

Pteridine, LIX¹⁾

Synthese von 7-Amino-, 7-Hydroxy- und 7-Methoxylumazin-5-oxiden und eine neue Pteridin \rightarrow Purin-Umwandlung²⁾

Wolfgang Hutzenlaub*), Hiroshi Yamamoto**),
Gordon B. Barlin***) und Wolfgang Pfeleiderer*****)

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart und dem Fachbereich Chemie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, Postfach 733

Eingegangen am 4. Juli 1973

7-Hydroxy- (5, 7) und 7-Methoxy-6-methylumazine (6, 8) lassen sich durch Oxidation mit H_2O_2 in die entsprechenden 5-Oxide 12–15 überführen. Beim Kochen mit Acetanhydrid werden die 7-Methoxylumazin-5-oxide (13, 15) zu den Ausgangsverbindungen deoxygeniert, während die entsprechenden 7-Hydroxy-Derivate (12, 14) unter Ringverengung 1,3-disubstituierte Harnsäuren (25, 26) liefern. Ein möglicher Reaktionsmechanismus dieser Pteridin \rightarrow Purin-Umwandlung wird auf der Basis von Isotopenexperimenten diskutiert.

Pteridines, LIX¹⁾

Synthesis of 7-Amino-, 7-Hydroxy- and 7-Methoxylumazine 5-Oxides and a new Pteridine \rightarrow Purine Transformation²⁾

7-Hydroxy- (5, 7) and 7-methoxy-6-methylumazines (6, 8) can be converted to the corresponding 5-oxides 12–15 by H_2O_2 oxidation. Refluxing in acetic anhydride lead to deoxygenation of the 7-methoxylumazine 5-oxides (13, 15) whereas the corresponding 7-hydroxy derivatives (12, 14) react under ring contraction to 1,3-disubstituted uric acids (25, 26). A possible reaction mechanism of this pteridine \rightarrow purine transformation will be discussed on the basis of isotope experiments.

Kürzlich^{1,3)} konnte gezeigt werden, daß der Pyrazinring in 2,4-disubstituierten Pteridin-Derivaten direkt zu *N*-Oxiden oxidiert werden kann, wobei Alkyl- und Arylsubstituenten in 6- und/oder 7-Stellung geringfügig stören. In diesem Zusammenhang interessierte die Frage, wie starke Elektronendonator-Substituenten am Pyrazinteil diese Oxidation beeinflussen. Deshalb haben wir verschiedene 7-Amino-, 7-Hydroxy- und 7-Methoxylumazine mit H_2O_2 umgesetzt und berichten hier über die Ergebnisse.

*) Teil der Dissertation W. Hutzenlaub, Univ. Stuttgart 1967.

**) Alexander von Humboldt-Stipendiat 1970/72.

***) Alexander von Humboldt-Stipendiat 1967/68.

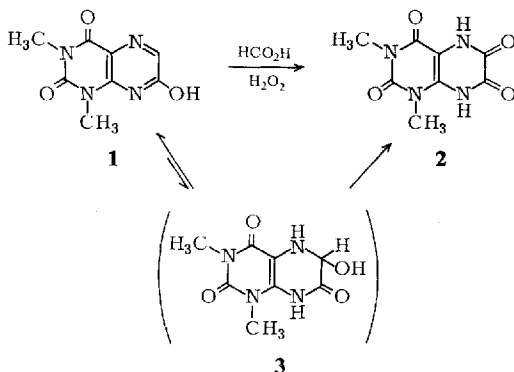
*****) Neue Anschrift (zugleich Korrespondenz-Anschrift): Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, Postfach 733.

1) LVIII. Mittell.: H. Yamamoto, W. Hutzenlaub und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 3175 (1973).

2) W. Hutzenlaub, G. B. Barlin und W. Pfeleiderer, Angew. Chem. 81, 624 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 8, 608 (1969).

3) W. Pfeleiderer und W. Hutzenlaub, Chem. Ber. 106, 3149 (1973).

7-Hydroxy-1,3-dimethylumazin (**1**)⁴⁾ zeigte in Ameisensäure mit Perhydrol eine sehr heftige exotherme Reaktion, welche schließlich auf eine oxidative Zerstörung des heterocyclischen Ringsystems hinauslief. Setzt man jedoch das H₂O₂ langsam in kleinen Portionen zu, wobei gleichzeitig auf nur mäßigen Temperaturanstieg geachtet wird, so läßt sich ein verhältnismäßig hochschmelzendes Produkt in immerhin 50proz. Ausbeute isolieren. Die C,H,N-Analyse deutete zunächst auf die Struktur des erwarteten *N*-5-Oxids (**11**) hin, was sich aber bei genauerer Charakterisierung und Vergleich mit authentischem Material nicht halten ließ, sondern zugunsten des isomeren 1,3-Dimethyl-6,7-dioxo-5,6,7,8-tetrahydroumazins (**2**)⁵⁾ revidiert werden mußte.



Der Mechanismus dieser Reaktion dürfte wahrscheinlich in einer einfachen Dehydrierung des in geringer Konzentration vorliegenden und daher selbst in wäßrigem Medium noch nicht nachgewiesenen kovalenten Hydrates **3** zu suchen sein, zumal beim Pteridin⁶⁾ selbst und verschiedenen Chinoxalinen⁷⁾ und Chinazolinen^{8,9)} ein zum Ringstickstoffatom α -ständiges C-Atom schon in gleicher Weise „oxidiert“ wurde. Eine primäre *N*-Oxidbildung in 5-Stellung mit nachfolgender Umlagerung zu **2** braucht als Alternative nicht diskutiert zu werden, da sich das auf anderem Wege dargestellte 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazin-5-oxid (**11**) unter den gewählten Reaktionsbedingungen als stabil erwies. Überrascht hat dann die Tatsache, daß das 7-Methoxy-1,3-dimethylumazin (**4**) in einer analogen Oxidationsreaktion ausschließlich das entsprechende *N*-5-Oxid (**10**) lieferte, dessen Struktur sich aus der Gegenwart eines *N*-1-Substituenten und der dadurch bedingten sterischen Behinderung des *peri*-ständigen N-8-Atoms³⁾ ergibt.

