

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

112. Jahrg. Nr. 5

S. 1499 – 1926

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

## Synthese und Eigenschaften von Mono-, Di- und Trithio-Derivaten des 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazins

Zygmunt Kazimierczuk<sup>\*)</sup> und Wolfgang Pfleiderer<sup>\*</sup>

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,  
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 7. Juli 1978

Die verschiedenen strukturell möglichen Mono- (11, 15, 20), Di- (17, 22, 24) und Trithio-Derivate (26) des 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazins (19) sowie eine Reihe von Modellsubstanzen werden durch Kondensation entsprechend substituierter 5,6-Diaminouracile (1–6) mit Glyoxylesterhalbacetal oder durch direkte Beschwefelung der 7-Hydroxylumazine mit  $P_2S_5$  synthetisiert. Letztere Reaktion führt in Pyridin bevorzugt unter Monosubstitution zu 7-Thiol-Derivaten (20, 22), während in Dioxan die Weiterreaktion zu 4,7-Dithio-Verbindungen (24, 26) im Vordergrund steht. Methylierung der 7-Hydroxy- bzw. 7-Thio-Verbindungen liefert ausschließlich 7-Methoxy- (12, 14, 16, 18) bzw. 7-Methylthio-Derivate (21, 23, 25, 27), wogegen die entsprechenden *N*<sup>8</sup>-Methyl-Isomeren (33, 36) aus Cyclisierungs- bzw. Beschwefelungsreaktionen stammen. Sämtliche Verbindungen werden durch  $pK_a$ -Werte, UV- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren charakterisiert, wobei sich ergibt, daß die Säureamid- und Thioamid-Funktionen des Pyrazinteils der Moleküle im Tautomeriegleichgewicht die Lactim- und Thiol-Formen bevorzugen.

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

Synthesis and Properties of Mono-, Di-, and Trithio Derivatives of 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazine

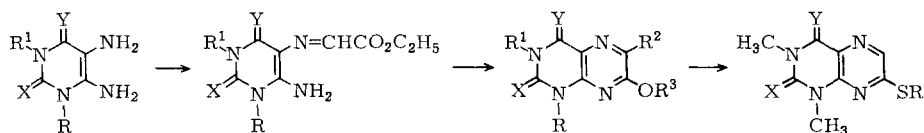
The structurally possible mono- (11, 15, 20), di- (17, 22, 24), and trithio derivatives (26) of 7-hydroxy-1,3-dimethylumazine (19) as well as various model substances of this series were synthesized by condensation of the corresponding 5,6-diaminouracils (1–6) with ethyl glyoxylate hemiacetal or by direct sulfurization of 7-hydroxylumazines by  $P_2S_5$ . In pyridine this reaction leads preferentially to monosubstitution to yield 7-thiol derivatives (20, 22), whereas dioxane favours further substitution to 4,7-dithio derivatives (24, 26). Methylation of the 7-hydroxy- and 7-thiol compounds

<sup>\*)</sup> Alexander von Humboldt-Stipendiat 1976–1978.

gives exclusively 7-methoxy- (**12**, **14**, **16**, **18**) and 7-methylthio derivatives (**21**, **23**, **25**, **27**), respectively. The corresponding *N*<sup>8</sup>-methyl-isomers (**33**, **36**), however, are derived from cyclization and sulfurization reactions. All compounds are characterized by *pK<sub>a</sub>*-values, UV and <sup>1</sup>H NMR spectra. It was found that the amide and thioamide functions of the pyrazine moiety of the molecules prefer the iminol and thiol forms in the tautomeric equilibrium in water.

In Fortführung unserer Untersuchungen über Thiolumazine<sup>2,3)</sup> und deren Tautomerieverhältnisse haben uns jetzt entsprechende Fragen bei den Mono-, Di- und Trithio-Derivaten des 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazins (**19**)<sup>4)</sup> interessiert. **19** wies sich schon früher<sup>4)</sup> als eine strukturelle Besonderheit aus, da es zu den wenigen „stabilen“ Lactimformen unter den heterocyclischen Säureamiden<sup>5)</sup> gehört, bei denen sich eine starke sterische Wechselwirkung zwischen *peri*-ständigen Substituenten in einer Verschiebung des Tautomerengleichgewichtes auf die normalerweise energetisch ungünstige Iminol-Seite äußert.

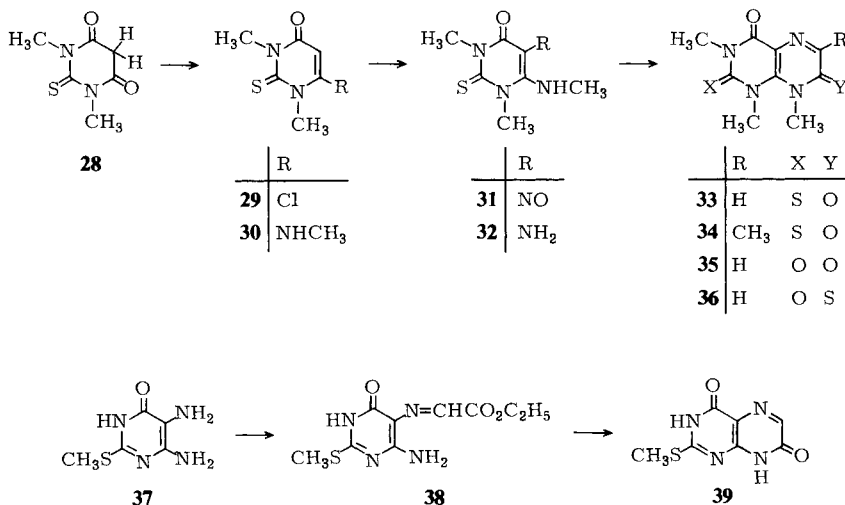
Für die Synthese der verschiedenen Thiolumazine wurden zwei prinzipielle Reaktionswege eingeschlagen, die einmal aus der direkten Beschwefelung von Oxofunktionen mit P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> und zum andern aus der Kondensation von 5,6-Diaminothiouracilen (**1**–**6**) mit Glyoxylsäure-ester-halbacetal nach Art einer Isay-Reaktion<sup>6)</sup> bestanden. Bei dieser Kondensationsmethode wurde in Anlehnung an frühere Befunde<sup>4)</sup> meist als erstes Reaktionsprodukt die leicht zu isolierende, relativ schwerlösliche Schiffsche Base (**7**) abgetrennt und dann in einem zweiten Schritt der basenkatalysierte Ringschluß mittels wäßrigem Natriumhydrogencarbonat oder Natriumalkoholat bewerkstelligt.



