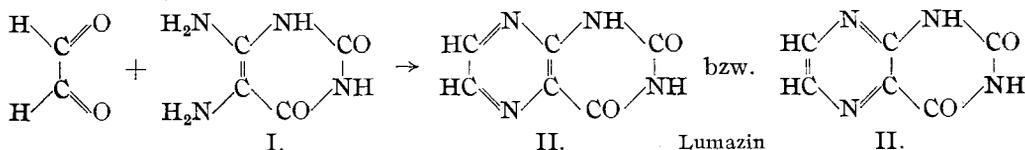


### 141. Richard Kuhn und Arthur Herbert Cook: Über Lumazine und Alloxazine.

Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]  
(Eingegangen am 10. Februar 1937.)

Die Kondensation von *o*-Dicarbonyl-Verbindungen mit 4,5-Diamino-2,6-dioxy-pyrimidin (I) bietet eine Möglichkeit, in sehr guten Ausbeuten „Alloxazine“ darzustellen, die auf dem üblichen Wege (Kondensation von *o*-Diaminen mit Alloxan) nicht oder kaum erhältlich sind. Vor allem wird die bicyclische Stammsubstanz des Lactoflavins, das Lumazin (II), auf diesem Wege leicht zugänglich. Das Lumazin bildet sich, wie wir gefunden haben, in einer Ausbeute von 78% d. Th., wenn man Glyoxal (polymer) in



wässriger Lösung mit dem Sulfat des Diamino-uracils (I) erwärmt. O. Kühling<sup>1)</sup> hat das Lumazin (II) in geringer Menge durch oxydativen Abbau eines „Tolu-allyloxazins“ und anschließende Decarboxylierung bereits dargestellt und unter dem Namen „Alloxazin“ beschrieben.

Diese Nomenklatur läßt sich jedoch nicht beibehalten. Den Namen Alloxazin hatte nämlich in früheren Untersuchungen O. Kühling bereits der tricyclischen Verbindung VI gegeben<sup>2)</sup>. Die darauf beruhende, nicht einwandfreie Bezeichnung *iso*-Alloxazin, die R. Kuhn und F. Weygand<sup>3)</sup> für den tricyclischen Chromophor des Lactoflavins geprägt haben, gewann so rasch allgemeinere Beliebtheit, daß es heute kaum mehr möglich erscheint, die überaus zahlreichen *Iso*-allyloxazin-Farbstoffe, die nach dem Verfahren von R. Kuhn und F. Weygand<sup>3)</sup> dargestellt wurden, in *Benz-iso*-allyloxazine bzw. *Phen-iso*-allyloxazine umzubenennen<sup>4)</sup>. Dieselbe Schwierigkeit tritt bei den Alloxazinen selbst auf. So müßte man nach der späteren Namengebung von O. Kühling das weiter unten beschriebene bicyclische Kondensationsprodukt V von Diacetyl und 4,5-Diamino-2,6-dioxy-pyrimidin als 6,7-Dimethyl-allyloxazin bezeichnen. Diesen Namen trägt aber auf Grund von O. Kühlings ursprünglicher Nomenklatur bereits ein auf verschiedenen Wegen aus Lactoflavin gewonnenes tricyclisches Abbauprodukt, das man synthetisch aus 1,2-Diamino-4,5-dimethyl-benzol und Alloxan erhält. Bei dieser Sachlage haben wir uns entschlossen, den Namen Alloxazin in Übereinstimmung mit V. Meyer und P. Jacobson<sup>2)</sup> nur noch für die tricyclische Verbindung VI anzuwenden und die bicyclische Verbindung II neu zu benennen.

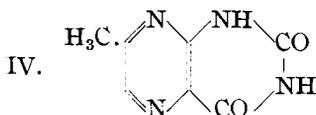
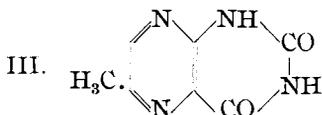
<sup>1)</sup> B. **28**, 1968 [1895]; s. a. S. Gabriel u. A. Sonn, B. **40**, 4857 [1907]; F. Sachs u. G. Meyerheim, B. **41**, 3957 [1908].

