

Wolfgang Pfeleiderer und Rudolf Mengel

Pteridine, XLVIII<sup>1)</sup>

## Synthese von 7.8-Dihydro-, 5.6.7.8-Tetrahydro-lumazinen, 5-Methyl-7.8-dihydro-lumazinium-Salzen und eines Pteridinium-betains \*)

Aus dem Fachbereich Chemie der Universität Konstanz

(Eingegangen am 23. August 1971)



8-Substituierte Lumazine werden durch Natriumborhydrid bzw. katalytische Hydrierung glatt zu 5.6.7.8-Tetrahydro-lumazinen (**19**–**26**) reduziert. Ihre Reoxydation führt im sauren, neutralen und alkalischen Medium zunächst zur 7.8-Dihydrostufe (**28**–**33**), welche abgefangen werden kann. Unter Quartärisierungsbedingungen lassen sich die 7.8-Dihydro-lumazine mit Methyljodid bzw. *p*-Toluolsulfonsäure-methylester in 5-Methyl-7.8-dihydro-lumazinium-Salze (**34**–**36**) überführen. Ihre Neutralisation führt zu Pteridinium-betainen (**37**). Die Strukturen werden anhand von *pK*-Werten und UV-Spektren diskutiert.

Pteridines, XLVIII<sup>1)</sup>

## Synthesis of 7.8-Dihydro-, 5.6.7.8-Tetrahydro-lumazines, 5-Methyl-7.8-dihydro-lumazinium Salts and a Pteridinium Betaine \*)

8-Substituted lumazines can be reduced by sodium borohydride or catalytic hydrogenation to 5.6.7.8-tetrahydro derivatives (**19**–**26**). Reoxydation leads in acidic, neutral or basic solution to 7.8-dihydro-lumazines (**28**–**33**), which could be isolated. The latter compounds will be converted by methyl iodide or methyl *p*-toluenesulfonate under quaternation conditions to 5-methyl-7.8-dihydro-lumazinium salts (**34**–**36**) which give rise to pteridinium betaines (**37**) on neutralization. The structures of the synthesized compounds are discussed on the basis of *pK* values and u.v. spectra.



Die günstigen Eigenschaften der 8-substituierten Pterine als Ausgangssubstanzen für die Synthese von 7.8-Dihydro- und 5.6.7.8-Tetrahydro-Derivaten<sup>2)</sup> veranlaßte uns, analoge Untersuchungen in der Lumazin-Reihe durchzuführen. Die bekannten 8-substituierten Lumazine **10**–**15**<sup>3,4)</sup> haben wir durch eine Reihe 6.7-Di- (**16**) bzw. 8-Isopropyl-Derivate (**17**, **18**) ergänzt, wobei letztere Verbindungen in bekannter Weise durch Kondensation der entsprechenden 5-Amino-4-alkylamino-uracile (**8**, **9**) mit 1.2-Diketonen dargestellt wurden. **8** und **9** stammen dabei aus den Umsetzungen des

\*) Teilweise vorgetragen auf dem IV. Internationalen Pteridin-Symposium 1969 in Toba/Japan. W. Pfeleiderer und R. Mengel in Chemistry and Biology of Pteridines, S. 43, Internat. Acad. Printing Co., Tokyo 1970.

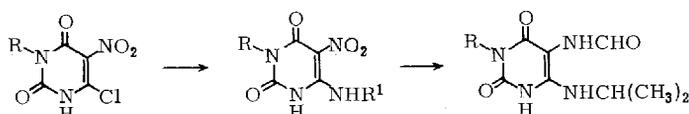
1) XLVII. Mitteil.: G. B. Barlin und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 104, 3069 (1971).

2) W. Pfeleiderer und R. Mengel, Chem. Ber. 104, 2293 (1971).

3) W. Pfeleiderer und G. Nübel, Chem. Ber. 93, 1406 (1960).

4) W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. 99, 3503 (1966).

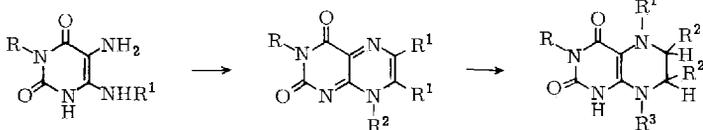
4-Chlor-5-nitro-uracils (**1**) und seines 1-Methyl-Derivates (**2**) mit Isopropylamin (**3**, **4**), reduktiver Formylierung zu **6** und **7** und nachfolgender Abspaltung der Formylgruppe mit methanolischer HCl.



	R
<b>1</b>	H
<b>2</b>	CH <sub>3</sub>

	R	R <sup>1</sup>
<b>3</b>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>4</b>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>5</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

	R
<b>6</b>	H
<b>7</b>	CH <sub>3</sub>



	R	R <sup>1</sup>
<b>8</b>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>9</b>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

10-18

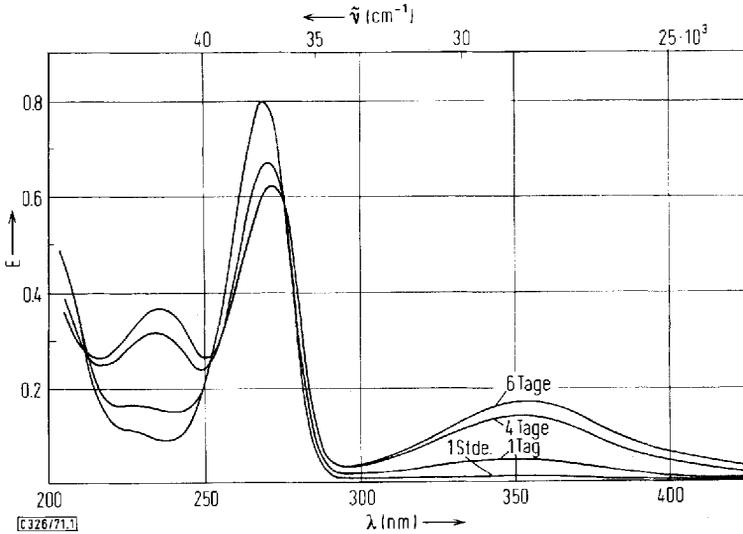
19-26

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>10</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>11</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>12</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
<b>13</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>14</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>15</b>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>16</b>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>17</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>18</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>19</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>21</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
<b>22</b>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>23</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>24</b>	H	CHO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>25</b>	H	CHO	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>26</b>	CH <sub>3</sub>	CHO	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