	R	R <sup>1</sup>	X	Y	7		R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y		R	X	Y
<b>1</b>	H	H	S	O	R; R <sup>1</sup> = H; CH <sub>3</sub>	<b>8</b>	H	H	H	H	S	O	<b>20</b>	H	O	O
<b>2</b>	CH <sub>3</sub>	H	S	O	X; Y = O; S	<b>9</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	S	O	<b>21</b>	CH <sub>3</sub>	O	O
<b>3</b>	H	CH <sub>3</sub>	S	O		<b>10</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	S	O	<b>22</b>	H	S	O
<b>4</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	O		<b>11</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	S	O	<b>23</b>	CH <sub>3</sub>	S	O
<b>5</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	S		<b>12</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	S	O	<b>24</b>	H	O	S
<b>6</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	S		<b>13</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	S	O	<b>25</b>	CH <sub>3</sub>	O	S
						<b>14</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	O	<b>26</b>	H	S	S
						<b>15</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	O	S	<b>27</b>	CH <sub>3</sub>	S	S
						<b>16</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	S				
						<b>17</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	S	S				
						<b>18</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	S	S				
						<b>19</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	O	O				

Die Ausgangspyrimidine **1**–**6** haben wir nach bekannten Verfahren der Literatur bzw. kleiner Modifizierungen dargestellt, und für das 5-Amino-1,3-dimethyl-6-methylamino-

2-thiouracil (**32**) entwickelten wir eigens eine Synthese ausgehend von 1,3-Dimethyl-2-thiobarbitursäure (**28**). Umsetzung mit Phosphoroxychlorid führte zum 6-Chlor-1,3-dimethyl-2-thiouracil (**29**), einer sehr reaktiven Verbindung, die sich mit Methylamin in einer exothermen Reaktion zum 6-Methylamino-Derivat (**30**) umsetzt. Durch Nitrosierung entsteht das 1,3-Dimethyl-6-methylamino-5-nitroso-2-thiouracil (**31**), das für die Kondensation mit Glyoxylester-halbacetal bzw. Brenztraubensäureester zu **33** bzw. **34** mit Natriumdithionit zum 5-Amino-Derivat **32** reduziert wurde. Für Vergleichszwecke wurde ferner das 2-Methylthio-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahydropteridin (**39**) benötigt, für dessen Darstellung sich lediglich die Umsetzung des 4,5-Diamino-2-methylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidins (**37**) mit Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal zunächst zum 4-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-2-methylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (**38**) und dessen Cyclisierung in absol. Methanol mit Natriummethylat als zweckmäßig erwies. Bei der Direktkondensation von **37** mit Glyoxylester unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wurden stets schwer trennbare Substanzgemische erhalten.



Bei den Beschwefelungsreaktionen mit  $P_2S_5$  stellten wir eine starke Lösungsmittelabhängigkeit bei der Produktbildung fest, denn die 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazine **11** und **19** werden in Pyridin bevorzugt zu den 7-Thio-Derivaten **22** und **20** monosubstituiert, während in Dioxan die Weiterreaktion zu den 4,7-Dithio-Derivaten im Vordergrund steht. Die Substitutionssequenz der drei Sauerstoffatome im 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazin (**19**) durch die Thio-Funktion gehorcht der Reihenfolge 7, 4, 2, so daß auf dieser Basis durch entsprechende Wahl des Ausgangsproduktes die verschiedenen 7-Mercapto-1,3-dimethylumazine **20**, **22**, **24** und **26** leicht zugänglich werden. Die Beschwefelung des 1,3,8-Trimethyl-7-oxo-7,8-dihydrolumazins (**35**) zu seinem 7-Thio-Derivat **36** ist prinzipiell auch möglich, jedoch verlief diese Reaktion nur mit relativ kleiner Ausbeute. Für die Überführung der 7-Hydroxy- und 7-Mercaptolumazine in ihre entsprechenden 7-Methoxy- und 7-Methylthio-Derivate wählten wir Diazomethan bzw. Methyljodid/schwaches Alkali und erhielten die gewünschten Produkte ohne Schwierigkeiten in guten Ausbeuten.

Tab. 1. UV-Absorptionsspektren von Thiolumazinen

	pK <sub>s</sub> -Wert in H <sub>2</sub> O	UV-Absorptionsspektren <sup>a)</sup>			lg ε	pH- Wert	Mole- külarf <sup>b)</sup>
		λ <sub>max</sub> (nm)					
19	-2.2 3.47	253 238 263 [240] 277	348 325 329	4.21 4.04 3.81 [3.86]	4.05 4.10 4.23	-4.3 1.0 6.0	+ 0 -
9)	-2.81	213 255	347	4.38 4.19	4.03	-5.5 5.0	+ 0
35	-3.67	239 262 267 [282] 285 336	322 372	4.09 3.84 4.33 4.02 [3.89] 4.13 4.02	4.15	-6.9 6.0	+ 0
11	-2.97 3.14	213 258 289 212 240 258 289 341 239 260 296 340 354	380 341 354	4.32 4.39 4.16 4.24 3.99 4.34	4.00 4.23 4.29	-4.9 0.0 6.0	+ 0 -
12	-3.01	213 223 [248] 280 215 [240] 255 290 338	382 397	4.29 4.26 [3.85] 4.21 4.38 [4.00] 4.08 4.12 4.21	3.99	-5.5 0.0	+ 0
33	-3.92	225 266 [305] 223 [240] [308] 350	397	4.30 4.13 [3.58] 4.25 [4.10] [3.89]	4.18	-5.5 6.0	+ 0
13	-1.62 3.31	214 275 [292] 213 239 257 293 341 237 258 298 339 354	382 341 354	4.32 4.34 4.02 4.03 4.11 4.21 4.41 4.18 4.05 4.33 4.26	4.06 4.21 4.26	-4.9 1.0 6.0	+ 0 -
14	-1.79	214 276 [292] 376 215 [240] 255 294 338	376 390	4.33 [4.04] 4.12 4.23 4.24 4.39 4.31 4.15 [3.68]	4.06 4.23	-4.0 1.0	+ 0
34	-2.51	225 268 [302] 223 [265] 340	390	4.27 [3.92]	4.23	-4.9 6.0	+ 0
15	-1.52 2.87	207 247 292 325 410 240 282 373 [385] 209 283 373 388	410 385 388	4.46 3.88 3.84 4.46	3.90 [4.08] 4.36	-4.0 0.0 6.0	+ 0 -
16	-1.97	247 294 [322] 410 241 282 372 [385]	410 385	3.91 3.93	3.92 [4.15]	-4.0 1.0	+ 0
20	-3.97 1.67	242 265 [320] [380] 391 [426] 223 [255] 354 [386] [412] 225 [240] 281 300 379	391 [426] 386 [412] 379	4.36 4.02 [3.49] [4.14] 4.16 [3.37] 4.32 [3.87] 4.12 [3.71] [3.58] 4.36 [4.14] 3.66 3.76 4.30	4.16 [3.37] [3.58]	-6.8 -1.0 5.0	+ 0 -
21	-2.49	226 268 [280] 360 244 280 393	360 393	4.32 3.97 4.33 3.85 [3.83]	4.15 4.29	-4.3 5.0	+ 0

