

## 179. Hellmut Bredereck und Wolfgang Pfeleiderer: Über die Kondensation von Dimethyl-alloxan mit *o*-Phenylendiamin

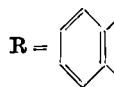
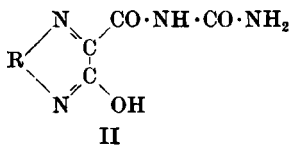
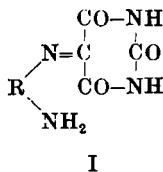
[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 4. Juni 1954)

Die Kondensation von *o*-Phenylendiamin-hydrochlorid mit Dimethyl-alloxan führt zum 1.3-Dimethyl-alloxazin. Bei der alkalischen Spaltung entsteht als Endprodukt die 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2).

Die entsprechende neutrale Kondensation liefert 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-*N*-methyl-amid, aus dem mit Alkali die 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2) hervorgeht.

Die Kondensation von nichtsubstituierten bzw. monosubstituierten *o*-Phenylendiaminen mit Alloxan in saurem Medium führt zu Alloxazin<sup>1)</sup> bzw. Isoalloxazin-Derivaten<sup>2)</sup>. Die gleiche Reaktion mit freien *o*-Diaminen in neutralem bzw. schwach alkalischem Medium ergibt Produkte, die von O. Kühling<sup>3)</sup> als Alloxan-anil-Derivate (I), von O. Hinsberg<sup>4)</sup> jedoch als 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-ureide-(II) formuliert wurden. In eingehenden Untersuchungen konnten dann F. E. King<sup>5)</sup> und J. W. Clark-Lewis zeigen, daß die Hinsbergsche Formulierung zutrifft.



Das aus Alloxan und 1.2-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-benzol in alkoholischer Lösung erhaltene Kondensationsprodukt wurde von R. Kuhn<sup>6)</sup> und R. Reinemund als ein Alloxan-anil-Derivat angesehen.

Wir hatten früher aus methylierten 4.5-Diamino-uracilen mit Säuren methylierte Bisalloxazine (an Stelle dieser uns unglücklich erscheinenden Bezeichnung sprechen wir künftig von Dipyrimidino-pyrazinen) erhalten und auf die Alkaliempfindlichkeit des Tetramethyldipyrimidino-pyrazin-Derivates (= Tetramethyl-bisalloxazins) hingewiesen<sup>7)</sup>. Als Modellsbstanz zum Studium der Alkaliempfindlichkeit wählten wir jetzt das 1.3-Dimethyl-alloxazin (III).

<sup>1)</sup> O. Kühling, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 2363 [1891].

<sup>2)</sup> R. Kuhn u. F. Weygand, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1409 [1934].

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 540 [1893].

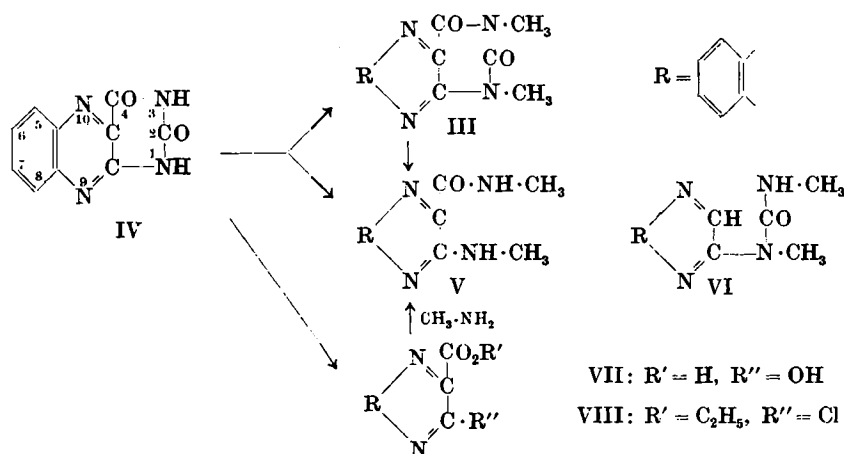
<sup>4)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 1228 [1885]; Liebigs Ann. Chem. **292**, 245 [1896].

<sup>5)</sup> J. chem. Soc. [London] **1951**, 3379.

<sup>6)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1932 [1934].

<sup>7)</sup> H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfeleiderer u. O. Deschler, Chem. Ber. **86**, 845 [1953].

1.3-Dimethyl-alloxazin (III)<sup>1)</sup> wird aus *o*-Phenylendiamin-hydrochlorid und Dimethyl-alloxan glatt erhalten. Infolge der schweren Zugänglichkeit von Dimethyl-alloxan versuchten wir Dimethyl-alloxazin durch Methylierung von Alloxazin (IV) mit Dimethylsulfat in schwach alkalischem Medium zu erhalten. Dabei isolierten wir zwei Verbindungen. Die eine war das gesuchte Dimethyl-alloxazin (III), die andere erwies sich als ein Alkalisplaltprodukt des Dimethyl-alloxazins. Daß dieses Produkt durch Spaltung des Dimethyl-alloxazins und nicht durch primäre Spaltung des Alloxazins und anschließende Methylierung entstanden war, ergibt sich daraus, daß Alloxazin durch das schwach alkalische Medium nicht gespalten wird. Seine Spaltung gelingt vielmehr erst mit starkem Alkali bei Siedetemperatur und führt zur bekannten 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2) (VII)<sup>8)</sup>.