Durch milde alkalische Verseifung der Methoxygruppe mittels 0,1 *N* NaOH läßt sich hieraus dann das 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazin-5-oxid (**11**) in 48proz. Ausbeute gewinnen, wobei allerdings als Nebenprodukt unter Ringöffnung auch das 6-Methoxy-2-methylamino-3-(methylcarbamoyl)pyrazin-4-oxid (**20**) gebildet wird. Seine Stabilität beruht wahrscheinlich auf einer zweifachen intramolekularen Wasser-

4) W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2588 (1957).

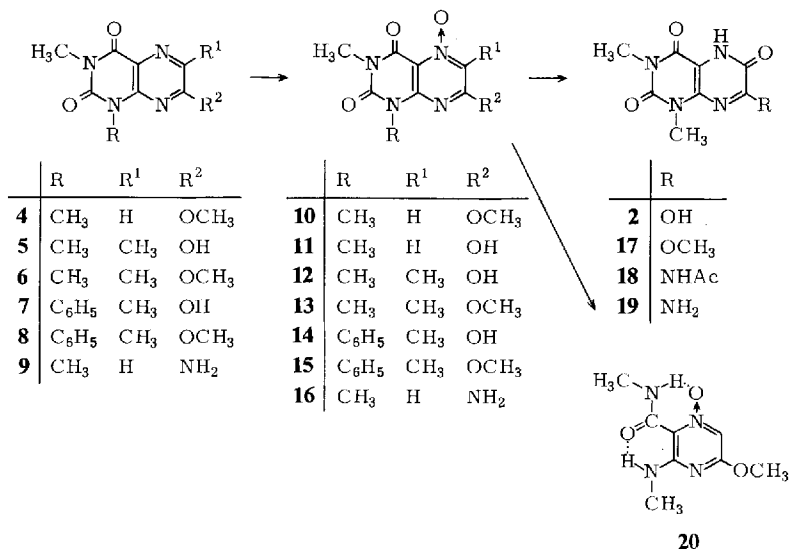
5) W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2631 (1957).

6) A. Albert, D. J. Brown und G. Cheeseman, J. Chem. Soc. **1952**, 4219.

7) I. K. Landquist, J. Chem. Soc. **1953**, 2816.

8) I. K. Landquist, J. Chem. Soc. **1956**, 1885.

9) K. Adachi, Yakugaku Zasshi **77**, 507 (1957) [C. A. **51**, 14744i (1957)].



stoffbrückenbindung. Verständlicherweise reduzieren sich bei Gegenwart eines Alkylsubstituenten in 6-Stellung die oxidativen Reaktionsmöglichkeiten, so daß die 7-Hydroxylumazine **5** und **7** sowie ihre entsprechenden 7-O-Methyl-Derivate **6** und **8** sowohl in Trifluoressigsäure mit 85proz. Wasserstoffperoxid als auch in Ameisensäure mit Perhydrol ohne Schwierigkeiten zu den *N*-5-Oxiden **12**–**15** oxidiert werden können. Es fällt lediglich auf, daß sich die 7-Hydroxylumazin-5-oxide **12** und **14** in wesentlich schlechteren Ausbeuten als die 7-Methoxyverbindungen **13** und **15** isolieren lassen. Da in den ersteren Fällen in der Reaktionslösung weder die Ausgangsverbindung noch weitere Reaktionsprodukte nachgewiesen werden konnten, ist anzunehmen, daß analog zu **1** ein Teil des Lumazins oxidativ zerstört wird.

Das 7-Amino-1,3-dimethylumazin (**9**)¹⁰ verhält sich analog **4** und wird in H₂O₂/Trifluoressigsäure glatt zum 5-Oxid **16** oxidiert. Beim Versuch, die 7-Aminogruppe sauer zu verseifen, um auf diesem Wege ebenfalls **11** zu erhalten, resultierte jedoch unter gleichzeitiger Umlagerung der *N*-Oxid- zur 6-Oxo-Funktion das 1,3-Dimethyl-6,7-dioxo-tetrahydroalumazin (**2**). **11** zeigt diese Reaktion ebenfalls, wenn man es entweder mit 2 N HCl oder in einer echten *Katada*-Umlagerung¹¹ mit Acetanhydrid kocht. Bei der Einwirkung von Acetanhydrid auf **11** bzw. **16** wird entsprechendes Reaktionsverhalten festgestellt, und man isoliert 7-Methoxy- (**17**) bzw. 7-Acetamino-1,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydroalumazin (**18**), wobei letzteres alkalisch zum bislang unbekanntem **19** entacyliert werden kann.

Zur genaueren Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen haben wir ihre UV-Absorptionsspektren, basierend auf den zuvor bestimmten p*K*_a-Werten, aufgenommen (Tab. 1).

¹⁰ F. F. Blicke und H. C. Godt, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2798 (1954).

¹¹ M. Katada, J. Pharm. Soc. Japan **67**, 51 (1947) [C. A. **45**, 9536 (1951)].

V. J. Traynelis in Mechanisms of Molecular Migrations. Herausgeber: B. S. Thyagarajan, Bd. 2, S. 1, Interscience Publ., New York 1969.