Tab. 1 (Fortsetzung)

	pK <sub>s</sub> -Wert in H <sub>2</sub> O		$\lambda_{\max}$ (nm)		UV-Absorptionsspektren <sup>a)</sup>		lg $\epsilon$		pH- Wert	Mole- kularit <sup>b)</sup>
36	-3.07	212	246	320 436		4.02	4.03	4.15	-5.5	+
17	-2.07 2.58	226	276	323 397					6.0	0
		226	276	320 420		3.98	4.38	4.05	-4.9	+
		225	268	309 385 [395]		4.09	4.25	4.33	0.0	0
		242 [272]	310	383 400		4.23	[4.15]	4.36	5.0	-
18	-2.37	232	276 [290]	322 420		4.02	4.33	[4.27]	-4.9	+
		225	269 309 383 [395]			4.10	4.23	4.33	1.0	0
		226	261 296 [354]	415		4.01	4.29	4.23	-5.5	+
22	-3.85 1.38	240 [250]	273 [290]	368 [420]		4.09	[4.13]	4.31	-1.0	0
		274	[310]	391		4.39	[3.90]	4.32	5.0	-
		227	278 [298]	424		3.97	4.42	[4.18]	-5.5	+
23	-2.87	211	272 295	376		4.11	4.39	4.14	1.0	0
24	-2.86 1.53	215	237 [253]	299 355 [378]	438	4.27	4.21	[4.03]	-5.5	+
		210 [238]	278 [314]	326 395	407 [440][462]	4.33	[3.88]	3.96	-1.0	0
		215	247 [286]	312	432	4.36	3.93	[3.68]	5.0	-
		219	240 [256]	307 383 444		4.25	4.12	[4.04]	-4.0	+
25	-1.67	212	295 330	397 410 418		4.41	4.08	3.82	5.0	0
		238	267 319 [362]	453 [407][480]		3.97	4.42	4.13	-5.5	+
26	-3.20 1.41	[250]	270 296	350 423		[4.14]	4.23	4.21	-1.0	0
		[224]	277	324 350		[4.01]	4.41	4.16	5.0	-
		238	275 328 [380]	459		3.93	4.48	4.10	-5.5	+
27	-3.12	[260]	269 311 419	430		[4.28]	4.28	4.29	0.0	0
8	2.85 8.44 13.26	207	252 287	342		4.39	4.14	4.27	5.0	0
		214	230 261 295	339 353		4.29	4.28	4.16	0.0	-
		240	256 305	342		4.33	4.39	4.11	11.0	-
		232	268	353		4.51	4.26		2N NaOH	-

Tab. 1 (Fortsetzung)

pK <sub>a</sub> -Wert in H <sub>2</sub> O		λ <sub>max</sub> (nm)		UV-Absorptionsspektren <sup>a)</sup>		lg ε		pH-Wert		Mole- külar <sup>b)</sup>	
10	2.96	209 [234]	[256]	280	344	4.38 [3.92]	[3.93]	4.09	4.26	0.0	0
				234	262						
				242	257						
9	2.89	210 [233]	252	290	339	4.35 [4.00]	4.02	4.12	4.22	0.0	0
				236	261						
				223	252						
39	5.78	220 [244]	295	339	358	4.34 [3.97]	4.25	3.97	4.18	2.1	0
				215	244						
				232	254						

<sup>a)</sup> [ ] = Schulter. — <sup>b)</sup> + = Kation; 0 = Neutralmolekül; — = Monoanion; — — = Dianion; — — — = Trianion. — <sup>c)</sup> 7-Methoxy-1,3-dimethylumazin.

Tab. 2 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Thiolumazinen in CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (δ-Werte)

Verb.	N <sup>1</sup> -CH <sub>3</sub>	N <sup>3</sup> -CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub> 7-SCH <sub>3</sub>	6-H 6-CH <sub>3</sub>	N <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub>	Verb.	N <sup>1</sup> -CH <sub>3</sub>	N <sup>3</sup> -CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub> 7-SCH <sub>3</sub>	6-H 6-CH <sub>3</sub>	N <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub>
19	3.82	3.64		8.34		20	3.86	3.66		8.70	
<sup>a)</sup> 35	3.88	3.66	4.35	8.42		21	3.92	3.64	2.90	8.60	
11	3.84	3.60		8.31	3.91	36	3.80	3.56		8.56	4.06
12	4.20	3.98		8.34		17	4.14	4.48		8.28	
33	4.24	3.96	4.36	8.38		18	4.18	4.36	4.36	8.36	
13	4.04	3.88		8.30	3.88	22	4.20	3.96		8.64	
14	4.14	3.96		2.96		23	4.26	3.96	2.78	8.58	
34	4.22	3.98	4.48	2.98		24	3.88	3.98		8.72	
15	4.08	3.92		2.90	3.88	25	3.92	3.96	2.90	8.64	
16	3.82	3.98		8.34		26	4.18	4.36		8.62	
	3.90	3.98	4.42	8.42		27	4.28	4.40	2.92	8.56	

<sup>a)</sup> 7-Methoxy-1,3-dimethylumazin.

Die Charakterisierung der Thiolumazine wurde durch UV- und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (Tabb. 1 und 2) vorgenommen, wobei erstere auf den spektrophotometrisch bestimmten  $\text{pK}_\text{a}$ -Werten<sup>7)</sup> basieren.

Mit der Einführung von Schwefelatomen nimmt die Acidität der zugrunde liegenden Lumazin-Derivate generell zu, wobei allerdings die Größe des Effektes stark von der Stellung des S-Atoms am Ring abhängt. Der Vergleich von 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazin (19) mit seinen 2- (11), 4- (15) und 7-Thio-Analogen (20) zeigt, daß eine Substitution am Pyrimidinring eine geringe Zunahme des Säurecharakters von 0.3 bzw. 0.6  $\text{pK}$ -Einheiten bewirkt, während der Austausch der 7-Hydroxy- gegen die Mercapto-Gruppe mit einer beachtlichen Aciditätssteigerung verbunden ist. Dies ist nicht überraschend, da die aciden Eigenschaften in diesen Funktionen lokalisiert sind und sich somit eine Analogie zum Phenol- ( $\text{pK} = 9.9$ ), Thiophenol- ( $\text{pK} = 6.5$ )-Paar<sup>8)</sup> anbietet. Auf die 7-Hydroxy-Gruppe wirken die Effekte des Pyrimidinteils additiv, denn der Säurecharakter des 7-Hydroxy-1,3-dimethyl-2,4-dithiolumazins (17) ( $\text{pK} = 2.58$ ) ergibt sich sowohl aus 11 als auch aus 15 unter Abzug der oben genannten typischen  $\text{pK}$ -Inkrementen von 0.6 bzw. 0.3. Für die 7-Mercapto-Gruppierung ist eine analoge Korrelation nicht sichtbar, was wohl mit dem sehr stark aciden Charakter dieser Funktion an sich zusammenhängt, die sich nur noch wenig von der 2-Thioxo-, kaum jedoch von der 4-Thioxo-Gruppe induktiv beeinflussen läßt. Nur so ist zu verstehen, daß das 7-Mercapto-1,3-dimethyl-2-thio- (22) und das 7-Mercapto-1,3-dimethyl-2,4-dithiolumazin (26) nahezu gleich acid sind.

Sieht man sich die basischen Eigenschaften der hier beschriebenen Lumazin-Derivate etwas näher an, so fällt zunächst einmal die beachtlich geringe Basenstärke dieser Verbindungen, die erst im übersauren  $\text{H}_0$ -Bereich in Erscheinung tritt, generell auf und zum andern werden Effekte sichtbar, die man von der Struktur her nicht erwarten würde. Die Basizitäten der 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazine liegen nämlich im Vergleich zu den entsprechenden 7-Methoxy-Derivaten stets höher, obwohl die Methoxy-Gruppe eine stärkere Elektronendonator-Funktion als die Hydroxy-Gruppe darstellt und demnach einen größeren basenverstärkenden Effekt bewirken sollte. Dieser Befund gilt für alle untersuchten Paare wie 11 und 12, 13 und 14, 15 und 16, 17 und 18, jedoch nicht für die 7-S-Analogen, denn die 1,3-Dimethyl-7-mercapto- und 7-(methylthio)umazine 20 und 21, 22 und 23, 24 und 25, sowie 26 und 27 verhalten sich bezüglich ihrer basischen Eigenschaften wieder normal. Eine plausible Erklärung für das abweichende Verhalten der ersteren Gruppe läßt sich anhand der bis jetzt vorliegenden Fakten noch nicht geben, da die Möglichkeiten einer Protonierung an unterschiedlichen Heteroatomen bzw. die Existenz verschiedenartiger tautomerer Formen aufgrund der übereinstimmenden UV-Spektren von sich entsprechenden Neutralkmolekülen und Monokationen als Deutung ausschneiden.