<sup>2)</sup> Ausschließlich diese ältere Bezeichnungsweise findet sich auch im Lehrb. d. Organ. Chem. von V. Meyer u. P. Jacobson, Berlin u. Leipzig 1923, II. Bd., 3. Tl., S. 1453. <sup>3)</sup> B. **67**, 1409 [1934].

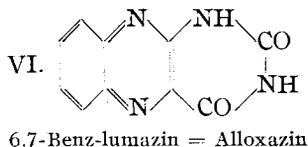
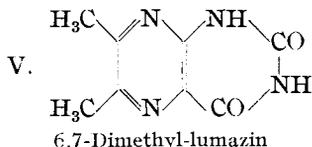
<sup>4)</sup> vergl. in bezug auf „Phen-allyloxazin“ O. Kühling, B. **27**, 2116 [1894] u. in bezug auf „Benz-allyloxazin“ R. Kuhn, Bull. Soc. Chim. biol. **17**, 905 [1935]. Der Name Flavin vermeidet alle angeführten Unsicherheiten und genießt überdies den Vorzug der Kürze.

Der Name Lumazin, den wir dafür wählen<sup>5)</sup>, soll zum Ausdruck bringen, daß bereits dieses einfachste cyclische Azin des Alloxans in sehr verdünnten Lösungen lebhaft fluoreszenz zeigt. Der Benzolkern der Alloxazine und Flavine ist für die herrlichen Leuchterscheinungen, die diese Verbindungen zeigen, nicht wesentlich.

Läßt man Methylglyoxal (polymer) mit Diamino-uracilsulfat (I) in wäßriger Lösung reagieren, so erhält man ein Methyl-lumazin, das vermutlich ein Gemisch von 6- und 7-Methyl-lumazin (III und IV) darstellt.



Die Kondensation mit Diacetyl führt zum 6.7-Dimethyl-lumazin (V), das keine Isomeriemöglichkeiten zuläßt.



Die unter verschiedenen Bedingungen versuchte Bildung von Benz-lumazin = Alloxazin (VI) aus *o*-Benzochinon und 4.5-Diamino-2.6-dioxy-tetrahydro-pyrimidin (I) ist uns noch nicht gelungen. Die entsprechende Kondensation von Diamino-uracilsulfat mit  $\beta$ -Naphthochinon und mit Phenanthrenchinon bot dagegen keine Schwierigkeit.

Ein 1'.2'-Naphth-lumazin hat schon O. Kühling aus 1.2-Diamino-naphthalin und Alloxan erhalten und als „Naphth-alloxazin“ bezeichnet. Da es sich wie andere Alloxazine erst bei hohen Temperaturen zersetzt, ohne einen zur Identifizierung geeigneten Schmelzpt. zu besitzen, haben wir es durch Behandeln mit Diazomethan<sup>6)</sup> in die 1.3-Dimethyl-Verbindung verwandelt, die zur Hauptsache in schönen gelben Nadeln vom Schmp. 260° erhalten wurde.

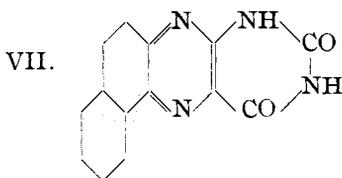
Der neue Weg, die Kondensation von  $\beta$ -Naphthochinon mit 4.5-Diamino-2.6-dioxy-tetrahydro-pyrimidin, führte zu einem Gemisch der beiden theoretisch möglichen 1'.2'-Naphth-lumazine = Benz-alloxazine VII und VIII, aus dem durch Einwirkung von Diazomethan eine 1.3-Dimethyl-Verbindung in gelben Nadelchen vom Schmp. 304° erhalten wurde.