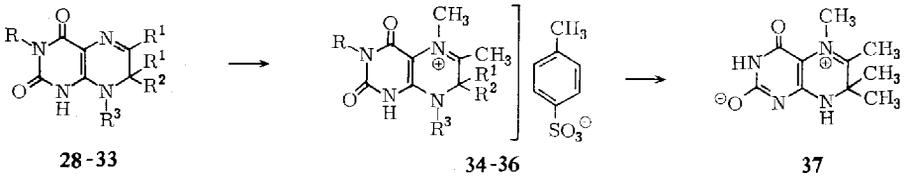
Mit Natriumborhydrid werden die 8-substituierten Lumazine, mit Ausnahme der 6.7-Diphenyl-Derivate, in Analogie zu den strukturverwandten Pterinen zur 5.6.7.8-Tetrahydrostufe reduziert. Infolge ihrer guten Löslichkeit bereitet aber die Isolierung und Abtrennung von den anorganischen Salzen gewisse Schwierigkeiten, so daß in dieser Reihe die katalytische Hydrierung mit Pt/H<sub>2</sub> vorzuziehen ist. Da infolge Autoxydation die Haltbarkeit der freien Tetrahydrolumazine<sup>5)</sup> selbst bei Gegenwart raumerfüllender Substituenten in 6- und 7-Stellung sehr begrenzt ist, haben wir von einigen Derivaten durch Acylierung mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid die oxydationsstabilen 5-Formyl-Verbindungen (**24**–**26**) dargestellt. Bei der Reoxydation der 8-subst. Tetrahydrolumazine wird im Gegensatz zu den entsprechenden Pterin-Derivaten<sup>2)</sup> keine Abhängigkeit vom pH festgestellt, denn hier bleibt sowohl im sauren Bereich (Abbild. 1) wie auch im neutralen bzw. alkalischen Gebiet die Reaktion zunächst auf der 7.8-Dihydro-Stufe stehen<sup>5)</sup>.

<sup>5)</sup> W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem. **747**, 111 (1971).

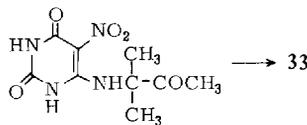


Abbild. 1. Zeitlicher Verlauf der Luftoxydation des 6,7,8-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazins (19) in der Kuvette bei pH 1,0 ( $c = 4,054 \cdot 10^{-4}$  Mol/l)

28–30 wurden auf diesem Wege durch Luftoxydation der entsprechenden Tetrahydro-Derivate in Wasser bzw. wäßrigem Alkohol dargestellt.



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
28	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	34	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
30	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	36	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
31	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>					
32	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>					
33	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H					



27

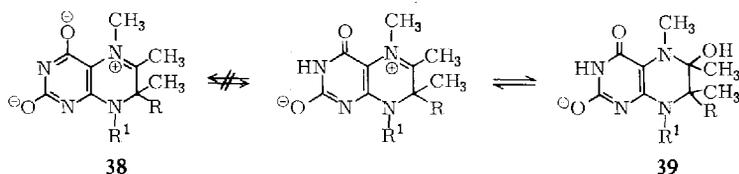
Die 6,7-Diphenyl-7,8-dihydro-lumazine 31 und 32 werden analog zur Pterin-Reihe<sup>2)</sup> wieder direkt erhalten, wenn man die gekreuzt konjugierten Ausgangsprodukte 13 und 14 mit NaBH<sub>4</sub> reduziert. Bei Gegenwart von Phenylgruppen in 6- und 7-Stellung kann nur durch Anwendung eines großen Überschusses an NaBH<sub>4</sub> oder besser durch katalytische Hydrierung die Dihydrostufe überschritten werden.

Die Synthese des 6.7.7-Trimethyl-7.8-dihydro-lumazins (**33**) als oxydationsstabilem Vertreter dieser Reihe wurde ausgehend vom 4-Chlor-5-nitro-uracil (**1**) und Methyl- $[\alpha$ -amino-isopropyl]-keton über das 5-Nitro-4- $[\alpha$ , $\alpha$ -dimethyl-acetonylamino]-uracil (**27**) durch reduzierende Cyclisierung realisiert.

Bei Quartärsalzbildung mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester verhalten sich die 7.8-Dihydro-lumazine analog wie die 7.8-Dihydro-pterine<sup>6)</sup>: Sie werden am N-5 zu den Lumaziniumtosylat-Salzen **34**–**36** methyliert. Zur Sicherung ihrer Strukturen haben wir die  $pK_a$ -Werte bestimmt und die hierauf basierenden UV-Absorptionsspektren der verschiedenen Ionenformen aufgenommen (Tab.).