Tab. 1. Physikalische Daten von Lumazin-Derivaten

<i>-lumazin</i>	pK-Werte in H ₂ O 20°C Streuung	UV-Absorptionsspektren			pH-Wert	Mole- kül- art*)				
		λ_{max} (nm)	$\lg \epsilon$	$\lg \epsilon$						
7-Hydroxy-1,3-dimethyl- (1) ⁽⁴⁾	3.47 ± 0.03	238 [240]	263 277	325 329	4.04 [3.86]	3.81 3.96	4.10 4.23	1.0 5.7	0 —	
7-Methoxy-1,3-dimethyl- (4) ⁽⁴⁾		239	262	322	4.09	3.84	4.13	5.0	0	
7-Hydroxy-1,3,6-trimethyl- (5) ⁽⁴⁾	3.80 ± 0.02	269	284	327	3.82	3.79	4.09	1.5	0	
7-Methoxy-1,3,6-trimethyl- (6) ⁽⁴⁾		[235]	265	324	[3.98]	3.86	4.07	5.0	0	
7-Hydroxy-3,6-dimethyl- 1-phenyl- (7)	3.86 ± 0.01			280 278 328			4.03 4.01 4.24	1.0 6.0	0 —	
7-Methoxy-3,6-dimethyl- 1-phenyl- (8)		[225]	262	322	[4.16]	4.04	4.08	MeOH	0	
7-Amino-1,3-dimethyl- (9)	—1.05 ± 0.1	227 215	261 247	365 336	4.50 4.46	4.07 3.84	4.17 3.98 4.23	—3.0 5.0	+ 0	
<i>-lumazin-</i>										
7-Methoxy-1,3-dimethyl-5-oxid (10)		250	287	340		4.39	3.84	3.94	MeOH	0
7-Hydroxy-1,3-dimethyl-5-oxid (11)	2.30 ± 0.05	243 230	285 257	339 [280]	4.34 4.40	3.91 [3.78]	4.01 4.12	0.0 6.0	0 —	
7-Hydroxy-1,3,6-trimethyl-5-oxid (12)	2.57 ± 0.06	250 228	284 258	339 337	4.25 4.36	3.76 4.18	4.01 4.13	0.0 6.0	0 —	
7-Methoxy-1,3,6-trimethyl-5-oxid (13)		246	287	342		4.41	[3.72]	3.96	MeOH	0

Tabelle 1 (Fortsetzung)

<i>-lumazin-</i>	pK-Werte in H ₂ O 20°C Streuung	λ_{\max}	UV-Absorptionsspektren $\lg \epsilon$	pH-Wert	Mole- kül- art*)
7-Hydroxy-3,6-dimethyl- 1-phenyl-...-5-oxid (14)	2.84 ± 0.07	252 [285] 229 260	334 4.26 [3.83] 4.33 4.24	0.0 6.0	0 —
7-Methoxy-3,6-dimethyl- 1-phenyl-...-5-oxid (15)		248 [285]	340 4.35 [3.81]	MeOH	0
7-Amino-1,3-dimethyl- ...-5-oxid (16)	--1.59 ± 0.1	230 255 237 261 [288]	353 4.52 3.95 4.42 4.32 [3.84]	-4.0 5.5	+ 0
<i>-lumazin</i>					
1,3-Dimethyl-6,7-dioxo- tetrahydro- (2)	3.63 ± 0.03	292 330 289 334 348 [365]	4.03 3.98 3.92 4.17 4.19 [3.95]	1.0 7.0	0 —
7-Amino-1,3-dimethyl- 6-oxo-dihydro- (19)	--2.59 ± 0.06 8.09 ± 0.1	224 283 357 [368] 243 [250] 280 342 238 285 [341] 353 [367]	4.19 3.92 3.93 [3.92] 4.20 [4.15] 3.88 4.09 4.14 [3.97] 3.85 [4.11] 4.19 [4.06]	-5.5 3.15 11.0	+ 0 —
7-Acetamino-1,3-dimethyl- 6-oxo-dihydro- (18)		243 [270] 377 [395]	4.32 [4.03] 4.12 [4.01]	MeOH/ H ₂ O (1:1)	0

*) + ++ Kation, 0 = Neutralmolekül, — = Monoanion, [] Schulter.

Ein Vergleich der physikalischen Eigenschaften der *N*-5-Oxide mit denen ihrer Ausgangssubstanzen lehrt, daß erwartungsgemäß einmal die Acidität der 7-Hydroxygruppe durch die *N*-Oxidfunktion um ca. 1.0–1.2 p*K*-Einheiten zugenommen und zum andern eine bathochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande sowohl in den Neutralkmolekülen als auch parallel dazu in ihren Monoanionen stattgefunden hat.

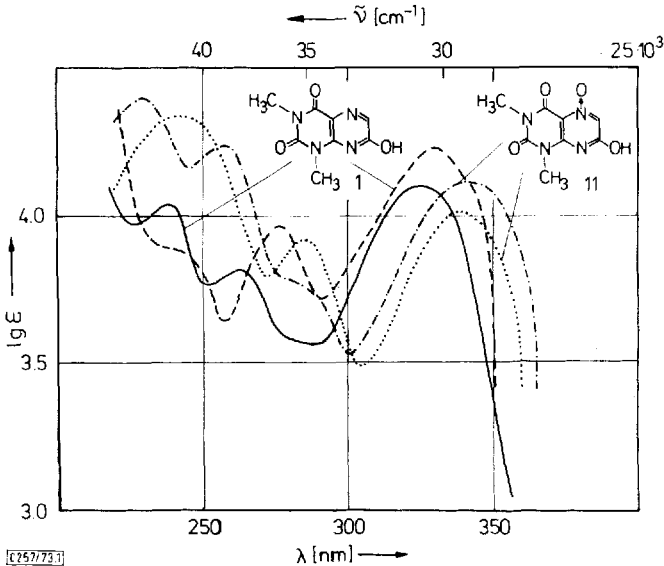


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutralkmoleküle und Monoanionen von **1** (pH 1.0) —; **1** (pH 5.7) --- und **11** (pH 0.0) ····; **11** (6.0) - - - -

Die strukturellen Zusammenhänge zwischen **11** und **16** bzw. **2** und **19** lassen sich aus der Anwendung der *Jones-Regel*¹²⁾, d. h. durch Vergleich der Monoanionen ersterer Verbindungen mit den Neutralkmolekülen der 7-Aminolumazine, eindeutig ersehen (Abb. 2 und 3).