Die den Formeln VII und VIII entsprechende Isomerie erscheint somit verwirklicht. Eine Zuordnung der Formeln ist aber vorerst noch nicht möglich.

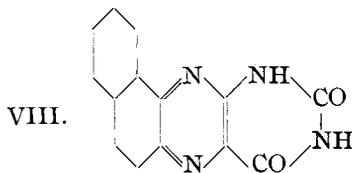
<sup>5)</sup> Der ausführlichere Name wäre 2.6-Dioxy-pyrimidino-pyrazin. Die Stellung der Substituenten am Lumazin numerieren wir wie beim Naphthalin, wobei der Pyrimidinring wie bei den Alloxazinen und Flavinen rechts geschrieben wird. Bei F. Sachs u. G. Meyerheim, a. a. O., welche erstmalig Kondensationen von *o*-Dicarbonyl-Verbindungen mit 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin ausgeführt haben, werden die erhaltenen Kondensationsprodukte als „Azin-purine“ bezeichnet.

<sup>6)</sup> R. Kuhn u. F. Bär, B. 67, 898 [1934].

Wir wollen daher bis auf weiteres das 1'.2'-Naphth-lumazin = Benz-alloxazin, dessen 1.3-Dimethyl-Derivat bei 260° schmilzt, mit *a* und dasjenige, dessen 1.3-Dimethylverbindung bei 304° schmilzt, mit *b* bezeichnen.

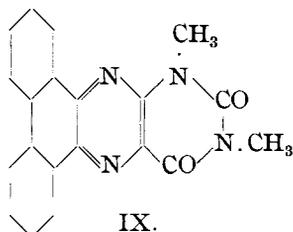


5.6-Benz-alloxazin.



7.8-Benz-alloxazin.

Beim 9'.10'-Phenanthro-lumazin = 5,6, 7,8-Dibenz-alloxazin können Isomere der angeführten Art nicht erwartet werden. Der Versuch ergab, daß die 1) aus 9.10-Diamino-phenanthren und Alloxan sowie 2) aus Phenanthrenchinon und Diamino-uracil erhaltenen Alloxazine in der Tat identisch sind. Beide Präparate geben mit Diazomethan ein und dasselbe 1.3-Dimethyl-9'.10'-phenanthro-lumazin (IX) vom Schmp. und Misch-Schmp. 337°.



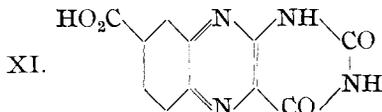
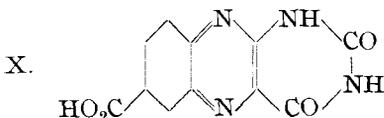
Die Kondensation von *o*-Dicarbonyl-Verbindungen mit 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin ist allgemeiner Anwendung zur Darstellung von Lumazinen fähig. So wie Glyoxal, Methylglyoxal, Diacetyl, Naphthochinon und Phenanthrenchinon treten auch Benzil, Dioxy-weinsäure, Isatin und Alloxan mit dem Diamino-uracil unter Wasser-Austritt zusammen.

Das Benz-lumazin = Alloxazin (VI) in entsprechender Weise aus *o*-Chinon und 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidinsulfat zu gewinnen, ist uns jedoch trotz vielfältig abgeänderter Versuchsbedingungen noch nicht gelungen. Ebenso erfolglos blieben bisher Versuche, das Sulfat des Diamino-uracils mit Brenzcatechin zum 9.10-Dihydro-alloxazin zu kondensieren. Selbst in schmelzender Benzoesäure blieb die gewünschte Umsetzung aus. Weitere Synthesen des Alloxazins bzw. des 9.10-Dihydro-alloxazins versuchten wir zu verwirklichen durch Kondensation von *o*-Amino-phenol mit Uramil, von Anilin mit Violursäure und von Monobrom-barbitursäure<sup>7)</sup> mit *o*-Phenylendiamin. Auf dem Papier erscheinen all diese Umsetzungen unter Austritt von Wasser in einfachster Weise möglich. Bisher hat aber kein einziger dieser Wege zum Ziel geführt, obwohl viele Versuche auch unter Zusatz von Bor-