Die strukturelle Übereinstimmung der *N*-5-Methyl-lumazinium-Ionen in **34**–**36** und der Monokationen der 7.8-Dihydro-lumazine **28**–**30** und **33** läßt sich aus den sehr ähnlichen Kurvenverläufen der UV-Spektren ablesen. Ferner übt die Quartärisierung in 5-Stellung einen starken acidifizierenden Effekt aus, welcher die Beweglichkeit von 1-H um rund 3  $pK$ -Einheiten in den sauren Bereich verschiebt. Der stark acide Charakter der *N*-5-Methyl-lumazinium-Kationen bringt mit sich, daß in dieser Reihe im Gegensatz zu den 5-Methyl-pterinium-Kationen<sup>6)</sup> die Abdissoziation von H-1 vor dem nucleophilen Angriff eines Hydroxyl-Ions in 6-Stellung erfolgt und es somit zu einer Lumazinium-betain-Bildung kommt. Die UV-Spektren bestätigen diesen Tatbestand, denn die Abspaltung von 1-H ist mit der erwarteten schwachen bathochromen Verschiebung der langwelligen UV-Bande verbunden (Abbild. 2), wogegen sich eine Addition in 6-Stellung durch eine starke Hypsochromie hätte zu erkennen geben müssen. Die Neutralisation des Tosylat-Salzes **36** führte zur Isolierung des 5.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumazinium-betains (**37**), wodurch unseres Wissens erstmals ein Betain der Pteridin-Reihe in Substanz erhalten wurde.

Verfolgt man die Veränderung der UV-Spektren der Betaine weiter in den alkalischen pH-Bereich, so resultiert ein neuer  $pK$ -Wert zwischen 9 und 10, und die langwellige Absorptionsbande verschiebt sich im Durchschnitt um rund 50  $m\mu$  nach kürzeren Wellenlängen. Diese starke Hypsochromie und die Tatsache, daß **35** das gleiche Verhalten zeigt, lassen sich nur in der Weise deuten, daß die Betain-Formen im alkalischen pH-Gebiet nicht unter Abdissoziation des Protons von N-3 zu **38**, sondern vielmehr unter nucleophiler Addition eines Hydroxyl-Ions in 6-Stellung zu Monoanionen von formalen 5.6.7.8-Tetrahydro-lumazin-Derivaten (**39**) weiterreagieren. Die Ammoniumfunktion muß hierbei als treibende Kraft der Pseudobasen-Bildung angesehen werden.



Die strukturelle Verwandtschaft der Pseudobasen **39** mit den echten 5.6.7.8-Tetrahydro-lumazinen spiegelt sich besonders deutlich durch die Ähnlichkeit ihrer UV-Absorptionsspektren wieder (Abbild. 3).

<sup>6)</sup> W. Pfeleiderer und R. Mengel, Chem. Ber. **104**, 2313 (1971).

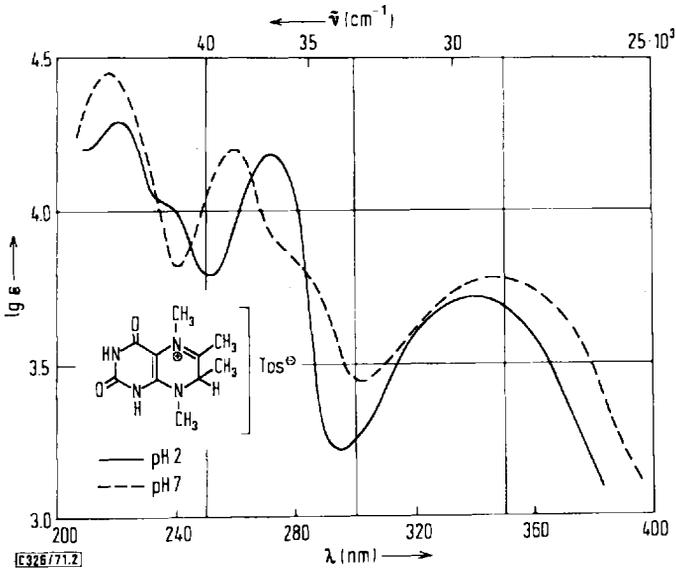
## Physikalische Daten von Lumazin-Derivaten

-lumazin	pK-Wert in Wasser 20°	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	UV-Absorptionsspektren lg $\epsilon_{\max}$	pH-Wert	pH-Molekularart *)	
6.7-Dimethyl-8-isopropyl-	0.00 $\pm$ 0.05 10.13 $\pm$ 0.1	248 [280] 258 282 242 [270]	363 410 313 369	4.02 [3.43] 4.12 4.03 4.24 [3.90]	4.11 4.08 4.21 3.69	+ 0 -
3.6.7-Trimethyl-8-isopropyl-	0.15 $\pm$ 0.05 10.8 $\pm$ 0.1	253 [280] 265 [280] 242	364 412 313 365	4.07 [3.35] 4.29 [3.93] 4.27	4.12 4.06 4.29 3.77	+ 0 -
6.7.8-Trimethyl-5.6.7.8-tetra- hydro-	4.55 $\bullet$ 0.05 8.30 $\pm$ 0.1	270 225	301 298	4.29 4.27	4.08 4.03	+ 0 -
3.6.7.8-Tetramethyl- 5.6.7.8-tetrahydro-		270		4.27	4.27	+ +
6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy- äthyl]-5.6.7.8-tetrahydro-		271		4.11	4.11	+ +
8-Methyl-6.7-diisopropyl- 5.6.7.8-tetrahydro-	4.00 $\pm$ 0.05 8.06 $\pm$ 0.05	272 227	306 303	4.35 4.45	4.17 4.21	+ 0 -
3.8-Dimethyl-6.7-diisopropyl- 5.6.7.8-tetrahydro-	4.17 $\pm$ 0.06 8.65 $\pm$ 0.1	272 227	307 301	4.21 4.41	4.15 4.16	+ 0 -
6.7.8-Trimethyl-5-formyl- 5.6.7.8-tetrahydro-	6.83 $\pm$ 0.03	228	289	4.33	4.28 4.19	0 -
6.7-Dimethyl-8-isopropyl-5- formyl-5.6.7.8-tetrahydro-		229	281	4.36	4.25 4.19	0 -
3.6.7-Trimethyl-8-isopropyl-5- formyl-5.6.7.8-tetrahydro-	7.22 $\pm$ 0.03	230	286	4.33	4.33 4.24	0 -
6.7.8-Trimethyl-7.8-dihydro-	2.80a) $\pm$ 0.05 7.24a) $\pm$ 0.05	236 273 280 313 230 280 320	351 313 320	4.08 4.33 4.20 3.81 4.36 4.12	3.85 3.81 3.91	+ 0 -