Aus den Vergleichen der UV-Spektren können weitere strukturelle Merkmale abgelesen werden; so bewirkt die Einführung von Thioamid-Funktionen in das 7-Hydroxylumazin-System eine charakteristische bathochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande in den Neutralkmolekülen, wobei der Effekt in der Reihenfolge 2- < 7- < 4- zunimmt. Man stellt bei den Neutralkmolekülen der 7-Mercaptolumazine 20, 22, 24 und 26 ferner fest, daß die langwellige Absorptionsbande mehr oder weniger stark strukturiert ist und sich durch ein flaches Auslaufen sehr weit

in den sichtbaren Bereich hinein erstreckt, was mit dem Vorliegen größerer Anteile an den tautomeren 7-Thioxo-7,8-dihydro-Formen erklärt werden muß.

Zunehmende Zahl an S-Atomen in den Positionen 2, 4 und 7 bewirkt eine generelle Rotverschiebung der langwelligen Bande gemäß der Reihe 2,4,7-Trithio > 4,7-Dithio > 2,4-Dithio > 2,7-Dithio.

Die Monoanion-Spektren zeigen im Prinzip die gleichen Verschiebungen, wobei auffällt, daß in den Reihen der 7-Hydroxy-1,3-dimethyl-2- und -4-thiolumazine die langwellige Bande unter Andeutung von Feinstruktur zu einem Doppelmaximum aufgespalten ist, während dieser Effekt bei den 7-Thio-Analogen nicht beobachtet wird. Auf dieser Basis läßt sich somit leicht eine Charakterisierung von Thiolumazinen dieser Klasse vornehmen.

Bei den Kationen wird das Bild generell ebenfalls von einer bathochromen Verschiebung der langwelligen Bande beherrscht, was auf eine übereinstimmende Protonierungsstelle, vermutlich am N-5-Atom, hindeutet. Die Kationspektren weisen meist einen etwas klareren Kurvenverlauf auf unter gleichzeitigem Verlust der Strukturierung der einzelnen Banden.

Aus den Neutralspektren lassen sich ferner Aussagen über die Tautomerie-Verhältnisse der 7-Hydroxy- und 7-Thiol-Funktion gewinnen, wenn man mit den entsprechenden 7-Methoxy-, 7-Methylthio- und 8-Methyl-Derivaten vergleicht. Es zeigt sich, daß in allen Fällen und in Analogie zu früheren Befunden<sup>4)</sup> zu einem ganz überwiegenden Maße die Lactim- und Thiol-Strukturen bevorzugt sind, wobei die *peri*-ständige 1-Methyl-Gruppe in diesen Molekülen aufgrund einer verstärkten sterischen Wechselwirkung zum N-8-Atom einer Lactimisierung entgegen der normalerweise energetisch begünstigten Amid- bzw. Thioamid-Gruppierung<sup>5)</sup> entgegenkommt.

Auf derselben Basis läßt sich auch die Struktur des 7-Hydroxy-2-thiolumazins (**8**) diskutieren, das ebenfalls als 7-Hydroxy-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropteridin formuliert werden sollte, um den vorherrschenden Tautomerie-Verhältnissen gerecht zu werden. Die Ähnlichkeit im Kurvenverlauf der Neutralmoleküle von **8** und 7-Hydroxy-1,3-dimethyl-2-thiolumazin (**11**) sprechen dabei wiederum für das Vorliegen einer Lactim-Konfiguration im Pyrazinteil des Moleküls und nicht etwa für eine mögliche Thiol-Tautomerie in 2-Stellung, wie auch der Vergleich mit **39** bzw. **9** lehrt.

Die Dissoziationssequenz der aciden H-Atome in **8** kann einmal aus den  $pK_a$ -Werten und zum anderen aus den Vergleichen der verschiedenen Anion-Spektren von **8**, **9** und **10** im Sinne  $7-OH > N^1-H > N^3-H$  festgelegt werden und schließt sich damit an die Aciditätsverhältnisse des 7-Hydroxylumazins<sup>4)</sup> an.

Die in Trifluoressigsäure aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (Tab. 2) sind ebenfalls sehr instruktiv, da sich aus den chemischen Verschiebungen der N-Methyl-Signale die Position der Thioxo-Gruppierung im Vergleich zur entsprechenden Oxo-Verbindung an der beträchtlichen Tieffeldverschiebung benachbarter N-Methyl-Gruppen ablesen läßt. So werden die N-Methyl-Signale im 7-Hydroxy-1,3-dimethyl- (**19**) und 7-Methoxy-1,3-dimethylumazin in den beiden entsprechenden 2-Thioxo-Derivaten **11** und **12** um jeweils 0.36–0.38 ppm für das  $N^1-CH_3$  bzw. 0.30–0.34 ppm für das  $N^3-CH_3$  nach tieferem Feld verschoben. Bei den 4-Thiolumazinen **15** und **16** wirkt sich das Inkrement lediglich auf das  $N^3-CH_3$  aus, während die chemische Verschiebung des  $N^1-CH_3$ -Signals nahezu unbeeinflusst bleibt. Entsprechend bleiben die Signallagen in den 7-Thiolumazinen ebenfalls unverändert. Da es sich hier um additive Effekte handelt, besitzt in den 2,4-Dithiolumazinen das  $N^3-CH_3$  den größeren  $\delta$ -Wert infolge zweifacher Entschirmung von beiden *ortho*-Positionen. Die 2,7- und 4,7-Dithio- sowie die 2,4,7-Trithiolumazin-Derivate ordnen sich ganz entsprechend in dieses Verschiebungsschema ein und unterstreichen damit zusätzlich die festgelegten Strukturverhältnisse.

Wir danken der *Alexander von Humboldt-Stiftung* für ein Stipendium, dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Hilfe und Frau M. Bischler für die Bestimmung der physikalischen Daten.



