Journal of the Korean Chemical Society
1999, *Vol. 43, No. 5*
Printed in the Republic of Korea

Timmis반응을 이용한 1,3-Dimethyllumazine 유도체의 위치 선택적 합성과 곁사슬반응에 관한 연구

金延禧 · 金在承 · 姜龍漢*
한양대학교 이과대학 화학과
(1999. 5. 27 접수)

Studies on the Regioselective Synthesis of 1,3-Dimethyllumazine Derivatives by Using the Timmis Reaction and Their Side Chain Reactions

Yeonhee Kim, Jaeseung Kim, and Yonghan Kang*
Department of Chemistry, Hanyang University, Ansan, Kyunggi-do 425-791, Korea
(Received May 27, 1999)

요 약. Timmis반응을 이용하여 1,3-dimethyllumazine 유도체를 합성하였다. 4-Amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil(**1**)을 2,4-pentanedione, ethyl cyanoacetate, 그리고 ethyl acetoacetate와 반응시켜 6-acetyl-1,3,7-trimethyllumazine (**2**), ethyl 7-amino-1,3-dimethyllumazine-6-carboxylate (**4**), ethyl 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylate (**5**)를 좋은 수율로써 합성하였다. 화합물 **2,4,5**의 6-아세틸 및 에스테르기에 대한 곁사슬 반응으로 다양한 1,3-dimethyllumazine 유도체들이 합성되었다. 합성된 화합물의 구조 및 물리적 특성은 NMR, UV, IR스펙트럼, 그리고 원소분석에 의하여 확인하였다.

ABSTRACT. 1,3-Dimethyllumazine derivatives were synthesized by using Timmis reaction. The reaction of 4-amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (**1**) with 2,4-pentanedione, ethyl cyanoacetate, and ethyl acetoacetate provided 6-acetyl-1,3,7-trimethyllumazine (**2**), ethyl 7-amino-1,3-dimethyllumazine-6-carboxylate (**4**), and ethyl 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylate (**5**) in good yield, respectively. The various 1,3-dimethyllumazine derivatives were prepared from the side chain reactions of 6-acetyl and ester group in compound **2**,**4**, and **5**. The structure and physical properties of obtained compounds were characterized NMR, UV, IR spectrum, and elementary analysis.

서 론

Pteridine유도체는 자연계의 모든 생물체, 즉, 어류,[1] 양서류,[2] 곤충류,[3] 포유류,[4] 그리고 인체에서도 발견된다.[5] 테리딘이 자연계의 모든 생명체에 존재하는 이유는 생체 내에서 일어나는 guanosine 5'-triphosphate의 링 전환과정에 의한 테리딘 생합성 과정에 의한 것으로 알려져 있다.[6] 대표적인 테리딘 유도체로는 엽산이 있으며, 부족시 PKU병을 일으키는 biopterin(6-(L-*erythro*-1,2-hydroxypropyl)pterin),[7] 그리고 혐기성 조건하에서 이산화탄소가 메탄가스로 환원되는 과정에서 탄소 전달체로 중요한 역할을 하며 *Methanobacterium Thermoautotrophicum*에서 분리된 methanopterin 등이 있다.[8,9]

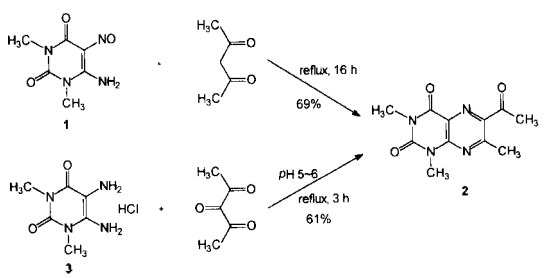
Pyrazino[2,3-*d*]pyrimidine인 pteridine ring을 합성하는 방법중 Timmis reaction은[10-12] ketomethylene과 6-amino-5-nitrosopyrimidine을 이용하며 6-치환기를 가지는 테리딘 유도체를 선택적으로 합성할 수 있는 장점을 가지고 있다. 자연계에서 분리된 다양한 테리딘 유도체들은 기본적으로 6-위치에 치환기를 가진다. 이들의 합성을 위하여 일반적으로 6-위치에 간단한 치환기를 갖는 테리딘을 합성한 후 이들의 곁사슬반응을 통하여 다양한 테리딘 유도체가 합성되는 것이 일반적이다. 본 연구에서는 Timmis reaction을 이용하여 유기용매에서 좋은 용해성을 나타내는 1,3-dimethyl-

lumazine(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-pteridine) 계열의 유도체를 합성하고, 이들의 결사슬 반응에 관한 실험을 수행하였다.