<sup>7)</sup> W. Bock, B. 55, 3400 [1922].

säure ausgeführt wurden, die bei der Synthese zahlreicher Flavine so hervorragende Dienste leistet. Für die Synthese von Alloxazin (VI) bleibt nach den hier angeführten Erfahrungen bis auf weiteres die Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Alloxan nicht nur der beste, sondern auch der einzig gangbare Weg.

1.2-Diamino-benzol-carbonsäure-(4) reagiert mit Alloxan äußerst leicht unter Bildung eines Gemisches von Alloxazin-carbonsäure-(6) (X) und Alloxazin-carbonsäure-(7) (XI).



Die Trennung erfolgte durch fraktionierte Krystallisation der Trimethyl-Derivate, die durch Einwirkung von Diazomethan erhalten wurden. Eine Zuordnung der Formelbilder an die Isomeren ist auch in diesem Falle noch nicht möglich. Wir bezeichnen daher vorläufig die Carbonsäure, die ein 1.3-Dimethyl-6 (oder 7)-carbomethoxy-alloxazin vom Schmp. 265° gibt, mit *a* und diejenige, die eine Trimethyl-Verbindung vom Schmp. 184° gibt, mit *b*.

Die gleichzeitige Bildung der Isomeren X und XI beweist, daß die Arbeiten über Alloxazine von O. Kühling, von K. G. Stern und von P. Karrer, welche die hier verwirklichten Isomeriemöglichkeiten übersehen haben, der Revision bedürfen. Hierauf wurde bereits in Bemerkungen zu Abhandlungen von P. Karrer und Mitarbeitern über Flavine aufmerksam gemacht<sup>8)</sup>.

Alle in dieser Abhandlung beschriebenen Alloxazine geben bei der Reduktion in saurer Lösung die von R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg<sup>9)</sup> beschriebene rote Zwischenstufe.

### Beschreibung der Versuche.

#### 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin (I).

Über die Darstellung dieser vieluntersuchten, für die Synthese von Purinen bedeutungsvollen Substanz<sup>10)</sup> liegen folgende Erfahrungen vor, welche die Gewinnung von 18—19 g reinstem Sulfat  $(C_4H_6O_2N_4)_2H_2SO_4$  aus 30 g Cyan-essigsäure gestatten.

Für die Kondensation von Cyan-essigsäure mit Harnstoff ist die Anwendung von Essigsäure-anhydrid nach H. Biltz und W. Schmidt<sup>11)</sup> dem älteren Verfahren von W. Traube<sup>10)</sup> vorzuziehen. Wir erhitzen 30 g frisch destilliertes Essigsäure-anhydrid mit 30 g reiner Cyan-essigsäure und 20 g trockenem Harnstoff auf 80°, bis das Reaktionsgemisch nahezu fest geworden ist, was nach etwa 20 Min. eintritt. Durch vorsichtiges Versetzen mit viel Wasser erhält man den Cyan-acetyl-harnstoff in einer Ausbeute von 95 % d. Th. Das Produkt ist so rein, daß es im Gegensatz zu den von H. Biltz und W. Schmidt mitgeteilten Erfahrungen sofort der Cyclisierung unterworfen werden kann.

<sup>8)</sup> R. Kuhn, B. **68**, 172 [1935]; inzwischen haben P. Karrer u. C. Musante, Helv. chim. Acta **18**, 1134 [1935], durch Photolyse von 8-Methyl-9-oxyäthyl-flavin das 8-Methyl-alloxazin frei von Isomeren erhalten.