## Experimenteller Teil

UV-Spektren: Cary-Recording-Spectrometer, Modell 118 der Firma Applied Phys. Corp. — NMR-Spektren: JEOL JNM-MH-100. — Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Kieselgel F 1500 LS 254 bzw. Cellulose F 1440 LS 254 der Fa. Schleicher & Schüll. — Präparative Schichtchromatographie auf Kieselgel PF<sub>254</sub> (2 mm Schichtdicke) von Merck. — Die kristallinen Substanzen wurden im allgemeinen bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. — Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-2-thiouracil*: Die Lösung von 6.3 g 5,6-Diamino-2-thiouracil-dihydrochlorid ( $1 \cdot 2 \text{ HCl}$ )<sup>9)</sup> in 500 ml Wasser wird auf pH 5–6 abgestumpft und mit 9.0 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal versetzt. Man rührt 40 min bei Raumtemp. und saugt dann den abgeschiedenen Niederschlag ab. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 5.6 g (85%) gelbliche Kristalle, die sich ab 220°C zersetzen, ohne vollständig zu schmelzen.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (242.2) Ber. C 39.66 H 4.16 N 23.12 S 13.23  
Gef. C 39.30 H 4.25 N 22.64 S 13.31

*7-Oxo-7,8-dihydro-2-thiolumazin (8)*: 4.0 g 6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-2-thiouracil werden in 110 ml 1 N  $\text{NaHCO}_3$  40 min unter Rückfluß gekocht. Man behandelt die heiße Reaktionslösung mit Aktivkohle, filtriert heiß, verdünnt das Filtrat mit 200 ml Wasser, kocht auf und säuert mit Salzsäure auf pH 0 an. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und ergibt nach Trocknen 2.2 g (62%) chromatographisch reines, schwach gelbliches Kristallpulver vom Schmp. > 350°C. Das schwerlösliche Produkt kann aus viel Wasser umkristallisiert werden.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (214.2) Ber. C 33.61 H 2.80 N 26.14 S 14.94  
Gef. C 34.00 H 2.82 N 25.87 S 15.37

*6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-1-methyl-2-thiouracil*: 9.3 g 5,6-Diamino-1-methyl-2-thiouracil-sulfat ( $2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ )<sup>10)</sup> werden in 800 ml Wasser suspendiert, der pH auf 5 bis 6 eingestellt und dann mit 12.0 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal unter Rühren versetzt. Nach 1 h wird der abgeschiedene gelbe Niederschlag gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (9.6 g). Nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser (1:1) erhält man 7.2 g (77%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 215–216°C.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (256.3) Ber. C 42.18 H 4.72 N 21.86 S 12.51  
Gef. C 42.32 H 4.74 N 21.91 S 12.76

*7-Hydroxy-1-methyl-2-thiolumazin (9)*: 6.0 g 6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-1-methyl-2-thiouracil werden in 100 ml Wasser zum Sieden erhitzt und dann im Laufe von 15 min 50 ml 1 N  $\text{NaHCO}_3$  langsam zugegeben. Man kocht 1 h unter Rückfluß, behandelt die heiße Lösung mit Aktivkohle und säuert nach Filtrieren das heiße Filtrat auf pH 0 an. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausb. 4.2 g (78%) chromatographisch reine gelbe Kristalle vom Schmp. 323–325°C.

Für die Elementaranalyse wurde eine kleine Menge zusätzlich aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert, wobei sich der nicht ganz scharfe Schmp. auf 328°C erhöhte.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (228.2) Ber. C 36.84 H 3.51 N 24.56 S 14.03  
Gef. C 37.06 H 3.69 N 24.52 S 13.74

*6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-3-methyl-2-thiouracil*: 5.5 g 5,6-Diamino-3-methyl-2-thiouracil ( $3$ )<sup>3)</sup> werden in 450 ml Wasser mit 7.0 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal 30 min bei Raumtemp. gerührt. Der abgeschiedene voluminöse Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser

gewaschen und ergibt nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser (1:1) 7.6 g (94%) gelbe Kristalle vom Schmp. 234°C.

$C_9H_{12}N_4O_3S$  (256.3) Ber. C 42.18 H 4.72 N 21.86 S 12.51  
Gef. C 42.33 H 4.78 N 21.80 S 12.59

*7-Hydroxy-3-methyl-2-thiolumazin* (**10**): 4.1 g 6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-3-methyl-2-thiouracil werden in 125 ml 0.5 N  $NaHCO_3$  40 min unter Rückfluß gekocht. Nach Behandlung mit Aktivkohle und Filtrieren wird das heiße Filtrat mit Salzsäure auf pH 0 angesäuert. Es scheidet sich ein gelblicher Niederschlag ab, der nach Abkühlen gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet wird. Man gewinnt so 2.4 g (71%) chromatographisch reines Produkt vom Schmp. 224°C. Für eine eventuell notwendige weitere Reinigung empfiehlt sich Umfällen aus verd. Lauge/Säure in der Siedehitze.

$C_7H_6N_4O_2S$  (210.2) Ber. C 39.97 H 2.87 N 26.65 S 15.25  
Gef. C 39.79 H 2.93 N 26.41 S 15.15

*6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-1,3-dimethyl-2-thiouracil*: 1.8 g 5,6-Diamino-1,3-dimethyl-2-thiouracil (**4**)<sup>11</sup> werden in 15 ml Wasser mit 1.5 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal 40 min bei Raumtemp. gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt, aus Ethanol umkristallisiert und ergibt 1.5 g (62%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 205–207°C.

$C_{10}H_{14}N_4O_3S$  (270.3) Ber. C 44.43 H 5.21 N 20.73 S 11.86  
Gef. C 44.23 H 5.14 N 20.47 S 11.99

*7-Hydroxy-1,3-dimethyl-2-thiolumazin* (**11**): 1.1 g 6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-1,3-dimethyl-2-thiouracil werden in 40 ml Wasser 1 h unter Rückfluß gekocht, wobei man während dieser Zeit langsam portionenweise 10 ml 1 N  $NaHCO_3$  zusetzt. Man behandelt dann in der Hitze mit Aktivkohle, filtriert und säuert heiß bis pH 0 an. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und ergibt nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser (1:1) 0.35 g (59%) gelbliche Kristalle von Schmp. 276°C.

$C_8H_8N_4O_2S$  (224.2) Ber. C 42.85 H 3.59 N 24.98 S 14.29  
Gef. C 42.71 H 3.61 N 24.81 S 14.25

*7-Methoxy-1,3-dimethyl-2-thiolumazin* (**12**): 0.85 g **11** werden zunächst in 100 ml absol. Methanol zum Sieden erhitzt und dann rasch auf Raumtemp. gekühlt, damit die Ausgangssubstanz möglichst feinkristallin vorliegt. Man versetzt dann unter magnetischem Rühren mit einer etherischen Diazomethan-Lösung (hergestellt aus 10 g *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff), wobei unter heftigem Schäumen eine klare Lösung entsteht. Nach mehreren Stunden wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus 80 ml Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert (0.28 g). Nochmaliges Umkristallisieren aus 50 ml Ethanol ergibt 0.21 g (24%) farblose Kristalle vom Schmp. 218–220°C.

$C_9H_{10}N_4O_2S$  (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52  $OCH_3$  13.02  
Gef. C 45.38 H 4.10 N 23.35  $OCH_3$  13.26

*7-Hydroxy-1,3,6-trimethyl-2-thiolumazin* (**13**): 4.2 g **4**<sup>11</sup> werden in 100 ml Wasser mit 3.0 g Brenztraubensäure-ethylester versetzt und 10 min unter Rückfluß gekocht, wobei sich etwas Niederschlag abscheidet. Anschließend wird auf pH 7 neutralisiert, zum Sieden erhitzt und dann mit Aktivkohle behandelt. Nach Filtrieren wird das Filtrat auf pH 0 angesäuert, wobei sich ein chromatographisch reines Produkt abscheidet. Man läßt abkühlen und erhält 3.74 g (70%) gelbliche Kristalle, die sich ab 220°C verfärben und bei 292–300°C (Zers.) schmelzen. Für die Analyse wurde eine kleine Menge aus Wasser umkristallisiert, wobei sich der Zers.-P. auf 315°C erhöhte.