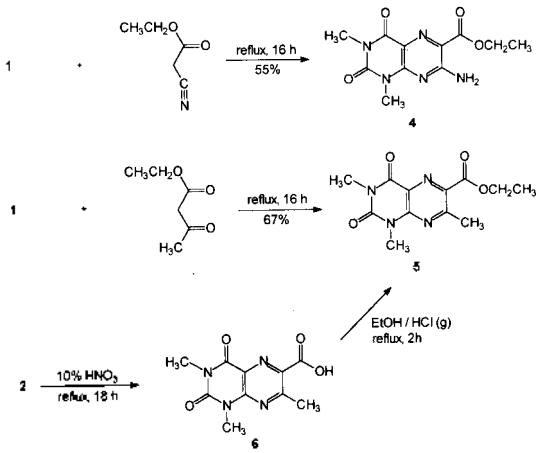
결과 및 고찰

Timmis reaction에 의한 테리딘 합성법은 4-amino-5-nitrosopyrimidine과 활성화된 α-메틸렌기를 가지는 carbonyl 화합물과의 반응을 기초로 하고 있다. 이 반응은 위치 선택적으로 6-치환 테리딘 유도체를 합성할 수 있는 가능성을 제시하고 있지만 사용하는 nitrosopyrimidine이 반응물 및 용매로 사용되는 카르보닐 화합물에 용해되어야만 반응이 일어난다는 단점이 있다. 4-Amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (**1**)을 2,4-pentanedione과 환류시킨 결과, 6-acetyl-1,3,7-trimethyllumazine (**2**)이 침상형 결정으로 분리되었다. 화합물 **2**는 4,5-diaminopyrimidine과 dicarbonyl기를 반응시켜 테리딘 유도체를 합성하는 Gabriel-Isay reaction을 통하여도 합성이 가능하다(*Scheme* 1). 즉, 4,5-diamino-1,3-dimethyluracil hydrochloride (**3**)를 증류수에 녹인 후 pH 5-6으로 조절하고 triketopentane[13]과 환류시켜 화합물 **2**를 분리하였으며, 이는 Timmis reaction으로 얻은 생성물과 같은 물리적 성질과 spectrum을 나타내었다.

2,4-Pentanedione과 같은 화학적 성질을 가지는 ethyl cyanoacetate, ethyl acetoacetate를 nitrosouracil **1**과 환류시켜 ethyl 7-amino-1,3-dimethyllumazine-6-carboxylate (**4**)와 ethyl 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylate (**5**)를 각각 55%, 67%의 수율로 분리하였다 (*Scheme* 2). 화합물 **5**는 10%의 묽은 질산에서 6-acetyl-1,3,7-trimethyllumazine (**2**)를 환류시켜 6-아세틸기를 산화시켜 합성된 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylic acid (**6**)를 산 촉매하에서 에탄올로 에스테



Scheme 1.



Scheme 2.

르화시켜 합성할 수도 있다.[14]

6-와 7-위치에 치환기를 가지지 않는 1,3-dimethyllumazine[15]의 UV 스펙트럼이 237, 332 nm에서 흡수 곡선을 나타내는 것과 비교해 보면 ethyl 7-amino-1,3-dimethyllumazine-6-carboxylate (**4**)는 227, 267, 286, 그리고 360 nm에서 흡수곡선을 나타내었다. 286 nm에서의 흡수는 6-카르보닐기의 n→π* 전이에 의한 것이며, 장파장 흡수곡선이 약 30 nm 정도 bathochromic shift를 일으킨 것은 7-amino기와 4-oxo기 사이의 conjugation이 연장된 결과로 예측된다. Ethyl 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylate (**5**)는 246, 273, 330 nm에서 3개의 흡수곡선이 나타났으며, 이는 248, 280, 329 nm에서 흡수곡선을 보여주는 6-acetyl-1,3,7-trimethyllumazine (**2**)와 거의 같은 형태를 보여주고 있다.