Beim Versuch, die 6-substituierten 1,3-Dimethyl-7-hydroxy- bzw. 7-Methoxylumazin-5-oxide einer *Kobayashi*¹³⁾-*Boekelheide*¹⁴⁾-Umlagerung zum entsprechenden 6-Acetoxy-methyl-Derivat zugänglich zu machen, gehen beim Kochen mit Acetanhydrid **13** und **15** unter Desoxygenierung in die Ausgangssubstanzen **6** und **8** über; die entsprechenden 7-Hydroxy-6-methylumazin-5-oxide **12** und **14** zeigen dagegen eine recht ungewöhnliche Reaktion, die aufgrund des Verschwindens der für Pteridine typischen Fluoreszenz in einer tiefgreifenden Skeletttumwandlung bestehen mußte. Die Reaktionsprodukte konnten schließlich als 1,3-Dimethyl- (**25**) und 1-Methyl-3-phenylharnsäure (**26**) identifiziert werden. Der mögliche Verlauf dieser Ringkontraktion ließ sich durch Isotopenexperimente klären. Es wurde nämlich gefunden, daß

¹²⁾ R. N. Jones, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 2127 (1945).

¹³⁾ G. Kobayashi und S. Furukawa, Pharm. Bull. Japan **1**, 347 (1953).

¹⁴⁾ V. Boekelheide und J. Linn, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1286 (1954).

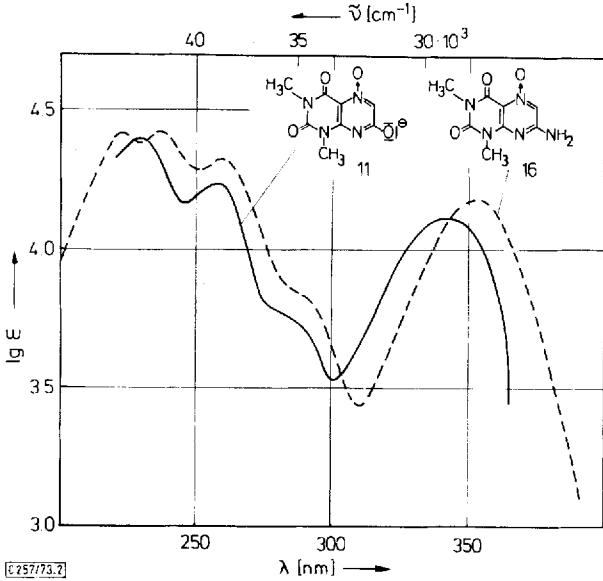


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren des Monoanions von **11** (pH 6.0) ——— und des Neutralmoleküls von **16** (pH 5.5) - - -

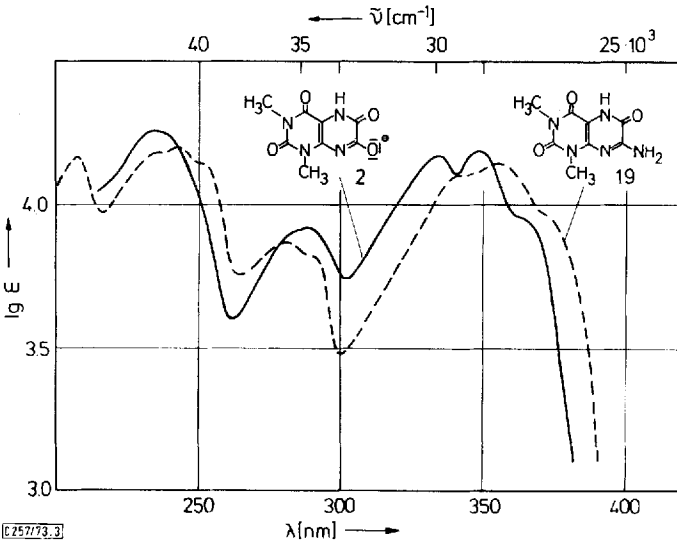
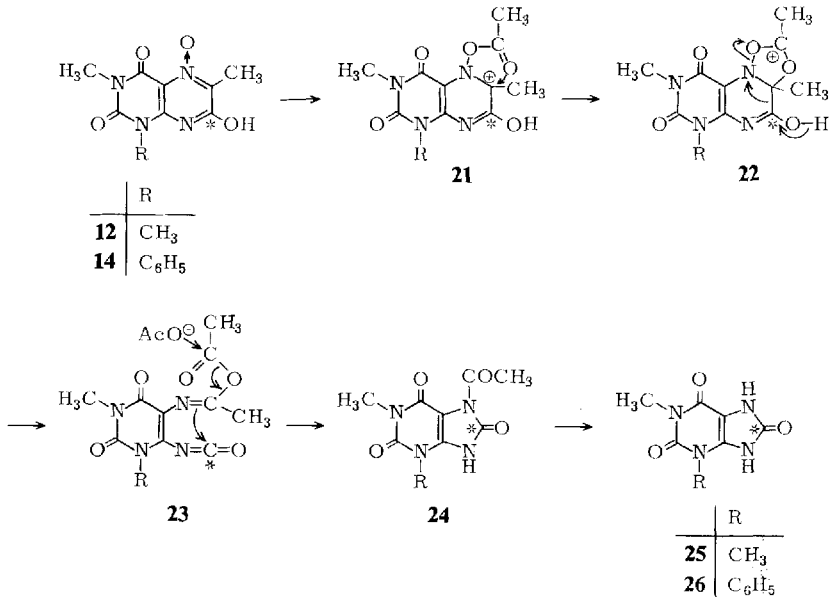