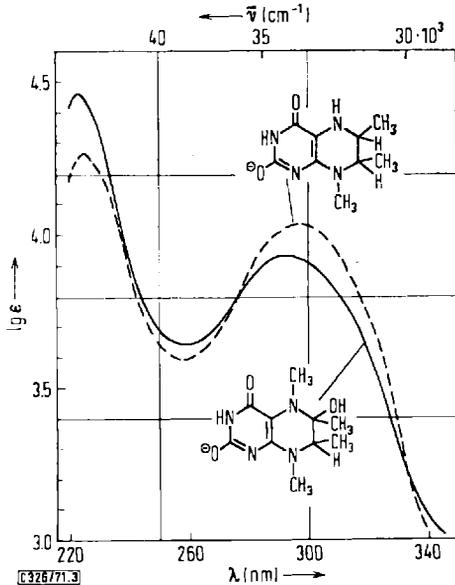
3.6.7.8-Tetramethyl-7.8-dihydro-	(29)	2.91 ± 0.05 7.30 ± 0.1	240 274 280 312	353	4.10 4.19 4.21 3.79	3.74	1.0 5.0	+
6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-7.8-dihydro-	(30)	2.66 ± 0.04 7.25 ± 0.09	232 285 320 239 272 349 277 310	349	4.37 4.12 3.83 4.07 4.16 3.73 4.16 3.82	3.73	-0.89 5.0	+
6.7.7-Trimethyl-7.8-dihydro-	(33)	2.97 ± 0.03 8.13 ± 0.04	231 282 318 233 269 345 275 308	345	4.32 4.09 3.81 4.03 4.17 3.72 4.20 3.75	3.72	1.0 5.0	+
8-Methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-	(31)	0.21 ± 0.1 6.13 ± 0.1	227 278 314 [242] 275 417 237 292 373	417	4.34 4.12 3.85 [4.08] 4.46 4.10 4.27 4.26 4.07	4.10	2.0 3.0	+
3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-	(32)	1.15 ± 0.1 6.70 ± 0.1	250 [287] 385 [240] 272 420 237 292 373	385	4.27 [4.11] 4.11 [3.98] 4.42 3.97 4.19 4.20 3.97	4.11	8.0 -2.0	+
5.6.7.8-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumaziniumtosylat	(34)	4.37 ± 0.05	[224] 263 [290] 385 221 [238] 273 341 218 260 [280] 347	385	[4.30] 4.21 [4.06] 4.05 4.29 [4.02] 4.18 3.72 4.45 4.20 [3.84] 3.78	4.05	10.0	+
3.5.6.7.8-Pentamethyl-7.8-dihydro-lumaziniumtosylat	(35)	4.45 ± 0.1 9.70 ± 0.1	223 291 223 276 345 221 262 355	355	4.46 3.93 4.28 4.11 3.69 4.47 4.21 3.79	3.93	2.0 7.0	+
5.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumaziniumtosylat	(36)	5.00 ± 0.05 9.25 ± 0.07	223 265 337 259 [272] 345 [255] 301	337	4.23 4.21 3.54 4.06 [3.97] 3.69 [3.65] 3.94	3.54	2.0 7.0	+
5.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumaziniumbetain	(37)		258 272 345	345	4.06 3.98 3.72	3.72	7.0	±

\* ) + = Kation; 0 = Neutralmolekül; - = Anion; ± = Zwitterion.

a) *J. M. MacAndless und R. Stewart, Canad. J. Chem.* **48**, 263 (1970); *pK* 2.86; 7.29.  
[ ] Schulter.



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren des Kations — (pH 2.0) und Betains - - - (pH 7.0) von 34



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von 34 — (pH 12.0) und 19 - - - (pH 11.0)

Die Alkylsubstitution in 8-Stellung übt verständlicherweise keinen entscheidenden Einfluß auf die physikalischen Eigenschaften der 5.6.7.8-Tetrahydro-lumazine und ihrer 5-Formyl-Derivate aus, so daß die früher diskutierten Befunde<sup>5)</sup> auch in dieser Reihe gültig sind.

Diese Arbeit wurde in großzügiger Weise von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* gefördert. Für wertvolle experimentelle Hilfe und die Bestimmung der physikalischen Daten danken wir den chem.-techn. Assistentinnen Fräulein *K. Kirchner* und Frau *M. Bischler*.

## Beschreibung der Versuche

*5-Nitro-4-isopropylamino-uracil* (3): Zu einer Lösung von 14.5 g *4-Chlor-5-nitro-uracil* (1)<sup>7)</sup> in 250 ccm Methanol werden 10.5 g *Isopropylamin* getropft und anschließend 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und säuert heiß mit Eisessig an. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (15.0 g) und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 12.5 g (78%) farblose Kristalle vom Schmp. 291–293° (Zers.).