<sup>9)</sup> B. **67**, 361 [1934].

<sup>10)</sup> B. **33**, 1374, 1382, 3036 [1900].

Den Ringschluß des Cyan-acetyl-harnstoffs zum Imid der Barbitursäure führen wir nach W. Traube<sup>10)</sup> aus, indem wir auf 4–6 g Cyan-acetyl-harnstoff die gleiche Gewichtsmenge Natriumhydroxyd in 50-proz. wäßriger Lösung anwenden. Bei größeren Ansätzen ist die Reaktion nicht leicht zu beherrschen, und es können infolge Hydrolyse (Ammoniakbildung) beträchtliche Verluste eintreten. Die Ausbeute an praktisch reinem 4-Amino-2.6-dioxy-pyrimidin (nicht umkrystallisiert), die man so erhält, ist nahezu theoretisch. Die Nitrosierung des 4-Amino-2.6-dioxy-pyrimidins und die Isolierung des erhaltenen Oxims als Ammoniumsalz führen wir genau nach H. Biltz und W. Schmidt<sup>11)</sup> aus, die Reduktion zum Diamin aber mit reinem Natriumhydro-sulfid nach M. T. Bogert und D. Davidson<sup>12)</sup>. Diese Reduktion gelingt äußerst leicht und liefert das gesuchte Sulfat des 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidins ( $C_4H_6O_2N_4$ )<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sofort in blendend weißen Krystallen (18–19 g).

### Lumazin (II).

0.35 g Glyoxal (trimer, käuflich) werden in etwas warmem Wasser gelöst und in eine heiße Lösung von 1.0 g 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin-sulfat in 100 ccm Wasser eingetragen. Nach wenigen Minuten wird die gelbe Lösung grünlich. Man engt dann auf 40 ccm ein. Beim Stehen in der Kälte krystallisieren 0.66 g Lumazin (78% d. Th.). Aus Eisessig oder Alkohol, am besten aber aus siedendem Wasser, erhält man die Substanz in schönen gelben Nadelchen, die bis 350° keinen Schmp. zeigen.

$C_6H_4O_2N_4$  (164.03). Ber. C 43.89, H 2.46, N 34.14.  
Gef. „ 43.69, „ 2.65, „ 33.85.

Mit der Natriumbisulfid-Verbindung des Glyoxals gelang die Synthese nicht. Bei der Darstellung von Alloxazinen und Flavinen kann man dagegen, wie schon früher gezeigt wurde, an Stelle von Alloxan und Methyl-alloxan auch deren Natriumbisulfid-Verbindungen verwenden.

Vor der Quarzlampe fluoresciert das Lumazin in neutraler wäßriger Lösung blaugrün, in alkalischer Lösung grün, in saurer Lösung blau.

Beim Versuch, mit überschüssigem Diazomethan in Äther die 1.3-Dimethyl-Verbindung darzustellen, erhielten wir ein gelbes Produkt, das an der Luft verharzt und in Wasser sowie in organischen Lösungsmitteln viel leichter löslich war als erwartet. Auch ein Versuch, das Silbersalz mit Jodmethyl in Methylalkohol umzusetzen, führte nicht zum 1.3-Dimethyl-lumazin.

### (6.7)-Monomethyl-lumazin (III).

1.0 g 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin-sulfat wurde in 200 ccm heißem Wasser gelöst und mit einem geringen Überschuß von Methyl-glyoxal (polymer) versetzt. Beim Einengen auf ein kleines Volumen schied sich die Substanz (0.60 g) in nahezu farblosen, kleinen Nadeln ab. Sie wurde zur Analyse öfters aus Wasser umkrystallisiert, woraus sie sich nur langsam abschied; sie war aber in der Kälte darin nur sehr wenig löslich.

$C_7H_6O_2N_4$  (178.05). Ber. C 47.18, H 3.40, N 31.45.  
Gef. „ 46.95, „ 3.70, „ 31.44.