$C_9H_{10}N_4O_2S$  (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 S 13.45  
Gef. C 45.41 H 4.34 N 23.48 S 13.18

*7-Methoxy-1,3,6-trimethyl-2-thiolumazin (14)*: 1.4 g **13** werden in 25 ml 1 N NaOH gelöst und bei 40°C (Wasserbad) durch tropfenweise Zugabe von 1.8 ml Dimethylsulfat methyliert. Nach Absinken des pH auf 10 wird bei diesem Wert gehalten und zu Ende methyliert. Es scheidet sich ein gelblicher Niederschlag ab, der nach Eiskühlung gesammelt und aus 1600 ml Wasser umkristallisiert wird. Man gewinnt 0.64 g (43%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 229 – 231°C.

$C_{10}H_{12}N_4O_2S$  (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22  $OCH_3$  12.30

Gef. C 47.73 H 4.80 N 22.20  $OCH_3$  12.20

*7-Hydroxy-1,3-dimethyl-4-thiolumazin (15)*: Die Lösung von 2.7 g 5,6-Diamino-1,3-dimethyl-4-thiouracil-dihydrochlorid (**5** · 2 HCl)<sup>11</sup> in 150 ml Wasser wird auf pH 6 eingestellt. Man gibt 3.0 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal zu, rührt 15 min bei Raumtemp. und erhitzt dann 1 h unter Rückfluß, wobei unter Zugabe von 1 N  $NaHCO_3$  der pH über 8 gehalten wird. Anschließend wird mit Aktivkohle in der Hitze behandelt, filtriert und das Filtrat auf ca. 50 ml eingengt. Man kocht kurz auf und säuert bis pH 0 an. Der abgeschiedene Niederschlag wird nach Kühlen gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (1.5 g). Zur weiteren Reinigung wird nochmals aus verd. Lauge/Säure umgefällt und dann das Reaktionsprodukt aus Ethanol umkristallisiert, wobei 0.91 g (45%) gelbe Kristalle vom Schmp. 299 – 300°C anfallen.

Die Reaktion und die Reinigungsprozesse sollen möglichst unter Lichtausschluß durchgeführt werden, da das Reaktionsprodukt lichtempfindlich ist.

$C_8H_8N_4O_2S$  (224.2) Ber. C 42.85 H 3.59 N 24.98 S 14.29

Gef. C 43.10 H 3.70 N 25.09 S 14.29

*7-Methoxy-1,3-dimethyl-4-thiolumazin (16)*: 0.2 g **15** werden in 35 ml Methanol mit einer etherischen Diazomethan-Lösung (hergestellt aus 2.5 g *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff) versetzt. Es wird mehrere Stunden bei Raumtemp. gerührt, dann zur Trockne eingengt und der Rückstand aus 10 ml Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert, wobei 0.085 g (40%) gelbe Kristalle vom Schmp. 194 – 196°C anfallen.

$C_9H_{10}N_4O_2S$  (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 S 13.46  $OCH_3$  13.02

Gef. C 45.37 H 4.30 N 23.50 S 13.59  $OCH_3$  13.26

*7-Hydroxy-1,3-dimethyl-2,4-dithiolumazin (17)*: 0.7 g 5,6-Diamino-1,3-dimethyl-2,4-dithiouracil (**6**)<sup>11</sup> werden in 20 ml Wasser suspendiert, mit 1.0 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal versetzt und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird 20 min unter Rückfluß erhitzt, wobei unter Zugabe von 1 N  $NaHCO_3$  der pH auf 9 eingestellt wird. Man behandelt dann mit Aktivkohle, filtriert und säuert das heiße Filtrat auf pH 0 an. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und zur Reinigung nochmals aus verd. Lauge/Säure umgefällt. Man erhält 0.57 g (68%) orange-farbene Kristalle vom Schmp. 283 – 285°C.

$C_8H_8N_4OS_2$  (240.2) Ber. C 40.00 H 3.36 N 23.33 S 26.64

Gef. C 40.21 H 3.32 N 23.14 S 26.67

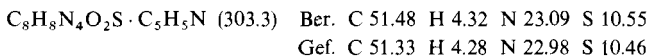
*7-Methoxy-1,3-dimethyl-2,4-dithiolumazin (18)*: Eine Suspension von 0.2 g **17** in 30 ml Methanol wird mit einer etherischen Diazomethan-Lösung (hergestellt aus 2.5 g *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff) versetzt und mehrere Stunden bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert anschließend zweimal aus Ethanol/Wasser (1:1) um. Ausb. 0.063 g (29%) gelbe Kristalle vom Schmp. 211 – 213°C.

$C_9H_{10}N_4OS_2$  (254.2) Ber. C 42.52 H 3.97 N 22.04 S 25.19  $OCH_3$  12.18

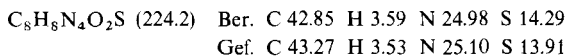
Gef. C 42.48 H 4.02 N 21.92 S 25.01  $OCH_3$  12.29

*7-Mercapto-1,3-dimethylumazin (20)*: 4.16 g 7-Hydroxy-1,3-dimethylumazin (**19**)<sup>4)</sup> werden in 300 ml Pyridin mit 6.6 g  $P_2S_5$  1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Man behandelt dann mit Aktivkohle und filtriert heiß. Beim Abkühlen scheidet sich ein gelber Niederschlag ab (2.98 g), welcher aus

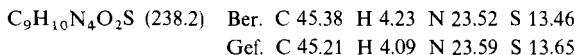
dem Pyridiniumsalz von **20** besteht. Man kristallisiert für die Analyse einen kleinen Teil aus Methanol/Pyridin (4:1) um und erhält so 74% gelbe Kristalle vom Schmp. 289–291°C.



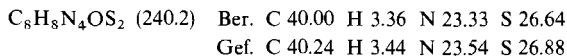
Zur Gewinnung des freien **20** wird das Pyridiniumsalz in 60 ml Wasser gelöst, auf pH 0 angesäuert und der Niederschlag gesammelt (2.2 g). Das Reaktionsfiltrat wird zur Trockne eingengt, mit 30 ml Wasser versetzt, auf pH 7 eingestellt und in der Hitze mit Aktivkohle behandelt. Nach Filtrieren wird heiß angesäuert und das dabei erhaltene Reaktionsprodukt noch zweimal umgefällt, wobei 0.55 g chromatographisch reines **20** erhalten wird. Man gewinnt so 2.75 g (61%) gelb-orange Kristalle vom Schmp. 285°C. Das Produkt kann zusätzlich aus Wasser umkristallisiert werden.



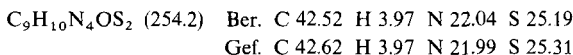
*1,3-Dimethyl-7-(methylthio)lumazin (21)*: 1.0 g **20** wird in 80 ml 0.2 N  $\text{NaHCO}_3$  gelöst und unter Rühren bei Raumtemp. mit 0.5 ml Methyljodid versetzt. Man rührt 2 h und sammelt dann den abgeschiedenen Niederschlag (0.89 g). Umkristallisation aus 80 ml Methanol/Wasser (1:1) liefert 0.78 g (74%) gelbe Kristalle vom Schmp. 219–221°C.