$C_7H_{10}N_4O_4$  (214.2) Ber. C 39.25 H 4.71 N 26.16 Gef. C 38.99 H 4.88 N 25.96

*5-Nitro-4-isopropylamino-1-methyl-uracil* (4): Zu einer Lösung von 5.0 g *4-Chlor-5-nitro-1-methyl-uracil* (2)<sup>7)</sup> in 30 ccm Methanol werden 5.0 g *Isopropylamin* gegeben und dann 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und säuert heiß mit Essigsäure an. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus der 7fachen Menge Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.2 g (76%) farblose Kristalle vom Schmp. 260–263°.

$C_8H_{12}N_4O_4$  (228.2) Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.55 Gef. C 41.88 H 5.25 N 24.86

*4-Isopropylamino-5-formylamino-uracil* (6): 10.0 g *5-Nitro-4-isopropylamino-uracil* (3) werden in 200 ccm *Ameisensäure* suspendiert und dann nach Erwärmen spatelweise unter Rühren mit 10 g *Zinkstaub* versetzt. Es tritt heftige Reaktion ein, welche durch 10 Min. Kochen unter Rückfluß zu Ende geführt wird. Nach Abkühlen saugt man von den Zinksalzen ab, engt das Filtrat zur Trockne ein und behandelt den Rückstand mit Aceton. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wird der Niederschlag gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.7 g (49%) farblose Kristalle vom Schmp. 264° (Zers.).

$C_8H_{12}N_4O_3$  (212.2) Ber. C 45.28 H 5.70 N 26.40 Gef. C 45.30 H 5.58 N 26.32

*4-Isopropylamino-5-formylamino-1-methyl-uracil* (7): 2.0 g *5-Nitro-4-isopropylamino-1-methyl-uracil* (4) werden in 50 ccm *Ameisensäure* suspendiert und nach Erwärmen portionsweise mit 4 g *Zinkstaub* versetzt. Anschließend wird 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen vom Ungelösten engt man das Filtrat zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 10 ccm Aceton und stellt über Nacht in den Eisschrank. Der Niederschlag wird gesammelt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (78%) farblose Kristalle vom Schmp. 235°.

$C_9H_{14}N_4O_3$  (226.3) Ber. C 47.78 H 6.24 N 24.77 Gef. C 47.61 H 6.36 N 24.62

*5-Amino-4-isopropylamino-uracil* (8), *Hydrochlorid*: 4.3 g *4-Isopropylamino-5-formylamino-uracil* (6) werden in 100 ccm bei 0° gesättigter methanolischer *HCl* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, engt auf ein kleineres Volumen ein und saugt den Niederschlag ab. Nach Waschen mit Methanol und Äther Ausb. 3.6 g (80%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. >300° (Zers.).

$C_7H_{13}N_4O_2Cl$  (220.6) Ber. C 38.12 H 5.95 Cl 16.12 N 25.40  
Gef. C 37.67 H 5.75 Cl 15.79 N 24.91

<sup>7)</sup> *W. Pfeiderer* und *H. Walter*, *Liebigs Ann. Chem.* **677**, 113 (1964).

5-Amino-4-isopropylamino-1-methyl-uracil (**9**), Hydrochlorid: Wie vorstehend aus 3.1 g 4-Isopropylamino-5-formylamino-1-methyl-uracil (**7**) in 100 ccm methanolischer *HCl*. Ausb. 1.9 g (60%) farblose Kristalle vom Schmp.  $>280^\circ$  (beginnende Zers.).

$C_8H_{15}N_4O_2]Cl$  (234.7) Ber. C 40.95 H 6.44 Cl 15.11 N 23.87  
Gef. C 40.96 H 6.44 Cl 14.98 N 23.58

3.8-Dimethyl-6.7-diisopropyl-lumazin (**16**): 1.5 g 5-Nitro-4-methylamino-1-methyl-uracil (**5**)<sup>7)</sup> werden in 150 ccm Äthanol/Wasser (1:1) mit *Raney-Nickel/H<sub>2</sub>* in der Schüttel-Ente hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat mit 1.5 ccm *Diisobutyl* und 1 ccm Eisessig versetzt und 60 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die gelbgrün-fluoreszierende Lösung wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit 10 ccm kaltem Wasser digeriert. Nach Absaugen werden die gelben Kristalle aus 50 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.44 g (20%) gelbe Kristalle vom Schmp.  $253^\circ$ .

$C_{14}H_{20}N_4O_2$  (276.3) Ber. C 60.85 H 7.30 N 20.28 Gef. C 60.36 H 7.20 N 19.95

6.7-Dimethyl-8-isopropyl-lumazin (**17**): 2.0 g 5-Amino-4-isopropylamino-uracil-hydrochlorid (**8**·HCl) werden in 100 ccm Äthanol/Wasser (1:1) mit 1.5 g *Diacetyl* 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 30 ccm Aceton auf. Nach Kühlen im Eisschrank wird der Niederschlag gesammelt (1.9 g) und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (75%) gelbe Kristalle, ab  $250^\circ$  Zers.

$C_{11}H_{14}N_4O_2$  (234.2) Ber. C 56.40 H 6.02 N 23.92 Gef. C 56.21 H 5.98 N 24.21

3.6.7-Trimethyl-8-isopropyl-lumazin (**18**): 1.7 g 5-Amino-4-isopropylamino-1-methyl-uracil-hydrochlorid (**9**·HCl) werden mit 1.5 g *Diacetyl* in 100 ccm Äthanol/Wasser (1:1) 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in Aceton auf. Nach Kühlen wird der Niederschlag gesammelt (1.2 g). Man kristallisiert einmal aus Acetonitril und dann aus Essigester um. Trocknen bei  $100^\circ$ . Ausb. 0.72 g (40%) gelbe Kristalle vom Schmp.  $236-237^\circ$ .