Das (6.7)-Monomethyl-lumazin gibt alle üblichen Reaktionen der Lumazine, obwohl es nahezu farblos ist. Die wäßrige Lösung fluoresciert schon im Tageslicht stark blau. Bis 340° zeigt die Substanz keinen Schmp.

<sup>11)</sup> A. 431, 94 [1923].

<sup>12)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 55, 1667 [1933]; vergl. B. Hepner u. S. Frenkenberg, Helv. chim. Acta 15, 350 [1932].

## 6.7-Dimethyl-lumazin (IV).

Eine Lösung von 2.50 g 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidinsulfat in 150 ccm Wasser wird mit 1 g Diacetyl in 20 ccm Wasser versetzt, 5 Min. unter Rückfluß gekocht und auf 80 ccm eingengt. Beim Erkalten krystallisiert das 6.7-Dimethyl-lumazin in gelben, mikroskopischen Nadelchen, die grüngelb fluorescieren und ihre kräftig gelbe Farbe auch nach 5-maligem Umkrystallisieren aus Wasser behalten.

$C_8H_8O_2N_4$  (192.06). Ber. C 49.98, H 4.20, N 29.15.  
Gef. „ 50.06, „ 4.27, „ 29.44.

Das 6.7-Dimethyl-lumazin bleibt beim Erhitzen, bis 340°, unverändert. Die wäßrige Lösung zeigt intensive grüne Fluoreszenz. Versuche, mit Diazomethan das 1.3-Dimethyl-Derivat zu erhalten, blieben wie beim Monomethyl-lumazin bisher erfolglos.

5.6, 7.8-Dibenz-alloxazin und 1.3-Dimethyl-5.6, 7.8-dibenz-  
alloxazin (IX).

a) Phenanthren-chinon wurde in das Dioxim verwandelt und dieses mit Zinnchlorür reduziert<sup>13)</sup>. Vom erhaltenen 9.10-Diamino-phenanthren wurden 1.75 g Dichlorhydrat in 100 ccm 50-proz. Essigsäure mit 1.0 g Alloxan-tetrahydrat in 25 ccm warmem Wasser versetzt. Die Lösung färbte sich vorübergehend rot und ließ einen gelben, pulverigen Niederschlag von 9'.10'-Phenanthro-lumazin ausfallen, der in fast allen Lösungsmitteln äußerst schwer löslich war. Er wurde abgesaugt, reichlich mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und bei 120° getrocknet. Ausbeute 1.85 g (97% d. Th.). Von der feinst pulverisierten Substanz ließen wir 0.50 g in Äther mit Diazomethan (aus 1.75 ccm Nitroso-methylurethan) über Nacht stehen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde aus Ameisensäure unter Zusatz von etwas Wasser umkrystallisiert.

Das so gewonnene 1.3-Dimethyl-5.6, 7.8-dibenz-alloxazin (IX) stellt gelbe Nadeln dar, die bei 337° (k. Th.) schmelzen.

$C_{20}H_{14}O_2N_4$  (342.11). Ber. C 70.16, H 4.12, N 16.36.  
Gef. „ 69.69, „ 4.15, „ 16.20.

b) Phenanthren-chinon (0.50 g in 50 ccm warmem Eisessig) und 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidinsulfat (0.50 g in 120 ccm heißer 33-proz. Essigsäure) geben sofort in nahezu berechneter Menge einen gelben Niederschlag von 9'.10'-Phenanthro-lumazin, das in allen Eigenschaften dem nach Verfahren a erhaltenen Produkt gleicht. 0.20 g wurden mit überschüssigem Diazomethan in Äther behandelt. Die erhaltene Dimethyl-Verbindung krystallisierte aus Ameisensäure + Wasser in gelben Nadelchen vom Schmp. 337°, die mit dem nach a erhaltenen 1.3-Dimethyl-5.6, 7.8-dibenz-alloxazin keine Schmp.-Erniedrigung zeigten.

