

SYNTHESE UND PHOTOCHEMIE N-8 SUBSTITUIERTER LUMAZINE

Vishnu Ji Ram, Wolfgang R. Knappe und Wolfgang Pfeleiderer\*

Fachbereich Chemie der Universität, Postfach 7733, D-7750 Konstanz/W.Germany

(Received in Germany 23 August 1977; received in UK for publication 9 September 1977)

Bei Untersuchungen an der 5'-Desoxy-5'-(lumazin-8-yl)-D-ribose<sup>1)</sup> haben wir eine extreme Photolabilität festgestellt, die uns veranlaßte, die Photochemie verschiedener N-8-substituierter Lumazine etwas eingehender zu studieren. Derartige Untersuchungen erscheinen auch deshalb notwendig, weil eine Vielzahl von Pteridinen, vor allem die natürlichen Vertreter, als photolabil bekannt jedoch diesbezüglich bislang noch nicht systematisch untersucht worden sind.

Die 8-substituierten Lumazine (35 - 61) wurden ausgehend von 4-Chlor-5-nitrouracil (1) und seinem 1-Methyl-Derivat (2) nach bekannten Verfahren<sup>2)</sup> dargestellt, wobei zunächst mit verschiedenen Aminen das 4-Halogenatom nucleophil ausgetauscht und nach Reduktion der 5-Nitrogruppe die 5-Amino-4-subst. Aminouracile (19 - 34) der säurekatalysierten Kondensation mit 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen zu 35 - 61 unterworfen wurden.

Bei der Bestrahlung der verschiedenen 8- $\beta$ -Hydroxyethyl-lumazine 35 - 40 in Methanol sowohl unter Ausschluß als auch in Gegenwart von Sauerstoff mit Licht einer Wolfram-Halogen-Niedervolt-Lampe (250 Watt/24 Volt) mit asphärischem Kondensorsystem und Wärmefilter, beobachtet man ein relativ rasches Verschwinden der langwelligen Bande im Bereich 400 nm und Aufbau eines neuen Maximums zwischen 320 und 360 nm je nach Art der Substituenten in 6- und 7-Stellung (Abb. 1).

Die Reaktionen weisen jeweils verschiedene isosbestische Punkte auf und verlaufen daher während der Dauer der Bestrahlung einheitlich. Da ferner die Endprodukte gegenüber Sauerstoff stabil sind, kann es sich bei der beobachteten Hypsochromie nicht nur um eine einfache Photoreduktion handeln, sondern es muß eine tiefergreifende strukturelle Veränderung stattgefunden haben, wie sie auch schon in der Isoalloxazin-Reihe festgestellt wurde<sup>3,4)</sup>. Aus den Endspektren, den blauen Fluoreszenzen sowie dünnschichtchromatographischen Vergleichen mit authentischen Materialien wurde eindeutig nachgewiesen, daß unter photolytischer Abspaltung des N-8-Substituenten aus dem chinoiden ein heteroaromatisches Lumazin (64 - 69) entsteht. Ausgehend vom 8- $\beta$ -Hydroxyethyl-6,7-diphenyllumazin (39) bzw. seinem 3-Methyl-Derivat (40) wurde die Photodealkylierung auch im präparativen Maßstab ausgeführt und 68 bzw. 69 in 68 % und 76 % Ausbeute in Substanz isoliert und durch spektroskopische