$C_{12}H_{16}N_4O_2$  (248.3) Ber. C 58.05 H 6.50 N 22.57 Gef. C 58.10 H 6.47 N 22.40

6.7.8-Trimethyl-5.6.7.8-tetrahydro-lumazin (**19**): 2.06 g 6.7.8-Trimethyl-lumazin (**10**)<sup>3)</sup> werden in 50 ccm Wasser suspendiert, 0.15 g *Natriumborhydrid* zugegeben und nach 5 Min. 3 ccm 1*n HCl* zugesetzt. Man wiederholt diesen Prozeß mit denselben Mengenverhältnissen noch zweimal innerhalb 1 Stde. Nach weiterem 1 stdg. Stehenlassen und Anreiben mit einem Glasstab scheiden sich im Eisschrank farblose Kristalle ab (1.0 g). Man kristallisiert aus 70 ccm entgastem Äthanol unter Stickstoff um. Ausb. 0.45 g (20%) farblose Kristalle, welche sich ab  $220^\circ$  zersetzen.

$C_9H_{14}N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$  (219.2) Ber. C 49.31 H 6.89 N 25.56  
Gef. C 49.30 H 6.79 N 25.51

3.6.7.8-Tetramethyl-5.6.7.8-tetrahydro-lumazin (**20**): 0.58 g 3.6.7.8-Tetramethyl-lumazin (**11**)<sup>4)</sup> werden in 50 ccm Wasser und 0.1 g *PtO<sub>2</sub>/Wasserstoff* in der Schüttel-Ente hydriert. Nach Aufnahme von 2 Äquivalenten *H<sub>2</sub>* kommt die Reaktion zum Stillstand. Man saugt vom Katalysator ab, engt das Filtrat nach Zugabe einer Spatelspitze *Natriumborhydrid* i. Vak. zur Trockne ein, digeriert den Rückstand mit 5 ccm kaltem Äthanol, saugt ab und kristallisiert den Niederschlag aus 5 ccm Äthanol um. Ausb. 0.10 g (17%) farblose Kristalle vom Schmp.  $225^\circ$ .

$C_{10}H_{16}N_4O_2$  (224.2) Ber. C 53.55 H 7.19 N 24.99 Gef. C 53.45 H 7.10 N 25.28

6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-5.6.7.8-tetrahydro-lumazin (**21**): 1.05 g 6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-lumazin (**12**)<sup>3)</sup> werden in 50 ccm Wasser mit 0.1 g *PtO<sub>2</sub>* bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente hydriert. Nach 1 Stde. ist die Lösung entfärbt und die *H<sub>2</sub>*-Aufnahme

kommt zum Stillstand. Nach Absaugen und Einengen zur Trockne i. Vak. wird der Rückstand aus 40 ccm entgastem Äthanol unter Stickstoff umkristallisiert (Trocknen im Vakuum-exsiccator). Ausb. 0.52 g (48%) farblose Kristalle vom Schmp. 218–222°.

$C_{10}H_{16}N_4O_3$  (240.3) Ber. C 49.99 H 6.71 N 23.32 Gef. C 49.88 H 6.72 N 22.84

*8-Methyl-6,7-diisopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin* (**22**): 0.5 g *8-Methyl-6,7-diisopropyl-lumazin* (**15**)<sup>4</sup> werden in 70 ccm absol. Äthanol mit 0.15 g  $PtO_2/H_2$  in der Schüttel-Ente hydriert. Nach 20 Min. ist die Wasserstoffaufnahme beendet, und ein farbloser Niederschlag hat sich abgeschieden. Es wird unter Wasserstoff bis zur Auflösung erhitzt und dann vom Katalysator unter Stickstoff abfiltriert. Beim Abkühlen scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Nach Trocknen im Vakuumexsiccator Ausb. 0.33 g (69%) farblose Kristalle vom Schmp. 304°.

$C_{13}H_{22}N_4O_2$  (266.3) Ber. C 58.62 H 8.33 N 21.04 Gef. C 58.36 H 8.28 N 21.06

*3,8-Dimethyl-6,7-diisopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin* (**23**): 0.5 g *3,8-Dimethyl-6,7-diisopropyl-lumazin* (**16**) werden in 100 ccm Methanol mit 0.07 g  $PtO_2$  katalytisch hydriert. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 0.23 g (44%) farblose Kristalle vom Schmp. 217°.

$C_{14}H_{24}N_4O_2 \cdot 1/2 H_2O$  (289.4) Ber. C 58.13 H 8.71 N 19.37  
Gef. C 58.48 H 8.51 N 19.53

*6,7,8-Trimethyl-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin* (**24**): 0.5 g *6,7,8-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin* (**19**) werden in einem Gemisch aus 25 ccm *Ameisensäure* und 5 ccm *Acetanhydrid* 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser um. Ausb. 0.35 g (65%) farblose Kristalle vom Schmp. 310° (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_4O_3$  (238.2) Ber. C 50.42 H 5.92 N 23.52 Gef. C 50.37 H 5.97 N 23.44

*6,7-Dimethyl-8-isopropyl-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin* (**25**): 0.23 g *6,7-Dimethyl-8-isopropyl-lumazin* (**17**) werden in 50 ccm Methanol mit *Raney-Nickel*/ $H_2$  hydriert. Nach 1 Tag hat sich die Lösung entfärbt, und die Wasserstoffaufnahme kommt zum Stillstand. Man setzt ein Gemisch aus 5 ccm *Ameisensäure* und 5 ccm *Acetanhydrid* zu, filtriert vom Katalysator ab, erwärmt 10 Min. auf 50° und rotiert dann zur Trockne ab. Man nimmt in sehr wenig Äthanol auf, läßt abkühlen und erhält nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank 0.13 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. >270° (Zers.).

