc. [London] 1963, 5151.

lographen aufgenommen. Für Reaktionen mit einer Halbwertszeit >20 Sekunden fand eine analoge Apparatur¹⁸⁾, gebunden an das selbstregistrierende Doppelstrahl-Spektrophotometer Shimadzu RS 27, Verwendung.

Im einzelnen wurde die alkalische Lösung des 8-substituierten Lumazin-Anions sehr rasch mit dem gleichen Volumen einer neutralen Pufferlösung gemischt, die zusätzlich die erforderliche Menge Säure zur Neutralisation des Alkalis enthielt. In der Lösung liegt so unmittelbar nach Mischung das instabile, hydratisierte Neutalmolekül vor, dessen UV-Spektrum durch jeweiliges Messen der zunächst auftretenden optischen Dichte bei verschiedenen Wellenlängen erhalten wird. Wiederholte Messungen bei einer geeigneten Wellenlänge, jedoch unter Variation des pH-Wertes, erlauben die Berechnung der wahren pK_a -Werte der hydratisierten Molekülformen. Analog kann von Neutalmolekülen mit abdissoziierbarem Proton der pK_a -Wert der „wasserfreien“ Form und das UV-Spektrum des zugehörigen Anions bestimmt werden, wenn man die Messungen unmittelbar nach Zugabe der neutralen Lösung zum alkalischen Puffer mit Hilfe der Schnellmethode ausführt. Für die Bestimmung der pK_a -Werte der instabilen Molekülarten wurde dabei ein pH-Bereich gewählt, der etwa dem $pK_a \pm 1$ entsprach.

4-[2-Hydroxy-äthylamino]-1-methyl-uracil: 50 g *4-Chlor-1-methyl-uracil*²³⁾ werden mit 200 ccm *Colamin* 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, versetzt mit 200 ccm Wasser und säuert dann mit 200 ccm Eisessig an. Nach Aufbewahren über Nacht im Eisschrank wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet (49 g vom Schmp. 260°). 1.0 g liefert aus Äthanol 0.8 g farblose Nadeln vom Schmp. 260–261°.

$C_7H_{11}N_3O_3$ (185.2) Ber. C 45.40 H 5.99 N 22.69 Gef. C 45.26 H 6.20 N 22.77

5-Nitroso-4-[2-hydroxy-äthylamino]-1-methyl-uracil: 50 g vorstehender Verbindung werden in 1 l siedendem Wasser gelöst. Nach Zugabe von 25 g *Natriumnitrit* läßt man auf 70° abkühlen und säuert dann mit Eisessig an. Aus der roten Lösung scheidet sich beim Abkühlen ein orangefarbener Niederschlag ab. Am andern Morgen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet (50 g vom Schmp. 221°). 1.0 g ergibt aus wenig Wasser 0.85 g orangefarbene Kristalle vom Schmp. 223° (Schäumen).

$C_7H_{10}N_4O_4$ (214.2) Ber. C 39.25 H 4.71 N 26.16 Gef. C 38.99 H 4.79 N 26.22

5-Amino-4-[2-hydroxy-äthylamino]-1-methyl-uracil (6): 10.0 g vorstehender Verbindung werden in 150 ccm Wasser mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelzelle bei Raumtemp. hydriert. Da sich ein Teil des Reduktionsproduktes während der Reduktion abscheidet, wird nach beendeter Reaktion kurz aufgekocht und heiß vom Katalysator abfiltriert. Das schwach bräunliche Filtrat wird schnell abgekühlt und mehrere Stdn. im Eisschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. 6.5 g hellbraune Kristalle vom Schmp. ab 220°, langsame Zersetzung.

$C_7H_{12}N_4O_3$ (200.2) Ber. C 41.99 H 6.04 N 27.99 Gef. C 41.77 H 6.04 N 27.88

4-[3-Hydroxy-propylamino]-1-methyl-uracil: 20.0 g *4-Chlor-1-methyl-uracil* werden mit 50 ccm *3-Amino-propanol-(1)* 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen setzt man zunächst 50 ccm Wasser und dann 50 ccm Eisessig zu. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen und saugt dann den ausgefallenen Niederschlag ab. Nach Waschen mit wenig Wasser sowie Äthanol wird bei 100° getrocknet (14 g) und aus 100 ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert: 10.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 228–230°.

$C_8H_{13}N_3O_3$ (199.2) Ber. C 48.23 H 6.58 N 21.10 Gef. C 47.96 H 6.24 N 21.32

²³⁾ G. Nübel und W. Pfeiderer, Chem. Ber. 95, 1605 (1962).