Abb. 3. UV-Absorptionsspektren des Monoanions von **2** (pH 7.0) ——— und des Neutralmoleküls von **19** (pH 3.15) - - -

nur bei Markierung von C-7 in **5** mit ^{14}C radioaktive 1,3-Dimethylharnsäure (**25**) gebildet wird, wogegen das $[6-^{14}\text{C}]$ -Derivat **5** sowie die Umsetzung von nichtmarkiertem **5** mit $[1-^{14}\text{C}]$ Acetanhydrid zu keiner Aktivität im Purin-Derivat führten. Ein Mechanismus, der den experimentellen Befunden am ehesten gerecht wird, geht, im Gegensatz zu einer früheren Formulierung²⁾ davon aus, daß sinnvollerweise primär eine Acetylierung am *N*-Oxid zu **21** erfolgt und sich die Stabilisierung über **22** im Sinne einer *Grob*-Fragmentierung¹⁵⁾ zu **23** und dessen Cyclisierung zum 7-Acetylharnsäure-Derivat (**24**) vollzieht. Verseifung führt dann zur 1,3-Dimethyl- (**25**) bzw. 1-Methyl-3-phenylharnsäure (**26**).



Die neuartige Umlagerungsreaktion steht allerdings nicht für sich allein, sondern scheint allgemeinerer Natur zu sein, da in neuester Zeit auch bei den Chinoxalonen Ringverengung zu Benzimidazol-2-onen¹⁶⁾ beobachtet wurde. Die Ringkontraktion vom Pyrazin- zum Imidazolkern war in der Pteridinreihe bisher nur bei enzymatischen Reaktionen mit Hilfe von *Alcaligenes faecalis* möglich gewesen, während die umgekehrte Umwandlung von Purinen in Pteridine auf chemischem Wege^{17,18)} schon mehrfach beschrieben wurde und eine derartige Ringerweiterung bekanntlich bei der Biosynthese des Pteridinringes¹⁹⁾ eine entscheidende Rolle spielt.

¹⁵⁾ A. R. Katritzky und J. M. Lagowski, Chemistry of the Heterocyclic *N*-Oxides, S. 336, Academic Press, New York 1970.

¹⁶⁾ Y. Ahmad, M. S. Habib, A. Mohammady, B. Bakhtiari und S. A. Shamsi, J. Org. Chem. **33**, 201 (1968).

¹⁷⁾ A. Albert, Biochem. J. **65**, 124 (1957).

¹⁸⁾ W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **92**, 2648 (1959).

¹⁹⁾ F. Weygand, H. Simon, G. Dahms, M. Waldschmidt, H. J. Schliep und H. Wacker, Angew. Chem. **73**, 402 (1961).

Für großzügige finanzielle Unterstützung möchten wir Herrn Prof. Dr. *H. Bredereck*, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* auch an dieser Stelle herzlich danken.

G. Barlin und H. Yamamoto danken der *Alexander von Humboldt-Stiftung* für ein Forschungsstipendium und Herrn Doz. Dr. *O. Müller* und Mitarb. vom Isotopenlaboratorium der Chemischen Institute der Universität Stuttgart für ihre wertvolle Unterstützung bei den Isotopenexperimenten recht herzlich.

Experimenteller Teil

Die Prüfung der synthetisierten Substanzen auf Reinheit wurde papierchromatographisch auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Mgl in den Systemen a) 3proz. Ammoniumchlorid, b) *n*-Butanol/5 *N* Essigsäure (2 : 1) und c) *n*-Propanol/1proz. Ammoniak (2 : 1) vorgenommen.

Zur Auswertung der Isotopenversuche wurde der Flüssigkeitszintillationszähler der Firma Packard, Tri-Carb-Modell 3003, verwandt.

*1,3-Dimethyl-6,7-dioxo-5,6,7,8-tetrahydrollumazin (2)*⁵⁾

a) 2.0 g 7-Hydroxy-1,3-dimethylllumazin (**1**)⁴⁾ in 30 ml Amcisensäure werden sehr langsam tropfenweise mit 5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Die Temperatur sollte hierbei 40°C nicht übersteigen. Nach 4 d engt man im Rotationsverdampfer zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser um. Ausb. 1.1 g (51%) farblose Kristalle vom Schmp. >360°C. Lit.¹⁰⁾ Schmp. >360°C.

b) 40 mg 7-Hydroxy-1,3-dimethylllumazin-5-oxid (**11**) werden in 5 ml Acetanhydrid 30 min gelinde unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mehrfach mit Äthanol und engt jeweils wieder ein. Anschließend wird der bräunliche Rückstand in 10 ml Wasser 10 min unter Rückfluß gekocht, mit wenig Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren im Eisschrank gekühlt. Es scheiden sich 22 mg (55%) fahlgelbliche Blättchen vom Schmp. >360°C ab. Die Substanz stimmt chromatographisch sowie UV- und IR-spektrometrisch mit authent. **2** überein.

c) 12 mg **11** werden in 3 ml 2 *N* HCl 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Konzentrieren auf ca. 1 ml wird über Nacht gekühlt. Der abgeschiedene Niederschlag, 8 mg (75%) vom Schmp. 360°C, erweist sich nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen bei 100°C mit **2** identisch.

d) Eine Suspension von 30 mg 7-Amino-1,3-dimethylllumazin-5-oxid (**16**) in 10 ml 2 *N* HCl wird unter Rühren 1.5 h gelinde unter Rückfluß gekocht, wobei Lösung eintritt. Man engt zur Trockne ein und löst den Rückstand in 5 ml Wasser. Nach Kühlen über Nacht wird der abgeschiedene Niederschlag (25 mg) gesammelt. Er besteht nach dem Chromatogramm aus **2** als Hauptprodukt und einer kleinen Beimengung an **19**. Umkristallisation aus 20 ml 50proz. wäßr. Äthanol, wobei **19** ungelöst bleibt, liefert 18 mg (60%) blaßgelbe Prismen vom Schmp. >360°C, in sämtlichen Charakteristika mit **2** übereinstimmend.