$C_{20}H_{14}O_2N_4$  (342.11). Ber. C 70.16, H 4.12, N 16.36.  
Gef. „ 69.66, „ 4.16, „ 16.65.

## 5.6- und 7.8-Benz-alloxazin (VII und VIII).

a) Aus 1.2-Diamino-naphthalin und Alloxan wurde nach O. Kühling<sup>14)</sup> das „Naphth-alloxazin“ dargestellt. Dieses Produkt (0.60 g) be-

<sup>13)</sup> J. Schmidt u. J. Söll, B. **40**, 2455 [1907]; B. **41**, 3684 [1908].

<sup>14)</sup> B. **24**, 2366 [1891].

handelten wir mit überschüssigem Diazomethan (aus 2 g Nitrosomethylurethan) in Äther. Das erhaltene 1.3-Dimethyl-1'.2'-naphtholumazin *a* krystallisierte aus 50-proz. Essigsäure in gelben Nadelchen vom Schmp. 258—260° (k. Th.).

$C_{16}H_{12}O_2N_4$  (292.09). Ber. N 19.17. Gef. N 19.28.

b) 0.90 g  $\beta$ -Naphthochinon in 50 ccm Eisessig wurden mit 1.00 g 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidinsulfat, die in 120 ccm heißem Wasser gelöst waren, versetzt. Nach anfänglicher Rotfärbung wurde die Lösung goldbraun und gab beim Verdünnen und Abkühlen einen kupfrig-braunen, mikrokristallinen Niederschlag (0.47 g = 28% d. Th.). Dieser bestand stets aus einem Gemisch der beiden Benzalloxazine VII und VIII und einer roten Substanz, die nicht näher untersucht wurde. Zur Reinigung wurde wiederholt aus warmer verd. Kaliumcarbonat-Lösung mit verd. Schwefelsäure umgefällt. Das erhaltene 1'.2'-Naphtholumazin *b* war ein leuchtend gelbes Krystallpulver. Die Substanz schmolz nicht bis 330°. In verd. Alkali löste sie sich mit intensiv grüner Fluoreszenz, in konz. Schwefelsäure mit tief roter Farbe; aus der Lösung in konz. Schwefelsäure fiel sie beim Verdünnen mit Wasser unverändert aus.

$C_{14}H_8O_2N_4$  (246.06). Ber. C 63.65, H 3.03, N 21.20.  
Gef. „ 63.65, „ 3.13, „ 21.30.

0.6 g Substanz wurden 24 Stdn. bei 15—20° mit Diazomethan (aus 2 ccm Nitrosomethylurethan) in Äther behandelt. Das 1.3-Dimethyl-1'.2'-naphtholumazin *b* wurde 3-mal aus viel 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert. Orangegelbe Nadeln vom Schmp. 304° (k. Th., Zers.).

$C_{16}H_{12}O_2N_4$  (292.09). Ber. N 19.17. Gef. N 18.98.

### 3.4-Diamino-benzoesäure<sup>15)</sup>.

25 g *p*-Amino-benzoesäure wurden mit 25 g wasserfreiem Natriumacetat und 250 ccm Eisessig 9 Stdn. gekocht. Beim Eingießen in 1 l Wasser krystallisierten 28.5 g *p*-Acetylamino-benzoesäure (87% d. Th.) aus. Der Schmp. lag in Übereinstimmung mit der Literatur bei 250°.

28.5 g *p*-Acetylamino-benzoesäure wurden unter Eiskühlung langsam in 120 g Salpetersäure (*d* 1.50) eingetragen, wobei wir die Temperatur unter +10° hielten. Dann ließen wir noch 30 Min. bei etwa 20° stehen und gossen in 300 g Eiswasser. Den sandigen Niederschlag krystallisierten wir aus 120 ccm Alkohol um, wobei wir 18 g (51% d. Th.) 3-Nitro-4-acetylamino-benzoesäure in gelben Platten vom Schmp. 220° erhielten.