Ethyl 7-amino-1,3-dimethyllumazine-6-carboxylate (**4**)는 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 7-아미노기의 geminal 수소들이 2개의 피크로 나타났으며(δ=8.08, 8.48 ppm), 이는 6-카르보닐기의 산소와 7-아미노기의 한 수소와의 분자내 수소결합이 형성되어 일어난 현상으로 보인다 (*Fig.* 1).

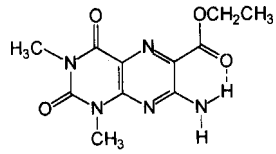
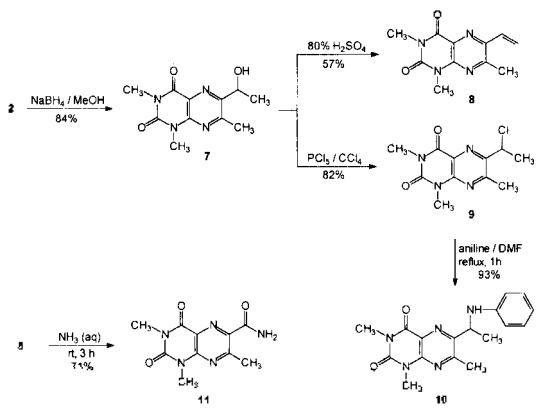


Fig. 1. Ethyl 7-amino-1,3-dimethyllumazine-6-carboxylate (**4**)의 분자내 수소결합.



Scheme 3.

아세틸기를 환원시키면 알코올을 거쳐 다양한 작용기로 변환시킬 수 있다. 즉 알코올기는 할로겐화 반응을 통하여 할로겐화 알킬 화합물로 치환되며, 이는 다양한 친핵체와의 치환반응을 통하여 그에 상응하는 유도체의 합성에 널리 이용된다. 6-Acetyl-1,3,7-trimethyllumazine (**2**)의 결사슬 반응으로 $NaBH_4$로 6-아세틸기를 환원시킨 6-(1-hydroxyethyl)-1,3,7-trimethyllumazine (**7**)을 84%의 수율로 얻을 수 있었다 (*Scheme* 3).

화합물 **7**은 방향족 헤테로고리 화합물인 파라진 고리의 α-위치에 2차 알코올을 가지고 있기 때문에 벤질자리 카르보양이온이 쉽게 형성될 것으로 예상되었다. 화합물 **7**을 산 촉매하에서 탈수반응을 일으켜 6-ethenyl-1,3,7-trimethyllumazine (**8**)을 합성하는 경우에는 80% 황산을 사용하고 100 °C에서 가온했을 때 가장 좋은 수율로 얻어졌다. 화합물 **8**의 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 δ=5.66 ppm(J_{cis}=10.8 Hz) 및 δ=6.55 ppm (J_{trans}=17.1 Hz)에서 6-ethenyl기의 $=CH_2$ 피이크가 확인되었고, -CH= 피이크는 δ=6.98 ppm(J=17.1 및 10.8 Hz)로 나타났다. 이는 스틸렌의 ^{1}H NMR 스펙트럼과 비교할 때 거의 흡사한 형태의 스펙트럼을 보여주고 있다.

화합물 **7**의 2차 알코올에 대한 할로겐화 반응으로 CCl_4에 녹인 후 PCl_5를 가하여 환류시켜 6-(1-chloroethyl)-1,3,7-trimethyllumazine (**9**)을 82%의 수율로 얻었다. 화합물 **9**는 aniline과 반응하여 6-(1-anilinoethyl)-1,3,7-trimethyllumazine (**10**)으로 변형됨으로써 methanopterin[7,8] 합성법의 방향을 제시하였다.

에스테르기는 친핵체와 용이하게 치환반응을 일으킴으로써 다양한 카르복실 산 유도체들로 변형된다. 에스테르기는 아민류와 반응하여 아미드를 형성한다. 따라서 아민류보다 염기성이 작은 암모니아를 ethyl 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylate (**5**)와 반응시켜 아미드 결합을 만든다면 다른 아민류와의 반응 역시 가능하다고 생각할 수 있다. 에스테르 **5**를 암모니아수와 함께 압력병에 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하여 6-carbamoyl-1,3,7-trimethyllumazine (**11**)을 71%의 수율로 얻었다(*Scheme* 3).