5-Nitroso-4-[3-hydroxy-propylamino]-1-methyl-uracil: 13.0 g vorstehender Verbindung werden in 100 ccm Wasser in der Wärme gelöst und mit 6.5 g *Natriumnitrit* versetzt. Man läßt auf 50° abkühlen und säuert mit Eisessig an. Der nach Abkühlen abgeschiedene rote Niederschlag wird nach Belassen über Nacht im Eisschrank abgesaugt, gewaschen und bei 100° getrocknet (10.8 g). Aus 140 ccm Wasser kommen 9.5 g violette Nadeln vom Schmp. 193–196°.

$C_8H_{12}N_4O_4$ (228.2) Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.55 Gef. C 42.14 H 5.35 N 24.40

4-Benzylamino-1-äthyl-uracil: 1.0 g *4-Chlor-1-äthyl-uracil*²⁴⁾ wird mit 5 ccm *Benzylamin* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Schon in der Siedehitze scheiden sich farblose Nadeln ab. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und nach Abkühlen abgesaugt. Aus Äthanol 1.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 285°.

$C_{13}H_{15}N_3O_2$ (245.3) Ber. C 63.66 H 6.16 N 17.13 Gef. C 63.54 H 6.08 N 17.10

4-Benzylamino-5-formylamino-1-äthyl-uracil: 2.3 g vorstehender Verbindung werden in 60 ccm Wasser zum Sieden erhitzt, mit 1.0 g *Natriumnitrit* versetzt und mit Eisessig angesäuert. Man läßt abkühlen, saugt die roten Kristalle ab und trocknet nach Waschen mit Wasser und Äthanol bei 100°. Anschließend wird die Substanz in 60 ccm konz. *Ameisensäure* durch langsame Zugabe von 4 g *Zinkstaub* reduziert und formyliert. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird vom Zinkformiat abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingengt. Den Rückstand kristallisiert man aus *Ameisensäure*/Wasser um. 2.0 g farblose Kristalle vom Schmp. 240°.

$C_{14}H_{16}N_4O_3$ (288.3) Ber. C 58.32 H 5.60 N 19.44 Gef. C 58.51 H 5.53 N 19.07

5-Amino-4-benzylamino-1-äthyl-uracil-hydrochlorid (entspr. 9): 2.0 g vorstehender Verbindung werden in 50 ccm Methanol unter Durchleiten von trockenem *Chlorwasserstoff* 1 Stde. rückfließend gekocht. Nach vorübergehender Auflösung scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Ausb. 1.3 g vom Schmp. > 330°.

$C_{13}H_{17}N_4O_2 \cdot Cl$ (296.7) Ber. C 52.62 H 5.78 N 18.89 Gef. C 51.88 H 5.34 N 18.62

8-Methyl-lumazin (10): Man löst 1.0 g *Polyglyoxal* in 100 ccm heißem Methanol und setzt eine Lösung von 2.0 g *5-Amino-4-methylamino-uracil-hydrochlorid* (entspr. 1)²⁵⁾ in 20 ccm Wasser zu. Man kocht 1 Stde. unter Rückfluß, wobei sich der anfangs abgeschiedene voluminöse, braunrote Niederschlag in ein körniges Produkt umwandelt. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen, saugt ab und trocknet bei 100° (1.6 g). Zur Reinigung wird mit 100 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt und dann so lange Wasser (~ 80 ccm) zugesetzt, bis klare Lösung eingetreten ist. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird filtriert und anschließend im Eisschrank über Nacht gekühlt. Die gelben Nadeln werden gesammelt und bei 100° getrocknet (1.1 g). Durch Einengen des Filtrates ist eine zweite Fraktion erhältlich (0.2 g). Ausb. 1.3 g gelbe Kristalle, die sich ab 260° unter zunehmender Dunkelfärbung zersetzen.

$C_7H_6N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (187.2) Ber. C 45.52 H 3.75 N 30.01 Gef. C 45.44 H 3.66 N 29.96

Durch eintägiges Trocknen bei 100° über P_2O_5 i. Vak. erhält man die kristallwasserfreie Verbindung.

$C_7H_6N_4O_2$ (178.2) Ber. C 47.19 H 3.39 N 31.45 Gef. C 47.17 H 3.40 N 31.05

8-Äthyl-lumazin (11): 1.0 g *5-Amino-4-äthylamino-uracil-hydrochlorid* (entspr. 2)²⁵⁾ wird, in möglichst wenig Wasser gelöst, mit einer Lösung von 0.5 g *Polyglyoxal* in 40 ccm Methanol versetzt. Man erhitzt 1/2 Stde. unter Rückfluß, wobei sich der anfangs gebildete rote Nieder-

²⁴⁾ *Robugen GmbH* (by *Kailash K. Gauri*), Dtsch. Bundes-Pat. 1 139 505, 15. Nov. 1962, C. A. 58, 7952e (1963).