*7-Methoxy-1,3-dimethylllumazin (4)*⁴⁾: Durch Zusammengießen einer heiß gesättigten methanolischen Lösung von 7-Hydroxy-1,3-dimethylllumazin (**1**) und einer konzentrierten Natriummethylat-Lösung erhält man das Na-Salz von **1**. Nach Absaugen und Trocknen wird 1.0 g hiervon in 20 ml absol. DMF mit 0.65 g Methyljodid unter Rühren solange bei 50°C rückfließend erhitzt, bis vollständige Auflösung eingetreten ist. Man engt i. Vak. zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 30 ml Wasser und sammelt den Niederschlag (0.6 g). Umkristallisation aus Aceton/Wasser (1:1) ergibt 0.46 g (48%) farblose Nadeln vom Schmp. 194°C. Lit.⁴⁾ 195–196°C. Das Produkt stimmt auch chromatographisch mit authent. Material überein.

7-Hydroxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin (7): 3.0 g 4,5-Diamino-1-methyl-3-phenyluracil²⁰⁾ werden in 40 ml Wasser und 20 ml Äthanol aufgeschlämmt, mit 3.0 g Brenztraubensäure-äthylester versetzt und 1.5 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag (4.0 g) ab und wäscht gut mit Wasser. Umkristallisation aus 250 ml Methanol ergibt 3.2 g (87%) farblose Kristalle vom Schmp. 354–355°C (Zers.).

$C_{14}H_{12}N_4O_3$ (284.3) Ber. C 59.15 H 4.26 N 19.71 Gef. C 59.03 H 4.25 N 19.84

7-Methoxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin (8): 4.0 g 7 werden in 50 ml Wasser aufgeschlämmt, auf 40°C erwärmt und mit konz. Natronlauge bis pH 9 versetzt. Unter intensivem Rühren tropft man langsam 10 ml Dimethylsulfat einerseits und Natronlauge andererseits in der Weise zu, daß der pH-Wert während der Methylierung zwischen 8 und 9 gehalten wird. Es wird mehrfach unterbrochen, um den jeweils sich abscheidenden Niederschlag durch Absaugen zu sammeln. Das Reaktionsprodukt liefert nach Umkristallisation aus ca. 200 ml Methanol 2.1 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 281°C.

$C_{15}H_{14}N_4O_3$ (298.3) Ber. C 60.39 H 4.73 N 18.78 Gef. C 60.36 H 4.65 N 18.64

7-Methoxy-1,3-dimethylumazin-5-oxid (10): 2.42 g 7-Methoxy-1,3-dimethylumazin (4) in 25 ml Trifluoressigsäure werden nach Kühlen auf 0°C langsam in kleinen Portionen mit 2.5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid innerhalb von 2 h versetzt. Man rührt 8.5 h bei 0°C, engt am Rotationsverdampfer unterhalb von 20°C zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in Methanol auf. Nach Konzentrieren auf ca. 30 ml wird über Nacht gekühlt und der chromatographisch reine Niederschlag, 2.15 g, vom Schmp. 253–254°C (Zers.) gesammelt. Aus dem Filtrat lassen sich durch weiteres Einengen nochmals 0.3 g vom Schmp. 252°C (Zers.) isolieren, so daß sich die Ausb. auf 95% beläuft. Zur Analyse wurde eine kleine Menge aus der 10fachen Menge Wasser umkristallisiert und ergab farblose Kristalle vom Schmp. 254°C (Zers.).

$C_9H_{10}N_4O_4$ (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.63 H 4.11 N 23.58

7-Hydroxy-1,3-dimethylumazin-5-oxid (11): 0.3 g 7-Methoxy-1,3-dimethylumazin-5-oxid (10) werden bei Raumtemp. in 20 ml 0.1 N KOH 5 h gerührt. Nach ca. 2 h tritt nahezu klare Lösung ein und bald danach beginnt die Abscheidung eines neuen farblosen Niederschlags. Man kühlt 1 h im Eisschrank und saugt die Kristalle (20) ab. Das Filtrat wird durch vorsichtiges Ansäuern mit 2 N HCl auf pH 1 gebracht und dann erneut mehrere Stunden gekühlt. Der Niederschlag (0.18 g) wird gesammelt und ergibt nach Umkristallisation aus 20 ml 50proz. wäbr. Äthanol 0.135 g (48%) farblose Kristalle vom Schmp. 227–228°C (Zers.).

$C_8H_8N_4O_4$ (224.2) Ber. C 42.86 H 3.60 N 24.99 Gef. C 42.50 H 3.63 N 24.57

7-Hydroxy-1,3,6-trimethylumazin-5-oxid (12): 1.0 g 7-Hydroxy-1,3,6-trimethylumazin (5)²¹⁾ in 3 ml Trifluoressigsäure wird mit 1 ml 85proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach kurzer Zeit erwärmt sich die Lösung, wobei darauf zu achten ist, daß durch gelegentliches Eintauchen in kaltes Wasser die Temp. 35–40°C nicht übersteigt. Nach 30 min wird im Rotationsverdampfer rasch eingeeengt (Vorsicht!, Badtemp. <40°C), der Rückstand in 10 ml Wasser aufgeschlämmt und dann konz. Ammoniak bis zur Auflösung zugegeben. Man säuert anschließend mit Salzsäure bis pH 0 an, sammelt die abgeschiedenen Kristalle (0.45 g) und fällt nochmals aus Ammoniak/Salzsäure um. Ausb. 0.31 g (29%) farblose Kristalle vom Schmp. ab 230°C (Zers.).