$C_{12}H_{18}N_4O_3$  (266.3) Ber. C 54.12 H 6.81 N 21.04 Gef. C 54.31 H 6.97 N 21.41

*3,6,7-Trimethyl-8-isopropyl-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin* (**26**): 0.4 g *3,6,7-Trimethyl-8-isopropyl-lumazin* (**18**) werden in 30 ccm Methanol mit 0.1 g  $PtO_2$  in der Schüttel-Ente hydriert. Die *Wasserstoff*-Aufnahme erfolgt sehr rasch, und nach 15 Min. ist die Reduktion beendet. Man filtriert vom Katalysator unter Stickstoff ab, engt das Filtrat zur Trockne ein und löst den Rückstand in einem Gemisch von 20 ccm *Ameisensäure* und 4 ccm *Acetanhydrid*. Nach 1stdg. Stehenlassen engt man erneut zur Trockne ein, nimmt in wenig Methanol auf und versetzt bis zur Trübung mit Äther. Nach Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt und nochmals aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 0.20 g (44%) farblose Kristalle vom Schmp. 242°.

$C_{13}H_{20}N_4O_3$  (280.3) Ber. C 55.70 H 7.19 N 19.99 Gef. C 55.70 H 7.45 N 20.00

*5-Nitro-4-[ $\alpha,\alpha$ -dimethyl-acetonylamino]-uracil* (**27**): 1.0 g *4-Chlor-5-nitro-uracil* (**1**) wird in 30 ccm Äthanol mit 0.8 g *Methyl-[ $\alpha$ -amino-isopropyl]-keton-hydrochlorid* versetzt und nach

Zugabe von 5 ccm *Triäthylamin* 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend kocht man noch 5 Stdn. unter Rückfluß, engt zur Trockne ein, digeriert mit 10 ccm verd. Essigsäure und saugt das gelbliche Produkt ab. Umkristallisation aus Äthanol mit Aktivkohle. Ausb. 0.20 g (15%) farblose Kristalle vom Schmp. 285° (Zers.).

$C_9H_{12}N_4O_5$  (256.2) Ber. C 42.19 H 4.72 N 21.87 Gef. C 42.39 H 4.86 N 21.65

*6.7.8-Trimethyl-7.8-dihydro-lumazin* (28)<sup>8)</sup>: Durch die Lösung von 1.0 g *6.7.8-Trimethyl-5.6.7.8-tetrahydro-lumazin* (19) in Äthanol/Wasser (1:1) wird während 90 Min. ein starker *Luftstrom* geleitet. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0.60 g (61%) gelbliche Nadelchen vom Schmp. 295° (Zers.) (Lit.<sup>7)</sup>: 298—300°, Zers.).

$C_9H_{12}N_4O_2$  (208.2) Ber. C 51.91 H 5.81 N 26.91 Gef. C 51.85 H 5.72 N 26.56

*3.6.7.8-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumazin* (29): Durch die unter Rückfluß siedende Lösung von 1.8 g *3.6.7.8-Tetramethyl-5.6.7.8-tetrahydro-lumazin* (20) in 100 ccm Wasser wird 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. *Luft* geleitet. Man engt zur Trockne ein, nimmt in 50 ccm Äthanol auf, filtriert von wenig Ungelöstem ab und kühlt das Filtrat im Eisschrank. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag bei 100° getrocknet. Ausb. 0.90 g (46%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 224° (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_4O_2$  (222.2) Ber. C 54.04 H 6.35 N 25.21 Gef. C 53.85 H 6.30 N 25.18

*6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-7.8-dihydro-lumazin* (30)<sup>9)</sup>: 1.05 g *6.7-Dimethyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-lumazin* (12)<sup>3)</sup> werden in 70 ccm Wasser mit 0.1 g *PtO<sub>2</sub>* und *Wasserstoff* in der Schüttel-Ente bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat durch 5 Stdn. Einleiten von *Luft* oxydiert und dann zur Trockne eingengt. Aus Äthanol Ausb. 0.52 g (50%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 245 bis 247° (Lit.<sup>9)</sup>: 260°, Zers.).

$C_{10}H_{14}N_4O_3$  (238.2) Ber. C 50.42 H 5.92 N 23.52 Gef. C 50.31 H 6.01 N 23.42

*8-Methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-lumazin* (31): 0.5 g *8-Methyl-6.7-diphenyl-lumazin* (13)<sup>4)</sup> werden in 50 ccm heißem Methanol suspendiert und dann mit 0.2 g *Natriumborhydrid* in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 15 Min. wird mit 1*n* HCl neutralisiert und der Niederschlag heiß abfiltriert (0.4 g). Nach Umkristallisieren durch Lösen in Dimethylformamid/Äthanol (1:1) und Zugabe von Wasser in der Hitze bis zur beginnenden Trübung Ausb. 0.33 g (62%) gelbliches Kristallpulver vom Schmp. 266°.

$C_{19}H_{16}N_4O_2 \cdot H_2O$  (350.4) Ber. C 65.13 H 5.18 N 15.99 Gef. C 65.08 H 5.21 N 16.22

*3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-lumazin* (32): 0.52 g *3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-lumazin* (14)<sup>4)</sup> werden in 20 ccm Methanol und 20 ccm Wasser suspendiert, leicht erwärmt und dann mit 0.5 g *Natriumborhydrid* versetzt. Unter Aufschäumen tritt Auflösung ein, und beim Abkühlen scheidet sich ein Niederschlag ab. Man säuert mit Essigsäure an und sammelt die Kristalle (0.35 g). Aus Äthanol/Wasser (1:1) 0.25 g (48%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 264°.