²⁵⁾ *W. Pfeleiderer* und *G. Nübel*, *Liebigs Ann. Chem.* 631, 168 (1960).

schlag weitgehend wieder löst. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird heiß filtriert und i. Vak. zur Trockene eingeengt. Der Rückstand liefert aus Äthanol/Wasser 0.5 g gelbe Kristalle, die sich ab 260° unter zunehmender Dunkelfärbung zersetzen.

$C_8H_8N_4O_2$ (192.2) Ber. C 49.99 H 4.20 N 29.16 Gef. C 50.31 H 4.20 N 29.27

8-[2-Hydroxy-äthyl]-lumazin (12): Analog vorstehend aus 1.0 g 5-Amino-4-[2-hydroxy-äthylamino]-uracil-hydrochlorid (entspr. 3) und 0.5 g Polyglyoxal durch 1 stdg. Kochen. Nach dem Abkühlen wird der rote Niederschlag abgesaugt, mit Wasser ausgekocht, filtriert und das Filtrat mit dem Reaktionsfiltrat zur Trockene eingeengt. Der Rückstand ergibt aus Äthanol/Wasser 0.2 g gelbe Kristalle, die sich ab 260° zunehmend verfärben ohne zu schmelzen.

$C_8H_8N_4O_3$ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.70 H 3.98 N 26.82

3,8-Dimethyl-lumazin (13): 1.7 g 5-Nitroso-4-methylamino-1-methyl-uracil²³⁾ werden in 50 ccm Wasser mit Raney-Nickel in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Man kocht nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme auf, filtriert heiß vom Katalysator ab und versetzt das Filtrat mit einer Lösung von 0.8 g Polyglyoxal in 10 ccm Äthanol. Nach Zugabe weniger Tropfen 1 n HCl wird 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare gelbgrün fluoreszierende Lösung wird zur Trockene eingeengt, der Rückstand mit Äthanol angeteigt und abgesaugt. Nach Waschen mit Äther trocknet man kurz bei 100° (0.7 g), kocht mit 40 ccm Äthanol auf und gibt in der Hitze so lange Wasser zu (~ 6 ccm), bis eine klare gelbe Lösung entstanden ist. Nach Behandeln mit Aktivkohle und Filtrieren scheiden sich beim Abkühlen derbe Kristalle ab, die nach Aufbewahren über Nacht im Eisschrank gesammelt und bei 100° getrocknet werden: 0.35 g gelbe Kristalle vom Schmp. 265–266° (Zers.).

$C_8H_8N_4O_2$ (192.2) Ber. C 49.99 H 4.20 N 29.16 Gef. C 50.09 H 4.01 N 29.24

3-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-lumazin (14): Man löst 1.0 g Polyglyoxal in 100 ccm Methanol und setzt der heißen Lösung 2.0 g 5-Amino-4-[2-hydroxy-äthylamino]-1-methyl-uracil-hydrochlorid (entspr. 6) in 10 ccm Wasser zu. Der sich abscheidende braunrote Niederschlag löst sich nach einigem Kochen wieder. Nach 30 Min. Kochen unter Rückfluß wird mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Nadeln ab. Nach mehreren Std. im Eisschrank wird der Niederschlag gesammelt und bei 100° getrocknet (1.4 g). Aus 280 ccm Äthanol kommen 1.2 g gelbe Nadeln vom Schmp. 250° (Zers.).

$C_9H_{10}N_4O_3$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.77 H 4.60 N 24.99

3-Methyl-8-benzyl-lumazin (15): 2.0 g 5-Amino-4-benzylamino-1-methyl-uracil-hydrochlorid (entspr. 8)²³⁾ werden in 40 ccm Wasser/Äthanol (1:1) suspendiert, mit 0.6 g Polyglyoxal in 10 ccm Wasser versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man setzt 15 ccm konz. Salzsäure zu und kocht weitere 45 Min., bis vollständige Lösung eingetreten ist. Nach Behandeln mit Aktivkohle und Filtrieren wird zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Äthanol behandelt, wobei ein Teil ungelöst bleibt, der nach Umkristallisation aus Wasser als 3-Methyl-lumazin identifiziert werden konnte (0.4 g).