$C_9H_{10}N_4O_4$ (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.48 H 4.37 N 23.26

²⁰⁾ B. Hepner und S. Freudenberg, *Helv. Chim. Acta* **15**, 350 (1932).

²¹⁾ W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **89**, 641 (1956).

7-Methoxy-1,3,6-trimethylumazin-5-oxid (**13**): 1.0 g 7-Methoxy-1,3,6-trimethylumazin (**6**)⁴⁾ in 10 ml Ameisensäure wird portionsweise mit 5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach einem Tag gibt man nochmals 3 ml Perhydrol zu und versetzt nach einem weiteren Tag mit 100 ml Wasser, wobei sich 0.65 g farblose Kristalle abscheiden. Durch Einengen des Filtrates läßt sich eine weitere Fraktion (0.25 g) isolieren. Umkristallisation aus 35 ml Wasser ergibt 0.75 g (70%) farblose Kristalle vom Schmp. 248°C (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_4O_4$ (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 Gef. C 47.67 H 4.64 N 22.52

7-Hydroxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin-5-oxid (**14**): Zu 1.0 g 7-Hydroxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin (**7**) in 8 ml Trifluoressigsäure werden in 4 Portionen, mit 15 min Abstand, 0.8 ml 85proz. Wasserstoffperoxid gegeben. Nach 1.5 h wird im Rotationsverdampfer bis fast zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 10 ml Wasser behandelt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus verd. Ammoniak/Salzsäure umgefällt. Ausb. 0.25 g (24%) farblose Kristalle vom Schmp. 342°C (Zers.).

$C_{14}H_{12}N_4O_4$ (300.3) Ber. C 56.00 H 4.03 N 18.66 Gef. C 56.09 H 4.04 N 18.76

7-Methoxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin-5-oxid (**15**): 0.5 g 7-Methoxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin (**8**) in 1 ml Trifluoressigsäure werden tropfenweise mit 0.12 ml 85proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Da exotherme Reaktion einsetzt, kühlt man von Zeit zu Zeit, so daß die Temp. 35°C nicht übersteigt. Nach 1 h Reaktionsdauer wird im Rotationsverdampfer eingengt, der zähe Sirup mit 40 ml Wasser versetzt und nach einigem Stehenlassen die abgeschiedenen Kristalle (0.5 g) gesammelt. Umkristallisation aus 50 ml Methanol ergibt 0.43 g (81%) farblose Kristalle vom Schmp. 271°C (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_4O_4$ (314.3) Ber. C 57.32 H 4.49 N 17.83 Gef. C 57.20 H 4.46 N 17.75

7-Amino-1,3-dimethylumazin-5-oxid (**16**): Zu 0.23 g 7-Amino-1,3-dimethylumazin (**9**)¹⁰⁾ in 4 ml Trifluoressigsäure werden unter Rühren in kleinen Portionen 0.3 ml 30proz. Wasserstoffperoxid gegeben. Nach 3.5 h Rühren bei Raumtemp. setzt man vorsichtig 10 ml Wasser zu und kühlt mehrere Stunden. Der Niederschlag wird gesammelt und ergibt nach zweimaliger Umkristallisation aus 1000 Teilen Pyridin/Äthanol/Wasser (2 : 3 : 3) 0.16 g (65%) farblose feine Prismen vom Schmp. 338–340°C (Zers.).

$C_8H_9N_5O_3$ (223.2) Ber. C 43.05 H 4.06 N 31.38 Gef. C 43.10 H 4.20 N 31.16

7-Methoxy-1,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydroalumazin (**17**): 0.095 g 7-Methoxy-1,3-dimethylumazin-5-oxid (**10**) werden in 1.8 ml Acetanhydrid 50 min gelinde unter Rückfluß gekocht. Man engt i. Vak. zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mehrmals mit wäßr. Äthanol, gibt auf zwei präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt zweimal mit Chloroform/Methanol (95 : 5). Das blau fluoreszierende Band mit R_F 0.4–0.75 wird mit Methanol/Chloroform (1 : 2) eluiert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus 8 ml Wasser umkristallisiert. Nach Kühlen erhält man 0.053 g (59%) feine, farblose Nadeln vom Schmp. 288–291°C.

$C_9H_{10}N_4O_4$ (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.17 H 4.29 N 23.79

7-Acetamino-1,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydroalumazin (**18**): 30 mg 7-Amino-1,3-dimethylumazin-5-oxid (**16**) werden in 10 ml Acetanhydrid 2 h unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, löst den Rückstand in 5 ml 50proz. wäßr. Äthanol und kühlt über Nacht. Der Niederschlag wird gesammelt (32 mg), zunächst aus 25 ml 50proz. wäßr. Äthanol und anschließend aus 11 ml DMF umkristallisiert. Es scheiden sich 20 mg (56%) feine gelbe Nadeln ab, die sich ab 300°C langsam zersetzen.

$C_{10}H_{11}N_5O_4$ (265.2) Ber. C 45.28 H 4.18 N 26.41 Gef. C 45.31 H 4.10 N 26.55

7-Amino-1,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydrolumazin (19): 87 mg 7-Acetamino-1,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydrolumazin (**18**) werden in 2 ml kalter 2 N KOH gelöst, und nach wenigen Minuten scheiden sich farblose Kristalle ab. Man bewahrt 3 h bei 5°C auf, saugt den Niederschlag ab und löst dann das Kaliumsalz in 8 ml Wasser. Man säuert bis pH 2 an, erwärmt bis zur Auflösung und sammelt nach Abkühlen die Kristalle. Umkristallisation aus 60 ml Pyridin/Äthanol/Wasser (2 : 3 : 3) ergibt 42 mg (57%) fahlgelbe Kristalle vom Schmp. >360°C.