합 성

시약은 Adrich제품을 정제없이 사용하였으며, 용매는 Yakuri, Junsei, Tedia및 덕산제품을 증류하여 사용하였다. 녹는점은 Mettler FP 62와 BÜCHI 530으로 측정하였으며, 보정하지 않았다. ^{1}H NMR spectrum은 VARIAN MERCURY 300 spectrometer를 사용하여 측정하였으며, IR spectrum은 Perkin Elmer Model 1430으로 측정하였다. UV/VIS spectrum은 SHIMADZU 2401PC를 사용하였으며, 측정용액은 0.01 mg/mL의 농도를 가지도록 조제하여 정량적으로 측정하여 λ_{max}= nm/(logε)의 값을 표시하였다. TLC는 Merck사 제품 5100LS 254(Kieselgel Folien)를 사용하였고, 실리카겔 관크로마토그래피에는 Merck silica gel 60(70~230 mesh)을 사용하였으며, 전개용매는 증류하여 사용하였다.

6-Acetyl-1,3,7-trimethyllumazine (2). Method 1; 4-Amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (**1**) (14.5 g, 78.7 mmol)을 2,4-pentanedione(180 mL)에 가한 후 24시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후 여과하여 미반응물을 제거하고 여액을 감압 증발시켰다. 잔유물에 에탄올(100 mL)을 가하여 10분 동안 교반시키고 생성된 침전물을 감압 여과한 후, 에탄올과 에테르로 세척하여 노란색의 침상형 결정 13.5 g(69%)를 얻었다. mp 162 °C(lit, 162 °C[14] and 164~165 °C[16]); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 2.79 (s, 3H, $-CH_3$ in 6-acetyl), 2.93 (s, 3H, C7-CH_3), 3.54 (s, 3H, N3-CH_3), 3.74 (s, 3H, N1-CH_3). UV-Vis (MeOH) 248 (4.07), 280 (4.01), 329 (4.02).

Method 2; 4,5-Diamino-1,3-dimethyluracil hydrochloride (**3**) (6.2 g, 30 mmol)을 증류수(250 mL)에 녹인 후 pH 5~6으로 조절하고 triketopentane(3.5 g,

31 mmol)을[13] 에탄올(10 mL)에 녹여 가하고 3시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시켜 생성된 침전물을 감압 여과하고 에탄올로 재결정하여 4.5 g (61%)의 수율로써 노란색의 결정을 얻었다.

Ethyl 7-amino-1,3-dimethyllumazine-6-carboxylate (4). Ethyl cyanoacetate(40 mL)에 화합물 **1**(2.0 g, 11 mmol)을 가한 후 1시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시켜 교반시킨 후 생성된 고체를 감압 여과하고 메탄올로 재결정하여 1.7 g(55%)의 옅은 노란색 고체를 얻었다. mp 276 °C(decomp.); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm) δ 1.38 (t, J=6.82 Hz, 3H, -CH_3 in ester), 3.25 (s, 3H, N3-CH), 3.43 (s, 3H, N1-CH_3), 4.39 (q, J=6.83 Hz, 2H, -CH_2- in ester), 8.08 and 8.48 (2 bs, 2H, 7-NH_2); IR (KBr, cm^{-1}): 3275~3421 (NH_2 stretch), 1622~1670 (C=O stretch); UV-Vis (MeOH) 227 (4.58), 267 (4.05), 286 (4.06), 360 (4.27); *Anal. Calcd.* for $C_{11}H_{13}N_5O_2$: C, 47.31; H, 4.69; N, 25.08. Found C, 47.11; H, 4.92; N, 24.88.

Ethyl 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylate (5). Method 1. Ethyl acetoacetate(40 mL)에 화합물 **1** (2.0 g, 11 mmol)을 가한 후 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시켜 교반시킨 후 생성된 고체를 감압 여과하고 에탄올로 재결정하여 2.05 g(67%)의 무색 고체를 얻었다. mp 128~130 °C(lit. 130~132 °C[14]); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 1.45 (t, J=6.90 Hz, 3H, -CH_3 in ester), 2.98 (s, 3H, C7-CH_3), 3.59 (s, 3H, N3-CH_3), 3.78 (s, 3H, N1-CH_3), 4.47 (q, J=6.90 Hz, 2H, -CH_2- in ester).

Method 2. 염화수소 가스로 포화시킨 에탄올(50 mL)에 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylic acid (**6**)[12] (1.0 g, 4 mmol)을 가하여 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 감압 건조시킨 후 잔유물에 CH_2Cl_2(50 mL)를 가해 용해시킨 다음, 탄산수소나트륨 수용액과 증류수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 증발하여 0.99 g(89%)의 수율로 얻었으며, 에탄올에서 재결정하였다.