Das alkoholische Filtrat wird anschließend mit Äther versetzt, wobei sich ein gelber amorpher Niederschlag abscheidet. Man gießt das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf und neutralisiert mit Ammoniak bis pH 5. Nach einiger Zeit werden die abgeschiedenen gelbgrünen Kristalle gesammelt, getrocknet (0.4 g) und aus 30 ccm Methanol mit Aktivkohle umkristallisiert: 0.2 g gelbe Kristalle vom Schmp. 217° (Zers.).

$C_{14}H_{12}N_4O_2$ (268.3) Ber. C 62.68 H 4.51 N 20.89 Gef. C 62.09 H 4.43 N 20.85

3,6,7,8-Tetramethyl-lumazin (18): 2.2 g 5-Amino-4-methylamino-1-methyl-uracil (5)²⁶⁾ werden in 20 ccm Wasser/Äthanol (1:1) suspendiert und nach Zugabe von 1.5 ccm Diacetyl

²⁶⁾ G. Nübel und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 98, 1060 (1965).

15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die dunkelgelbe bis braune Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und zum Abkühlen in den Eisschrank gestellt. Die gelben Nadeln werden abgesaugt, bei 100° getrocknet (1.2 g) und aus 40 ccm Äthanol umkristallisiert: 0.9 g gelbe Nadeln vom Schmp. 242° (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_4O_2$ (220.2) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44 Gef. C 54.36 H 5.49 N 25.41

3.6.7-Trimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-lumazin (19): 1.6 g 6 werden in 5 ccm Wasser suspendiert und nach Zugabe von 1 ccm *Diacetyl* in 10 ccm Äthanol 20 Min. gelinde unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit wenig Aktivkohle, filtriert und stellt über Nacht in den Eisschrank. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Äthanol und Äther gewaschen und bei 100° getrocknet (1.2 g). Aus 100 ccm Äthanol 0.9 g gelbe Nadeln vom Schmp. 224° (Zers.).

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (250.3) Ber. C 52.79 H 5.64 N 22.39 Gef. C 52.56 H 5.47 N 22.33

3.6.7-Trimethyl-8-[3-hydroxy-propyl]-lumazin (20): 2.0 g 5-Nitroso-4-[3-hydroxy-propyl-amino]-1-methyl-uracil werden in 40 ccm Wasser mit Raney-Nickel bei Raumtemp. in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird kurz aufgeköcht, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat mit 1 ccm *Diacetyl* versetzt. Man hält 10 Min. gelinde im Sieden, behandelt mit Aktivkohle und engt nach Filtrieren i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wird in heißem Äthanol aufgenommen und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, bei 100° getrocknet (1 g) und aus 60 ccm Äthanol umkristallisiert: 0.55 g gelbe Kristalle vom Schmp. 221—224° (Zers.).

$C_{12}H_{16}N_4O_3$ (264.3) Ber. C 54.55 H 6.10 N 21.20 Gef. C 54.28 H 5.95 N 20.96

3.6.7-Trimethyl-8-benzyl-lumazin (21): 1.0 g 5-Amino-4-benzylamino-1-methyl-uracil-hydrochlorid (entspr. 8) wird in 20 ccm Wasser mit 2 ccm *Diacetyl* 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die beim Abkühlen einsetzende Kristallisation wird durch Neutralisation vervollständigt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: 0.5 g gelbe Kristalle vom Schmp. 237°.

$C_{16}H_{16}N_4O_2$ (296.3) Ber. C 64.85 H 5.45 N 18.91 Gef. C 65.14 H 5.80 N 18.92

6.7-Dimethyl-3-äthyl-8-benzyl-lumazin (22): 1.0 g 9 wird wie vorstehend mit 2 ccm *Diacetyl* kondensiert. Das gelbe Reaktionsprodukt liefert aus Wasser/Äthanol 0.6 g gelbe Kristalle vom Schmp. 229°.

$C_{17}H_{18}N_4O_2 \cdot H_2O$ (328.4) Ber. C 62.18 H 6.14 N 17.06 Gef. C 62.11 H 6.11 N 17.05

Durch zweitägiges Trocknen bei 140° i. Vak. über P_2O_5 erhält man die wasserfreie Verbindung.

$C_{17}H_{18}N_4O_2$ (310.3) Ber. N 18.05 Gef. N 18.36

8-Methyl-6.7-diisopropyl-lumazin (23)¹²⁾: 1.5 g 1-Hydrochlorid werden, in 20 ccm Wasser suspendiert, nach Zugabe von 1.5 ccm *Diisobutyl* in 10 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die gelbgrün fluoreszierende Lösung hält man über Nacht im Eisschrank, saugt die Kristalle ab (0.9 g), kristallisiert aus 70 ccm Wasser mit Aktivkohle um und trocknet bei 100°: 0.7 g gelbe Kristalle vom Schmp. 267° (Zers.). Lit.¹²⁾: Schmp. 272—275°.