$C_8H_9N_5O_3$ (223.2) Ber. C 43.05 H 4.06 N 31.38 Gef. C 42.80 H 4.17 N 31.19

6-Methoxy-2-methylamino-3-(methylcarbomoyl)pyrazin-4-oxid (20): Der zunächst abgesetzene Niederschlag sowie sämtliche Filtrate der Darstellung von **11** werden vereinigt, zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Der konzentrierte Extrakt wird auf eine präparative Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und dann zweimal mit Chloroform/Methanol (98 : 2) entwickelt. Das dunkelgelb fluoreszierende Band (R_F 0.6–0.75) wird mit Chloroform/Methanol (4 : 1) eluiert und nach Einengen der Rückstand aus 10 ml Wasser umkristallisiert. Man erhält 48 mg (17%) gelbe Nadeln vom Schmp. 108–109°C. UV (in Methanol): λ_{max} 226, 258, 373 nm; lg ϵ 4.11, 4.40, 3.99.

$C_8H_{12}N_4O_3$ (212.2) Ber. C 45.28 H 5.70 N 26.40 Gef. C 45.32 H 5.63 N 26.42

Desoxygenierung von 7-Methoxy-1,3,6-trimethyl- (13) und 7-Methoxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin-5-oxid (15)

a) 0.2 g **13** werden in 2.5 ml Acetanhydrid 15 min unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 8 ml Äthanol um. Es scheidet sich das 7-Methoxy-1,3,6-trimethylumazin (**6**) in einer Ausb. von 0.1 g (53%) als farblose Kristalle vom Schmp. 237°C ab. Lit.⁴⁾ Schmp. 241°C. Misch-Schmp. ohne Depression.

b) 0.1 g **15** werden in 2 ml Acetanhydrid 20 min unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 20 ml Äthanol um. Man gewinnt 0.5 g (52%) 7-Methoxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin (**8**) in farblosen Kristallen vom Schmp. 277°C, chromatographisch übereinstimmend mit authent. Material. Misch-Schmp. zeigt keine Depression.

1,3-Dimethylharnsäure (25): 0.5 g 7-Hydroxy-1,3,6-trimethylumazin-5-oxid (**12**) werden in 5 ml Acetanhydrid 20 min unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in verd. Ammoniak auf und säuert in der Hitze mit verd. Salzsäure an. Nach Abkühlen werden die 0.32 g (84%) farblosen Kristalle vom Schmp. >360°C gesammelt. Lit.²²⁾ Schmp. >360°C.

Das Reaktionsprodukt stimmt chromatographisch und UV-spektrophotometrisch mit authent. 1,3-Dimethylharnsäure überein.

1-Methyl-3-phenylharnsäure (26): 0.15 g 7-Hydroxy-3,6-dimethyl-1-phenyllumazin-5-oxid (**14**) werden in 3 ml Acetanhydrid 30 min unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit heißem Wasser und kristallisiert dann aus 15 ml Methanol um. Ausb. 0.08 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. ab 390°C (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_4O_3$ (258.2) Ber. C 55.81 H 3.90 N 21.70 Gef. C 56.22 H 3.86 N 21.50

7-Hydroxy-1,3,6-trimethyl-[7-¹⁴C]lumazin ([7-¹⁴C]-5): 3.0 g 4,5-Diamino-1,3-dimethyluracil-hydrochlorid²³⁾, 1.4 g frisch dest. Brenztraubensäure und 0.05 mC [1-¹⁴C]brenz-

²²⁾ E. Fischer und H. Clemm, Ber. Deut. Chem. Ges. **30**, 3094 (1897); H. Biltz und M. Heyn, Liebigs Ann. Chem. **423**, 185 (1921).

²³⁾ H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfeleiderer und G. Weber, Chem. Ber. **86**, 351 (1953).

traubensaures Natrium werden in 50 ml Wasser, dem 0.1 ml 2 N HCl zugesetzt werden, 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf 50°C wird der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und zweimal aus Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0.75 g (23 %) farblose Nadeln vom Schmp. 313°C. Lit.²¹⁾ Schmp. 308°C.

7-Hydroxy-1,3,6-trimethyl-[7-¹⁴C]lumazin-5-oxid ([7-¹⁴C]-**12**): 0.75 g vorstehender Verbindung werden in 35 ml warmer Trifluoressigsäure gelöst, auf Raumtemp. abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 1 ml 85proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach 25 min wird am Rotationsverdampfer eingengt und der sirupöse Rückstand mit 10 ml Wasser behandelt. Die farblosen Kristalle werden abgesaugt und durch Umfällen aus 10 ml verd. Ammoniak und Ansäuern bis pH 1 gereinigt. Man erhält 0.232 g (29 %) farblose Kristalle vom Schmp. 231°C (Zers.) mit der spezif. Aktivität 0.0224 µC/mg.

1,3-Dimethyl-[8-¹⁴C]harnsäure ([8-¹⁴C]-**25**): 0.2 g [8-¹⁴C]-**12** (spezif. Aktivität 0.0224 µC/mg) werden in 2 ml Acetanhydrid 20 min unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, nimmt in verd. Ammoniak auf und säuert mit konz. Salzsäure bis pH 0.5 an. Der Niederschlag wird gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.057 g (35 %) farblose Kristalle vom Schmp. > 360°C mit der spezif. Aktivität 0.0229 µC/mg.

Die markierten Präparate stimmten in den analytischen und spektroskopischen Daten mit nichtmarkiertem **5**, **12** und **25** überein.

[257/73]