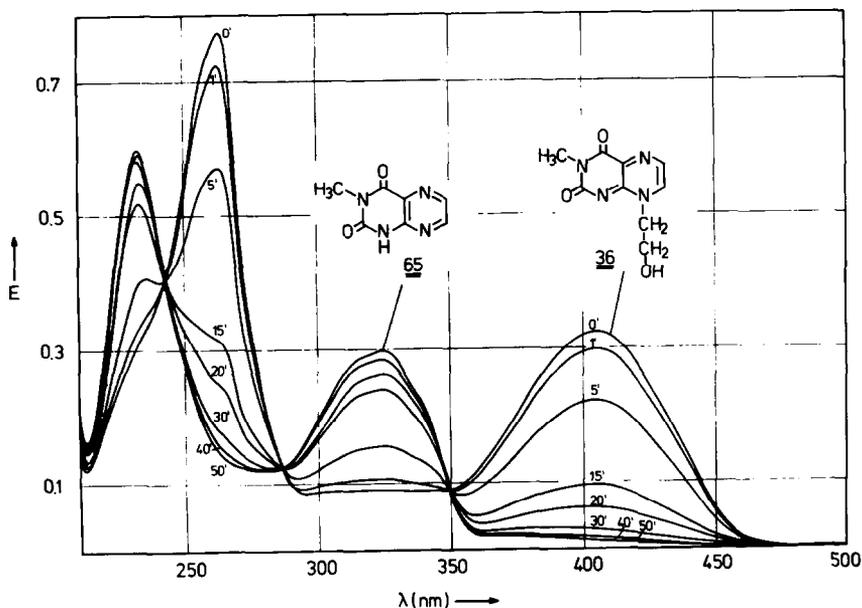
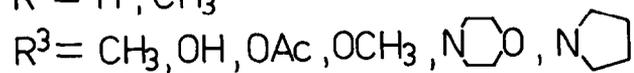
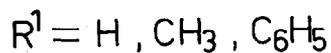
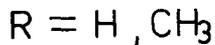
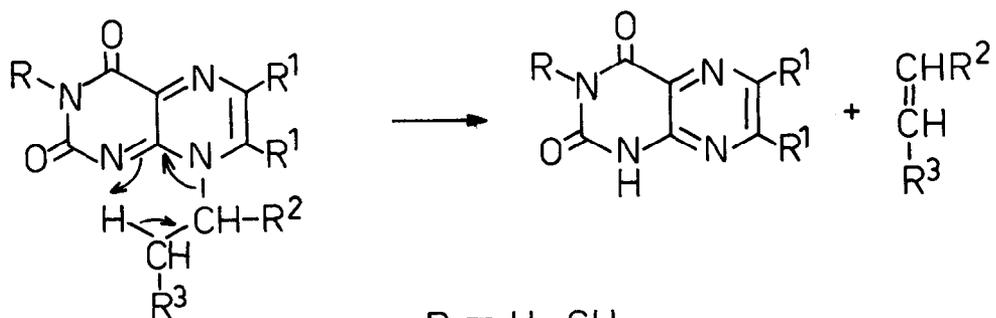
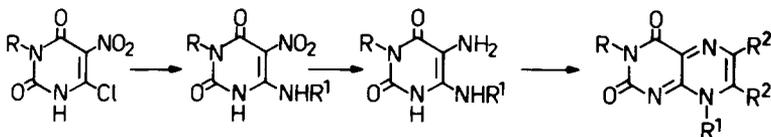


Abb. 1 - Photodealkylierung von 8-β-Hydroxyethyl-3-methylumazine (36) in Methanol unter Anaeroben Bedingungen.

Vergleiche und Massenspektren die Struktur gesichert. Verlängerte Bestrahlung muß bei der Photodealkylierung allerdings vermieden werden, da die primär gebildeten Lumazine photochemisch weitere Reaktionen eingehen, deren chemische Natur bislang noch nicht bekannt und daher zur Zeit Gegenstand weiterer Untersuchungen ist.

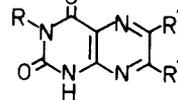
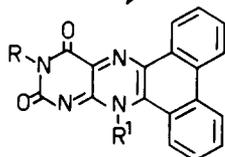




	R
<u>1</u>	H
<u>2</u>	CH <sub>3</sub>

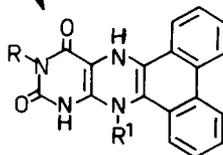
	R	R <sup>1</sup>	
<u>3</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	<u>19</u>
<u>4</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	<u>20</u>
<u>5</u>	H	RIBITYL	<u>21</u>
<u>6</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	<u>22</u>
<u>7</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	<u>23</u>
<u>8</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	<u>24</u>
<u>9</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	<u>25</u>
<u>10</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	<u>26</u>
<u>11</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	<u>27</u>
<u>12</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	<u>28</u>
<u>13</u>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<u>29</u>
<u>14</u>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<u>30</u>
<u>15</u>	H	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<u>31</u>
<u>16</u>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<u>32</u>
<u>17</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<u>33</u>
<u>18</u>	CH <sub>3</sub>	CYCLOPROPYL	<u>34</u>

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\tau$ (CH <sub>2</sub> OH)	$\Phi$ (CH <sub>2</sub> OH)
<u>35</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	20'	0.036
<u>36</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	9'	0.041
<u>37</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>		0.028
<u>38</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>		0.039
<u>39</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		0.006
<u>40</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		0.005
<u>41</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4'	
<u>42</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60'	
<u>43</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10"	0.030
<u>44</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		
<u>45</u>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H		
<u>46</u>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
<u>47</u>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		0.016
<u>48</u>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		0.011
<u>49</u>	H	RIBITYL	CH <sub>3</sub>		
<u>50</u>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		
<u>51</u>	CH <sub>3</sub>	CYCLOPROPYL	H		
<u>52</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		



	R	R <sup>1</sup>	$\Phi$ (CH <sub>2</sub> OH)
<u>53</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	0.0036
<u>54</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.0023
<u>55</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	0.018
<u>56</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	
<u>57</u>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.00007
<u>58</u>	H	RIBITYL	0.034
<u>59</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	
<u>60</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$	
<u>61</u>	CH <sub>3</sub>	CYCLOPROPYL	