18 g 3-Nitro-4-acetylamino-benzoesäure wurden mit 80 ccm konz. Salzsäure und 80 ccm Wasser 30 Min. gekocht und der erhaltene dunkelgelbe Brei von 3-Nitro-4-amino-benzoesäure durch 2-stdg. Kochen mit 60 g kryst. Zinnchlorür (2 H<sub>2</sub>O) + 60 ccm konz. Salzsäure + 60 ccm Wasser reduziert. Hieran wurde auf 1.5 l mit Wasser verdünnt und das Zinn mit Schwefelwasserstoff ausgefällt. Aus dem Filtrat des Zinnsulfids krystallisierten beim Einengen 8.8 g 3.4-Diamino-benzoesäuremonochlorhydrat, 1.5 Mol. Krystallwasser enthaltend.

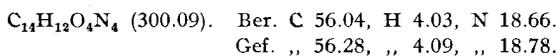
<sup>15)</sup> P. Grieß, B. **2**, 435 [1869]; B. **5**, 199, 856 [1872]; H. Salkowski, A. **173**, 57 [1874].

## Alloxazin-6- und 7-carbonsäure.

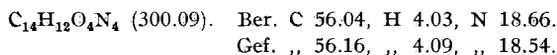
1.5 g 3.4-Diamino-benzoesäure (Monochlorhydrat + 1.5 H<sub>2</sub>O) wurden mit 1.5 g Alloxan (Tetrahydrat) in 50 ccm Wasser 5 Min. auf 60° erhitzt. Das in theoret. Ausbeute (1.7 g) erhaltene Gemisch der gelben Alloxazin-carbonsäuren war kaum löslich in organischen Lösungsmitteln, aber leicht löslich in verd. Natriumbicarbonat. Zur Reinigung wurde in *n*-Soda gelöst und mit 2-*n*. Schwefelsäure gefällt sowie aus konz. Schwefelsäure (rote Lösung) durch Verdünnen mit Wasser abgeschieden.

Die Einwirkung von Diazomethan (aus 8 g Nitrosomethylurethan auf 1.0 g Substanz in 100 ccm Äther; 24 Stdn.) führte zu einem gelben, kristallisierten Produkt, das im Gegensatz zum Ausgangsmaterial in Eisessig, Essigester, Benzol, Aceton und Chloroform löslich war. Durch wiederholte fraktionierte Krystallisationen aus verd. Alkohol gelang es, zwei isomere Trimethyl-Verbindungen darzustellen.

Trimethyl-Verbindung *a*, citronengelbe Nadeln vom Schmp. 265°, schwerer löslich (1.3-Dimethyl-alloxazin-6 (oder 7)-carbonsäure-methylester).



Trimethyl-Verbindung *b*, goldgelbe Nadeln vom Schmp. 184°, leichter löslich (1.3-Dimethyl-alloxazin-6 (oder 7)-carbonsäure-methylester).



Vor der Quarzlampe ließen Lösungen der isomeren 1.3-Dimethyl-6- und 7-carbomethoxy-alloxazine keinen Unterschied erkennen. Die blaugrüne Fluorescenz beider Verbindungen wurde auf Zusatz von etwas verd. Natronlauge in beiden Fällen etwas reiner blau (weniger grünstichig). Eine sichere Unterscheidung der Isomeren auf Grund der Fluorescenzfarbe, wie sie P. Karrer<sup>16)</sup> bei anderen Alloxazinen versucht hat, war im vorliegenden Falle nicht möglich.

<sup>16)</sup> P. Karrer, H. Salomon, K. Schöpp, E. Schlittler u. H. Fritzsche, *Helv. chim. Acta* **17**, 1010 [1934]; P. Karrer u. C. Musante, *Helv. chim. Acta* **18**, 1134 [1935].