$C_{20}H_{18}N_4O_2$  (346.4) Ber. C 69.34 H 5.23 N 16.17 Gef. C 69.21 H 5.25 N 16.04

*6.7.7-Trimethyl-7.8-dihydro-lumazin* (33): 3.0 g *5-Nitro-4-[ $\alpha$ -dimethyl-acetonylamino]-uracil* (27) werden in einem Gemisch aus 100 ccm Methanol und 80 ccm 0.1*n* NaOH mit *Raney-Nickel*/ $H_2$  in der Schüttel-Ente hydriert. Nach Aufnahme von 3 Äquiv.  $H_2$  kommt die Reduktion zum Stillstand. Man setzt nochmals 25 ccm 0.2*n* NaOH zu, filtriert vom Katalysator ab, wäscht ihn mit 50 ccm Methanol aus und engt die vereinigten Filtrate nach

<sup>8)</sup> J. M. McAndless und R. Stewart, *Canad. J. Chem.* **48**, 263 (1970).

<sup>9)</sup> T. Rowan und H. C. Wood, *J. chem. Soc. [London]* **C 1968**, 452.

schwachem Ansäuern mit Essigsäure bis zur beginnenden Kristallisation ein. Nach Zugabe von Methanol scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Aus Wasser oder Äthanol Ausb. 1,8 g (74%) farblose Kristalle vom Schmp.  $>350^{\circ}$ .

$C_9H_{12}N_4O_2$  (208.2) Ber. C 51.91 H 5.81 N 26.91 Gef. C 51.84 H 5.88 N 26.61

5.6.7.8-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumazinium-tosylat (34): 0.5 g 6.7.8-Trimethyl-7.8-dihydro-lumazin (28) werden in 11.0 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester unter Rühren auf  $120^{\circ}$  erhitzt. Nach Auflösung der Substanz zu einer gelbroten Lösung läßt man etwas abkühlen und versetzt dann mit 10 ccm Methanol. Durch Zugabe von 80 ccm Äther scheidet sich ein sirupöses Produkt ab. Man dekantiert die überstehende Lösung und bringt den Rückstand durch Behandlung mit 20 ccm Aceton zur Kristallisation. Das bräunliche Produkt wird abgesaugt, in Äthanol-Lösung mit Aktivkohle behandelt und dann durch langsame Ätherzugabe wieder zur Abscheidung gebracht. Dieser Prozeß muß nochmals wiederholt werden. Ausb. 0.30 g (30%) hellbräunliche Kristalle vom Schmp.  $197-202^{\circ}$ .

$C_{10}H_{15}N_4O_2 \cdot C_7H_7SO_3 \cdot H_2O$  (412.4) Ber. C 49.51 H 5.86 N 13.59  
Gef. C 49.25 H 5.64 N 13.54

3.5.6.7.8-Pentamethyl-7.8-dihydro-lumazinium-tosylat (35): 0.7 g 3.6.7.8-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumazin (29) werden in 11.0 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester unter Rühren auf  $140^{\circ}$  erhitzt. Die Reaktion ist nach Entstehung einer klaren Lösung (rotbraun) beendet. Man versetzt zunächst mit 40 ccm Aceton und fällt dann mit Äther ein hellbräunliches Produkt aus. Es wird mit Aceton und Äther gewaschen und bei  $100^{\circ}$  getrocknet (0.80 g). Nach Lösen in Methanol und vorsichtigem Fällen mit Äther Ausb. 0.60 g (46%) hellbräunliche Kristalle vom Schmp.  $187^{\circ}$ .

$C_{11}H_{17}N_4O_2 \cdot C_7H_7SO_3$  (408.4) Ber. C 52.93 H 5.92 N 13.72  
Gef. C 52.70 H 5.89 N 13.53

5.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumazinium-tosylat (36): 0.5 g 6.7.7-Trimethyl-7.8-dihydro-lumazin (33) werden in 10.0 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester 15 Min. auf  $140-160^{\circ}$  unter Rühren im Ölbad erhitzt. Es tritt intermediär Auflösung ein, und dann scheidet sich ein cremefarbenes Produkt ab. Man saugt heiß ab, wäscht mit Äther (0.68 g) und kristallisiert aus Methanol um. Nach Trocknen bei  $100^{\circ}$  Ausb. 0.52 g (56%) cremefarbene Kristalle vom Schmp.  $252^{\circ}$ .

$C_{10}H_{15}N_4O_2 \cdot C_7H_7SO_3$  (394.4) Ber. C 51.77 H 5.62 N 14.21  
Gef. C 51.56 H 5.58 N 14.41

5.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-lumazinium-betain (37): 0.20 g 36 werden in 4 ccm Wasser auf eine Austauscher-Säule ( $10 \times 2$  cm) Amberlite IR-45 (OH-Form) gegeben. Es wird mit 100 ccm Wasser eluiert, das Eluat zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 20 ccm heißem Methanol behandelt. Nach Absaugen vom Ungelösten wird dem Filtrat bis zur beginnenden Kristallabscheidung langsam Äther zugesetzt. Nach Stehenlassen im Eisschrank werden die Kristalle im Vakuumexsiccator über  $P_4O_{10}$  getrocknet. Ausb. 0.02 g (16%) cremefarbene Kristalle vom Schmp.  $232^{\circ}$  (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_4O_2 \cdot H_2O$  (240.3) Ber. C 49.99 H 6.71 N 23.32  
Gef. C 50.11 H 6.61 N 23.36