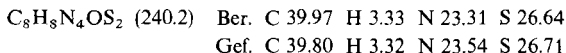
*7-Mercapto-1,3-dimethyl-2-thiolumazin (22)*: 2.2 g **11** werden in 170 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2.3 g  $\text{P}_2\text{S}_5$  2.5 h unter Rückfluß gekocht. Nach 1 h werden weitere 0.8 g  $\text{P}_2\text{S}_5$  zugegeben und dann nach beendeter Reaktion mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in 80 ml Wasser gelöst und der pH auf 7 gebracht. Man behandelt erneut mit Aktivkohle in der Wärme, filtriert und säuert bis pH 0 an. Der abgeschiedene gelbe Niederschlag (2.3 g) wird gesammelt, in 140 ml Ethanol/Wasser (1:1) unter Zugabe von etwas Natriumhydrogencarbonat gelöst und dann erneut auf pH 1 angesäuert. Es scheiden sich 1.45 g (61%) gelbe Kristalle vom Schmp. 275–278°C ab.



*1,3-Dimethyl-7-methylthio-2-thiolumazin (23)*: 1.0 g **22** wird in 100 ml 0.2 N  $\text{NaHCO}_3$  gelöst, mit 0.8 ml Methyljodid versetzt und dann 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Es scheidet sich ein gelber, chromatographisch reiner Niederschlag (0.82 g, 76%) ab, der nach weiterer Umkristallisation aus 200 ml Ethanol/Wasser (1:1) 0.47 g (43%) gelbe Kristalle vom Schmp. 232–234°C ergibt.



*7-Mercapto-1,3-dimethyl-4-thiolumazin (24)*: 4.16 g **19**<sup>4)</sup> werden in 350 ml Dioxan gelöst, mit 4.4 g  $\text{P}_2\text{S}_5$  versetzt und 40 min unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert heiß und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser behandelt, vorsichtig zum Sieden erhitzt und dann auf pH 0 angesäuert. Der sich abscheidende orange-rote Niederschlag wird abgesaugt, in Pyridin gelöst und zur Trockne eingengt. Dieser Prozeß wird dreimal wiederholt und dadurch das Pyridiniumsalz von **24** erhalten. Man löst dieses Produkt in 15 ml Pyridin und 85 ml Aceton, filtriert nochmals und kühlt über Nacht im Eisschrank. Das Pyridiniumsalz wird dann gesammelt, in 50 ml heißem Wasser gelöst und mit Salzsäure auf pH 0 angesäuert. Es scheiden sich 2.81 g (59%) orangefarbene, chromatographisch reine Kristalle vom Schmp. 308–310°C ab. Durch mehrmaliges Umfällen kann der Schmp., der durch eine beginnende Zersetzung ab 290°C eingeleitet wird, auf 315–318°C erhöht werden.



*1,3-Dimethyl-7-methylthio-4-thiolumazin (25)*: 0.9 g **24** werden in 50 ml Wasser durch Zugabe von 0.84 g Natriumhydrogencarbonat gelöst, dann 0.5 ml Dimethylsulfat zugegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Der sich abscheidende Niederschlag (0.72 g) wird gesammelt und ergibt nach Umkristallisation aus 100 ml Ethanol 0.56 g (60%) orange Kristalle vom Schmp. 226–228°C (Zers.).

$C_9H_{10}N_4OS_2$  (254.2) Ber. C 42.52 H 3.97 N 22.04 S 25.20

Gef. C 42.75 H 3.86 N 22.10 S 25.11

*7-Mercapto-1,3-dimethyl-2,4-dithiolumazin (26)*: 0.6 g **24** werden in 50 ml Dioxan mit 0.6 g  $P_2S_5$  30 min unter Rückfluß erhitzt. Man setzt dann nochmals 0.2 g  $P_2S_5$  zu und kocht weitere 15 min. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen, der pH auf 7 eingestellt, aufgekocht, mit Aktivkohle behandelt und dann das Filtrat auf pH 0 angesäuert. Der orange-braune Niederschlag (0.41 g) wird gesammelt und zur weiteren Reinigung aus verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (Aktivkohlebehandlung) mit nachfolgendem Ansäuern umgefällt. Ausb. 0.305 g (44%) orange Kristalle vom Schmp. 290–294°C (Zers.).

$C_8H_8N_4S_3$  (256.2) Ber. C 37.50 H 3.15 N 21.87 S 37.47

Gef. C 38.05 H 3.21 N 22.12 S 37.20

*1,3-Dimethyl-7-methylthio-2,4-dithiolumazin (27)*: 0.45 g **26** werden in 40 ml 0.2 N  $NaHCO_3$  gelöst, 0.2 ml Methyljodid zugegeben und dann 1 h bei Raumtemp. gerührt. Es scheidet sich ein orange-roter Niederschlag (0.405 g) ab, der, aus 700 ml Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert, 0.32 g (67%) orange Kristalle vom Schmp. 227–229°C liefert.

$C_9H_{10}N_4S_3$  (270.2) Ber. C 40.00 H 3.73 N 20.74 S 35.53

Gef. C 40.21 H 3.78 N 20.92 S 35.62

*6-Chlor-1,3-dimethyl-2-thiouracil (29)*: 10.2 g 1,3-Dimethyl-2-thiobarbitursäure (**28**) werden in 80 ml  $POCl_3$  bei Raumtemp. gerührt, dann vorsichtig 2.5 ml Wasser zugegeben und anschließend 5 h auf 70–80°C im Ölbad erhitzt. Man engt i. Vak. zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 250 g Eis und neutralisiert auf pH 8. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt und das Filtrat mit 5 × 50 ml Chloroform extrahiert. Die Extraktionslösung wird eingengt und der Rückstand mit der ersten Fraktion vereinigt, wodurch 3.4 g (27%) Rohprodukt vom Schmp. 117–120°C erhalten werden, das für die Weiterverarbeitung genügend rein ist. Für die Analyse wurde 1.0 g aus 40 ml Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert und hierbei 0.65 g farblose Kristalle vom Schmp. 122–123°C erhalten.

$C_6H_7ClN_2OS$  (190.6) Ber. C 37.81 H 3.70 Cl 18.60 N 14.69

Gef. C 37.80 H 3.60 Cl 18.66 N 14.90

*1,3-Dimethyl-6-methylamino-2-thiouracil (30)*: 3.5 g **29** werden mit 70 ml 33proz. Methylamin-Lösung versetzt, wobei eine exotherme Reaktion eintritt. Man rührt 2 h bei Raumtemp., engt dann zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 50 ml Wasser und saugt den Niederschlag ab (3.05 g). Man kristallisiert aus 220 ml Wasser um und erhält 2.3 g (67%) farblose Kristalle vom Schmp. 238–239°C.

$C_7H_{11}N_3OS$  (185.2) Ber. C 45.39 H 5.99 N 22.68 S 17.31

Gef. C 45.36 H 5.85 N 22.82 S 17.38

*1,3-Dimethyl-6-methylamino-5-nitroso-2-thiouracil (31)*: 1.9 g **30** und 0.9 g Natriumnitrit werden in 40 ml Wasser gelöst und dann unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 10 ml Eisessig zersetzt. Man rührt 3 h bei Raumtemp. und gewinnt nach Absaugen 1.54 g (70%) violette Kristalle, die sich ab 120°C zersetzen. Das chromatographisch reine Produkt kann aus Methanol umkristallisiert werden.