	R
<u>62</u>	H
<u>63</u>	CH <sub>3</sub>



	R	R <sup>1</sup>
<u>64</u>	H	H
<u>65</u>	CH <sub>3</sub>	H
<u>66</u>	H	CH <sub>3</sub>
<u>67</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<u>68</u>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>69</u>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

	R	R <sup>1</sup>
<u>70</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
<u>71</u>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
<u>72</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\square$
<u>73</u>	CH <sub>3</sub>	CYCLOPROPYL

Um Aussagen über den Einfluß der  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe auf den Reaktionsverlauf machen zu können, wurde neben der  $\beta$ -hydroxyethyl-Gruppe eine Reihe weiterer Alkylsubstituenten in die Untersuchungen einbezogen. Die 8- sek. Butyl- und Isopropyl-Derivate (45 - 48) verhalten sich analog und zeigen vollständige Photodealkylierung, woraus wir schließen, daß die  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe nicht direkt an der Photoreaktion teilnimmt sondern lediglich ein  $\beta$ -H-Atom zugegen sein muß. Da ferner das 8-Äthyl-, 8-Cyclopropyl- und 8-*N*-Morpholinopropyllumazin (50 - 52) bei der anaeroben Photolyse in Methanol nicht zu den entalkylierten Lumazinen 64, 65 und 69 führen sondern eine Photoreduktion zu bislang nicht eindeutig identifizierten, autoxidablen Di- bzw. Tetrahydro-Derivaten zeigen, wird für die Photodealkylierung ein Norrish Typ II-Mechanismus mit cyclischem Übergangszustand sehr wahrscheinlich und um so begünstigter, je stärker die Donatoreigenschaften der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Substituenten in der N-8-Seitenkette sind. Dies läßt sich experimentell auch dadurch zeigen, daß die Halbwertszeiten der Photodealkylierung in der Reihe  $\beta$ -Acetoxyethyl- (42),  $\beta$ -Hydroxyethyl- (40),  $\beta$ -Methoxyethyl- (41),  $\beta$ -Morpholinoethyl- (43) und  $\beta$ -Pyrrolidinoethyl- (44) stark abnehmen bzw. die Quantenausbeuten beim Vergleich von 8-Isopropyl- (47, 48) und 8- $\beta$ -Hydroxyethyl-6,7-dimethylumazinen (37, 38) zunehmen. Es ist ferner interessant, daß die Quantenausbeuten auch den Einfluß der 6,7-Substituenten auf die Photodealkylierung erkennen lassen und dadurch die Beteiligung der  $\pi$ -Elektronen des Heterocyclus am Übergangszustand unterstreichen. Die Multiplizität des an der Photodealkylierung beteiligten Zustands ergibt sich aus Fluoreszenzlöscheexperimenten mit 8- $\beta$ -Hydroxyethyl-3-methylumazin (36) in Methanol unter anaeroben Bedingungen als reine Singulett-Reaktion.

Analoge photochemische Untersuchungen am 9-substituierten Phenanthreno[9,10-g]-lumazin-System (53 - 61) lassen prinzipiell gleichartiges Reaktionsverhalten erkennen, wenngleich in dieser Reihe die Lösungsmittelabhängigkeit etwas ausgeprägter ist. In Methanol unter aeroben Bedingungen sowie in Acetonitril bei Gegenwart bzw. Abwesenheit von Sauerstoff zeigen 53 - 58 überwiegend Photodealkylierung zu 62 und 63, wogegen dieselbe Reaktion mit 54 in anaerobem Methanol bzw. Isopropanol nur 75 % bzw. 50 % Spaltung und 25 % bzw. 50 % Photoreduktion zum autoxidablen 12-Methyl-9- $\beta$ -methoxyethyl-9,14-dihydrophenanthreno[9,10-g]-lumazin (70) ergibt. Bei den N-9-substituierten Derivaten 59 - 61 steht die Photoreduktion zu 71 - 73 im Vordergrund, was am Verschwinden der langwelligen Bande beim Bestrahlen und ihrer Rückbildung bei nachfolgendem Luftzutritt leicht erkennbar ist.

Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung für die Bereitstellung eines Forschungsstipendiums.

#### L I T E R A T U R

- 1) K. Kobayashi und W. Pfeleiderer, Chem.Ber. 109, 3175 (1976).
- 2) W. Pfeleiderer, J.W. Bunting, D.D. Perrin und G. Nübel, Chem.Ber. 99, 3503 (1966).
- 3) M. Gladys und W.-R. Knappe, Chem.Ber. 107, 3659 (1974).
- 4) W.-R. Knappe, Chem.Ber. 108, 2422 (1975).