6-(1-Hydroxyethyl)-1,3,7-trimethyllumazine (7). 화합물 **2**(2 g, 8.1 mmol)를 메탄올 (10 mL)에 가하여 교반시키면서 $NaBH_4$(0.17 g, 4.5 mmol)를 조금씩 가하였다. 생성된 노란색의 용액을 실온에서 30분간 교반시키고 아세트산(1.0 mL)를 가한 후 감압 건조시킨다. 잔유물에 CH_2Cl_2(50 mL)를 가해 용해시키고 증류수로 세척하였다(500 mL×2). 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하여 여과액을 감압 건조시켰다. 잔유물을 CH_2Cl_2-메탄올(45:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피법으로 정제하였다. 노란색의 시럽 형태로 얻은 생성물을 감압 건조시킨 후 에테르를 가하여 교반시키고 여과하여 옅은 노란색의 고체 1.7 g(84%)를 얻었다. mp 89~91 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 1.52 (d, J=5.67 Hz, 3H, -CH_3 in 6-ethyl), 2.73 (s, 3H, C7-CH_3), 3.46 (s, 3H, N3-CH_3), 3.69 (s, 3H, N1-CH_3), 4.66 (bs, 1H, -OH), 5.13 (q, J=6.01 Hz, 1H, -CH- in ethyl); IR (KBr, cm^{-1}): 3480 (OH), 3200 (OH, hydrogen bonding), 1650~1710 (C=O stretch); UV-Vis (MeOH) 239 (4.22), 333 (3.94); *Anal. Calcd.* for $C_{11}H_{14}N_4O_3$: C, 52.79; H, 5.64; N, 22.39. Found C, 52.48; H, 6.92; N, 22.11.

6-Ethenyl-1,3,7-trimethyllumazine (8). 화합물 **7** (8.4 g, 33.6 mmol)를 80% 황산 100 mL에 가하여 100 °C에서 2시간 동안 가온한 뒤 실온으로 냉각시킨다. 반응물을 얼음 500 g에 가하고 CH_2Cl_2로 추출한다(300 mL×3회). 유기층을 탄산수소나트륨 수용액과 증류수로 세척한 뒤 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압 건조한다. 잔유물을 CH_2Cl_2-메탄올(50:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피법으로 정제하였다. 노란색의 시럽형태로 얻은 생성물을 감압 건조한 후 에테르를 가하여 결정화시켜 침전물을 여과하여 옅은 노란색의 고체 4.42 g(57%)를 얻었다. mp 154~155 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 2.72 (s, 3H, 7-CH_3), 3.52 (s, 3H, N3-CH_3), 3.69 (s, 3H, N1-CH_3), 5.66 (d, J_{cis}=10.8 Hz, 1H, -C=CH_2), 6.55 (d, J_{trans}=17.1 Hz, 1H, -C=CH_2), 6.98 (dd, J=17.1 Hz, 10.8 Hz, 1H, -CH=C); IR (KBr, cm^{-1}) 1630 (-C=C- in ethenyl), 1670~1720 (C=O stretch); UV-Vis (MeOH) 254 (4.17), 276 (4.25), 357 (4.08); *Anal. Calcd.* for $C_{11}H_{12}N_4O_2$: C, 56.89; H, 5.21; N, 24.12. Found C, 56.81; H, 5.39; N, 23.92.

6-(1-Chloroethyl)-1,3,7-trimethyllumazine (9). 화합물 **7** (1.7 g, 6.9 mmol)을 CCl_4 (50 mL)에 녹인 후 PCl_5 (2.84 g, 13.6 mmol)를 가하고 1.5시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 감압 건조시키고, 잔유물을 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해시켜 증류수로 세척하고 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조

시켰다. 유기층을 감압 건조시키고 잔유물을 CH_2Cl_2-메탄올(45:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피법으로 정제하여 1.49 g (82%)의 옅은 노란색의 결정을 얻었다. mp 160~163 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ2.05 (d, *J*=6.60 Hz, 3H, -CH_3 in ethyl), 2.83 (s, 3H, C7-CH_3), 3.50 (s, 3H, N3-CH_3), 3.67 (s, 3H, N1-CH_3), 5.33 (q, *J*=6.78 Hz, 1H, -CH- in ethyl); IR (KBr, cm^{-1}): 2933~3000 (CH in aliphatic), 1682-1724 (C=O); UV-Vis (MeOH) 243 (4.24), 262 (4.14), 332 (4.00); *Anal. Calcd.* for $C_{11}H_{13}ClN_4O_2$: C, 49.17; H, 4.88; N, 20.85. Found C, 49.32; H, 4.77; N, 20.92.