$C_7H_{10}N_4O_2S$  (214.2) Ber. C 39.25 H 4.71 N 26.16 S 14.94

Gef. C 39.07 H 4.65 N 26.17 S 14.91

*5-Amino-1,3-dimethyl-6-methylamino-2-thiouracil (32)*: 2.1 g **31** werden in 25 ml Wasser unter Rühren so lange mit kleinen Portionen Natriumdithionit versetzt, bis Entfärbung der Lösung eingetreten ist. Es scheidet sich ein gelblicher Niederschlag ab, welcher gesammelt und mit wenig Wasser gewaschen wird. Man erhält so 1.35 g (69%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 120–124°C, die für die Weiterverarbeitung ausreichend rein sind. Eine kleine Probe wird aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert und zeigt dann einen Schmp. von 124–126°C.

$C_7H_{12}N_4OS$  (200.2) Ber. C 41.99 H 6.04 N 27.99 S 15.98

Gef. C 41.94 H 6.13 N 27.99 S 16.17

*1,3,8-Trimethyl-7-oxo-7,8-dihydro-2-thiolumazin (33)*: 1.0 g **32** wird in 40 ml Wasser mit 1.0 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal 30 min bei Raumtemp. gerührt. Es scheidet sich ein gelber, käsiger Niederschlag (1.08 g, Schmp. 148–151°C) ab. Man löst in der Siedehitze in 40 ml Methanol und tropft im Laufe von 30 min eine Lösung von 0.06 g Natrium in 10 ml Methanol langsam zu. Es wird weitere 30 min unter Rückfluß erhitzt, dann mit wenigen Tropfen Eisessig schwach angesäuert und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Rückstand liefert nach Umkristallisation aus 40 ml Methanol/Wasser (1:1) 0.47 g (40%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 194–196°C.

$C_9H_{10}N_4O_2S$  (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.18 H 4.38 N 23.64

*1,3,6,8-Tetramethyl-7-oxo-7,8-dihydro-2-thiolumazin (34)*: 0.42 g **32** werden in 25 ml Methanol gelöst, 0.5 g Brenztraubensäure-ethylester zugesetzt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Man gibt dann eine Lösung von 0.05 g Natrium in 5 ml Methanol zu und setzt das Rühren 1.5 h fort. Die Reaktionslösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert, auf 15 ml eingengt und im Kühlschrank aufbewahrt. Es scheiden sich 0.28 g (52%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 212°C ab.

$C_{10}H_{12}N_4O_2S$  (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 S 12.68

Gef. C 47.46 H 4.88 N 22.20 S 12.92

*1,3,8-Trimethyl-7-oxo-7,8-dihydrolumazin (35)<sup>4)</sup>*: 9.2 g 5-(Ethoxycarbonylmethylenamino)-1,3-dimethyl-6-(methylamino)uracil<sup>4)</sup> werden in 60 ml Methanol in der Wärme gelöst. Nach Abkühlen tropft man langsam unter Rühren eine Lösung von 1.0 g Natrium in 20 ml Methanol zu, wobei sich nach ca. 20 min ein gelber Niederschlag abzuscheiden beginnt. Man rührt insgesamt 1 h, engt auf das halbe Volumen ein und gewinnt nach Absaugen 6.4 g (84%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 221–222°C (Lit.<sup>4)</sup> Schmp. 220°C). Das Produkt ist mit authent. Material chromatographisch und spektroskopisch identisch.

*1,3,8-Trimethyl-7-thio-7,8-dihydrolumazin (36)*: Die Lösung von 0.45 g **35** in 30 ml Pyridin wird mit 1.5 g  $P_2S_5$  versetzt und 3.5 h unter Rückfluß gekocht. Nach jeweils 1 h Reaktionszeit werden nochmals je 0.5 g  $P_2S_5$  zugegeben und nach beendeter Reaktion das Gemisch zur Trockne eingengt. Man löst den Rückstand in 60 ml Wasser, bringt den pH auf 7 und dampft im Rotationsverdampfer erneut zur Trockne ein. Der Rückstand wird viermal mit je 40 ml Chloroform/Ethanol (1:1) extrahiert, der Extrakt konzentriert und dann auf eine präparative Kieselgel-Platte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt mit Chloroform/Methanol (49:1), eluiert die Bande mit  $R_F = 0.7$  und gewinnt durch Konzentrieren des Eluats 0.048 g (10%) braunrote Kristalle vom Schmp. 247–249°C.

$C_9H_{10}N_4O_2S$  (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 S 13.42

Gef. C 45.55 H 4.16 N 23.59 S 13.35

*4-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-2-methylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (38)*: 1.72 g 4,5-Diamino-2-methylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (**37**) werden in 200 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 1.6 g Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal kurz zum Sieden erhitzt, wodurch nahezu vollständige Auflösung eintritt. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen, saugt den abgeschie-

denen Niederschlag ab und trocknet im Vakuumexsiccator (0.32 g, Schmp. 197–200°C, Zers.). Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus 100 ml n-Propanol umkristallisiert, wodurch sich nochmals 0.86 g gelbe Nadeln vom Schmp. 197–200°C (Zers.) gewinnen lassen, was einer Gesamtausb. von 46% entspricht.

$C_9H_{12}N_4O_3S$  (256.3) Ber. C 42.18 H 4.72 N 21.86 S 12.51

Gef. C 42.40 H 4.95 N 21.70 S 12.68

*2-Methylthio-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahydropteridin (39)*: Zur Lösung von 0.96 g Natrium in 50 ml Ethanol werden 2.56 g **38** gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es scheidet sich ein Niederschlag ab, welcher aus dem Natriumsalz von **39** besteht. Der Niederschlag wird nach beendeter Reaktion gesammelt, in 50 ml Wasser gelöst und in der Wärme mit Eisessig angesäuert. Es scheiden sich 1.68 g (88%) farblose Kristalle ab, die zur weiteren Reinigung aus 70 ml Methanol/Wasser (1:1) unter Zugabe von etwas Natriumhydrogencarbonat und Ansäuern in der Hitze mit Essigsäure umgefällt werden. Ausb. 1.14 g (67%) farblores Kristallpulver vom Schmp. >350°C. Ab 260°C tritt langsam Verfärbung ein.

$C_7H_6N_4O_2S$  (210.2) Ber. C 39.97 H 2.87 N 26.65 S 15.25

Gef. C 39.98 H 2.95 N 26.65 S 15.45

## Literatur

- <sup>1)</sup> LXVI. Mitteil.: R. Mengel und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **111**, 3790 (1978).
- <sup>2)</sup> H. J. Schneider und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **107**, 3377 (1974).
- <sup>3)</sup> I. Southon und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **111**, 971 (1978).
- <sup>4)</sup> W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2588 (1957).
- <sup>5)</sup> J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky und P. Linda, The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press, New York 1976.
- <sup>6)</sup> A. Albert, Q. Rev., Chem. Soc. **6**, No. 3, 225 (1952).
- <sup>7)</sup> A. Albert und E. P. Serjeant, The Determination of Ionization Constants, S. 44, Chapman and Hall Ltd., London 1971.
- <sup>8)</sup> M. M. Kreevoy, B. E. Eichinger, F. E. Stary, E. A. Katz und J. H. Sellstedt, J. Org. Chem. **29**, 1641 (1964).
- <sup>9)</sup> E. C. Taylor und C. C. Cheng, J. Org. Chem. **25**, 148 (1960).
- <sup>10)</sup> G. Levin, A. Kalmus und F. Bergmann, J. Org. Chem. **25**, 1753 (1960).
- <sup>11)</sup> K. W. Merz und P. H. Stahl, Beitrag Biochem. Physiol. Naturstoffen, Festschr. **1965**, 285 [Chem. Abstr. **68**, 3877 (1968)].

[260/78]