$C_{13}H_{18}N_4O_2 \cdot H_2O$ (280.3) Ber. C 55.70 H 7.19 N 19.99 Gef. C 56.02 H 7.11 N 20.07

8-Methyl-6.7-diphenyl-lumazin (24)¹²⁾: 1 g 1-Hydrochlorid wird mit 1 g Benzil in 50 ccm Dimethylformamid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann setzt man vorsichtig solange Wasser zu, bis in der Hitze vollständige Lösung eingetreten ist. Der beim Abkühlen abgeschiedene gelbe Niederschlag ergibt aus Äthanol/Wasser 1 g gelbe Kristalle vom Schmp. 276°. Lit.¹²⁾: Schmp. 288—292°.

$C_{19}H_{14}N_4O_2$ (330.3) Ber. C 69.08 H 4.27 N 16.96 Gef. C 68.42 H 4.25 N 16.68

3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-lumazin (25): 1.0 g *5-Hydrochlorid* und 1.0 g *Benzil* werden in 20 ccm Dimethylformamid 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus der klaren Lösung scheiden sich beim Abkühlen gelbe Kristalle ab, die nach mehreren Stdn. abgesaugt und bei 100° getrocknet werden (0.6 g). Das Filtrat wird nochmals aufgekocht und mit 20 ccm Wasser versetzt. Die sich abscheidenden gelben Kristalle (0.55 g) werden zweimal aus viel Äthanol umkristallisiert. 0.8 g gelbe Kristalle vom Schmp. 277—279°.

$C_{20}H_{16}N_4O_2$ (344.3) Ber. C 69.75 H 4.68 N 16.26 Gef. C 70.41 H 4.59 N 15.70

8-[2-Hydroxy-äthyl]-6.7-diphenyl-lumazin (26): 1.0 g *3-Hydrochlorid* und 1.0 g *Benzil* werden in 50 ccm Dimethylformamid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich ein orangefarbener Niederschlag ab, der nach einiger Zeit abgesaugt und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert wird: 0.8 g orangefarbene Kristalle vom Schmp. 268°.

$C_{20}H_{16}N_4O_3$ (360.4) Ber. C 66.66 H 4.48 N 15.55 Gef. C 66.02 H 4.77 N 15.94

3-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-6.7-diphenyl-lumazin (27): 2.0 g **6** werden mit 2.1 g *Benzil* in 20 ccm Dimethylformamid 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Da beim Abkühlen keine Kristallabscheidung eintritt, wird zur Trockene eingengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Wasser gefällt. Die anfänglich sirupöse Masse wandelt sich beim Stehenlassen in ein kristallisiertes Produkt um. Aus 80 ccm Methanol kommen 1.0 g gelbe Kristalle vom Schmp. 233°.

$C_{21}H_{18}N_4O_3$ (374.4) Ber. C 67.37 H 4.85 N 14.97 Gef. C 67.31 H 4.84 N 15.05

3-Methyl-8-benzyl-6.7-diphenyl-lumazin (28): 1.0 g *8-Hydrochlorid* wird mit 1.0 g *Benzil* in 15 ccm Dimethylformamid 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird heiß mit 10 ccm Wasser versetzt. Der beim Abkühlen abgeschiedene gelbe Niederschlag wird nach einiger Zeit abgesaugt, mit Äther gewaschen, bei 100° getrocknet (0.8 g) und aus Methanol umkristallisiert: 0.7 g zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 250—252°.

$C_{26}H_{20}N_4O_2$ (420.5) Ber. C 74.27 H 4.79 N 13.33 Gef. C 74.18 H 4.40 N 13.10

*2.4-Dioxo-3-methyl-6.6*a*-diisopropyl-1.2.3.4.8.9-hexahydro-6*a*H-oxazolo[2.3-*h*]pteridin (38)*: 1.6 g **6** werden in 10 ccm Wasser suspendiert, mit 1.2 ccm *Diisobutryl* in 10 ccm Äthanol versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus der gelbgrünen Lösung scheiden sich beim Abkühlen farblose Kristalle ab. Am andern Morgen wird abgesaugt, gewaschen, bei 100° getrocknet (0.9 g) und aus 35 ccm Äthanol mit Aktivkohle umkristallisiert: 0.65 g farblose Kristalle vom Schmp. 251°.

$C_{15}H_{22}N_4O_3$ (306.4) Ber. C 58.80 H 7.24 N 18.29 Gef. C 58.84 H 7.00 N 18.08

[222/66]