6-(1-Anilinoethyl)-1,3,7-trimethyllumazine (10). 화합물 **9** (1.0 g, 3.72 mmol)을 DMF (20 mL)에 가한 후 aniline (10 mL, 0.1 mol)을 가해 1시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 감압 건조시키고, 잔유물에 methylene chloride를 가하여 물로 세척하고 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 건조시키고 잔유물을 헥산-아세톤(9:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피법으로 정제하여 1.14 g (93%)의 옅은 노란색의 고체를 얻었다. mp 138~140 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 1.48 (d, *J*=6.60 Hz, 3H, -CH_3 in 6-ethyl), 2.70 (s, 3H, C7-CH_3), 3.44 (s, 3H, N3-CH_3), 3.60 (s, 3H, N1-CH_3), 4.94 (q, *J*=6.78 Hz, 1H, -CH- in 6-ethyl), 6.59~7.19 (m, 6H, -NH- and phenyl); IR (KBr, cm^{-1}): 3378 (-NH-), 2971 (-CH- in aliphatic), 1680~1722 (C=O); UV-Vis (MeOH) 242 (4.31), 334 (3.84); *Anal. Calcd.* for $C_{15}H_{19}ClN_5O_2$: C, 62.76; H, 5.89; N, 21.52. Found C, 62.51; H, 6.05; N, 21.38.

6-Carbamoyl-1,3,7-trimethyllumazine (11). Ethyl 1,3,7-trimethyllumazine-6-carboxylate (**5**) (0.5 g, 1.7 mmol)와 암모니아수 (28%, 80 mL)를 압력병에 넣고 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 생성된 침전물을 감압여과하고 에탄올에서 재결정하여 0.32 g (71%)의 무색고체를 얻었다. mp 285 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6, ppm) δ 2.85 (s, 3H, 7-CH_3), 3.35 (s, 3H, N3-CH_3), 3.57 (s, 3H, N1-CH_3), 7.81 and 7.96 (2 bs, 2H, -NH_2 in 6-carbamoyl); UV-Vis (MeOH) 245 (4.31), 268 (4.11), 333 (4.11); *Anal. Calcd.* for $C_{10}H_{11}N_5O_3$: C, 48.19; H, 4.45; N, 28.10. Found C, 48.27; H, 4.29; N, 27.93.

인 용 문 헌

1. Hama, T. *Ann. New York Acad. Sci.* **1963**, *100*, 977.
2. Forrest, H. S.; Van Baalen, C. *Ann. Rev. Microbiol.* **1970**, *24*, 91.
3. Ziegler, I.; Harrmsen, R. *Advan. Insect. Physiol.* **1969**, *6*,139.
4. Patterson, E. L.; Broquist, H. P.; Albrecht, A. M.; Von Saltza, M. H.; Stokstad, E. L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3167.
5. Patterson, E. L.; Von Saltza, M. H.; Stokstad, E. L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5871.
6. Watt, W. B. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 565.
7. Patterson, E. L.; Milstrey, R.; Stokstad, E. L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5868.
8. Van Beelen, P.; Labro, J. F. A.; Keltjens, J. T.; Geerts, W. J.; Vogels, G. D.; Laarhoven, W. H.; Guijt, W.; Haasnoot, A. G. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *139*, 359.
9. Keltjens, J. T.; Huberts, M. J.; Laarhoven, W. H.; Vogels, G. D. *Eur. J. Biochem.* **1983**, *130*, 537.
10. Timmis, G. M. *Nature (London)* **1949**, *164*, 139.
11. Felten, D. G. I.; Timmis, G. M. *J. Chem. Soc.* **1954**, 2881.
12. Felten, D. G. I.; Osdenem T. S.; Timmis, G. M. *J. Chem. Soc.* **1954**, 2895.
13. Sachs, F. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 3047.
14. Kim, Y. H.; Kim, J. S.; Kang, Y. H. *Heterocycles* **1999**, *51*, 857.
15. Pfleiderer, W. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2582.
16. Sachs, F.; Meyerheim, G. *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 3957.