Für das Alkali-Splaltprodukt aus Dimethyl-alloxazin kamen auf Grund der Analysen als Konstitution die eines 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamids (V) oder eines *N,N'*-Dimethyl-*N'*-chinoxalyl-(2)-harnstoffes (VI) in Frage. Den Beweis für das Vorliegen von V erbrachten wir durch die Synthese von V durch Umsetzung von 3-Chlor-chinoxalin-carbonsäure-(2)-äthylester (VIII) mit Methylamin.

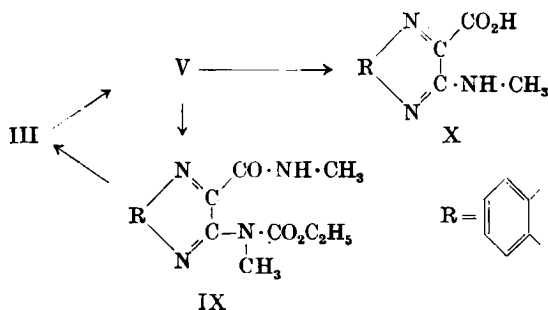
Einen weiteren Strukturbeweis ergaben die folgenden Reaktionen: Mit Chlorameisensäureester ließ sich in V an der 3-Methylamino-Gruppe eine Carboäthoxy-Gruppe einführen (IX). Dieses Urethan (IX) geht mit Alkoholat wieder in Dimethyl-alloxazin (III) über.

Bei weiterer Behandlung von V mit verdünnter Lauge wird die Säureamid-Gruppe verseift und es entsteht 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2) (X), daraus mit Diazomethan der entsprechende Methyl ester.

Die geschilderten Umsetzungen zeigen, daß hinsichtlich der Ringöffnung mit Alkali ein prinzipieller Unterschied zwischen nichtmethylierten und me-

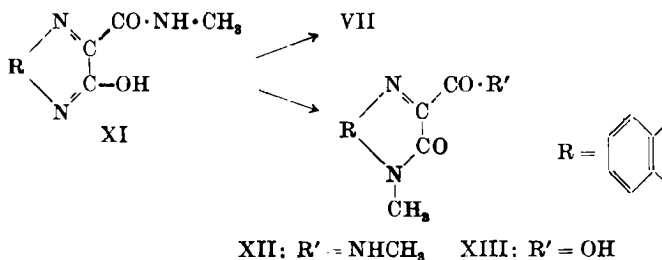
<sup>8)</sup> R. Kuhn u. F. Baer, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 898 [1934].

thylierten Alloxazinen besteht. Bei ersteren wird der Pyrimidinring wahrscheinlich zwischen N<sup>3</sup> und C<sup>4</sup> gesprengt<sup>9)</sup> unter Entstehung von 3-Oxy-chinoxalincarbonsäure-Derivaten, während aus Dimethyl-alloxazin 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (V) gebildet wird. Ob bei letzterer



Reaktion die Spaltung zwischen N<sup>1</sup> und C<sup>2</sup> oder C<sup>2</sup> und N<sup>3</sup> erfolgt, läßt sich nicht feststellen, da die entstehende Carbaminsäure sofort unter Kohlendioxyd-Abspaltung in V übergeht.

Es ist allgemein bekannt, daß Alloxan schon mit schwachen Alkalien eine Aufspaltung erleidet bzw. unter Umlagerung in Alloxansäure<sup>10)</sup> übergeht. Diese Instabilität ist in Analogie zu anderen methylierten Verbindungen beim Dimethyl-alloxan in noch verstärktem Maße vorhanden. Wir führten daher außer der sauren Kondensation von Dimethyl-alloxan und *o*-Phenylendiamin auch eine solche in neutralem wäbr. Milieu durch. Dabei erhielten wir das 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (XI). Den Konstitutionsbeweis



erbrachten wir durch Methylierung der Verbindung mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Aceton, wobei das bekannte Methylamid der 4-Methyl-chinoxalon-(3)-carbonsäure-(2) (XII) entstand. Letztere Verbindung war von O. Kühling<sup>11)</sup> durch Kondensation von *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin mit Dimethyl-alloxan in neutralem Medium erhalten worden.

<sup>9)</sup> S. dazu J. Weijlard, M. Tishler u. A. E. Erickson, J. Amer. chem. Soc. 67, 802 [1945].

<sup>10)</sup> H. Biltz, M. Heyn u. M. Bergius, Liebigs Ann. Chem. 413, 68 [1917].

<sup>11)</sup> O. Kühling u. O. Kaselitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1314 [1906].

Zur Sicherstellung der Struktur haben wir die Säure-methylamide XI und XII alkalisch verseift und dabei die 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2) (VII) und die 4-Methyl-chinoxalon-(3)-carbonsäure-(2) (XIII) erhalten.

Der letzte Kondensationsversuch zeigt, daß selbst in neutralem Medium vor der Kondensation eine Aufspaltung des Dimethyl-alloxans zu dem Monomethylamid der Mesoxalsäure eingetreten war.

Für ihre ausgezeichnete Hilfe bei der Durchführung der Versuche danken wir der chemisch-technischen Assistentin, Fräulein I. Geissler.

### Beschreibung der Versuche

**Alloxazin (IV):** Eine Lösung von 7.25 g *o*-Phenylendiamin-hydrochlorid in 140 ccm Wasser wird mit 7.1 g Alloxan versetzt und unter Rühren 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es fällt ein dicker gelber Niederschlag, der nach Abkühlen abgesaugt, mit Wasser und Alkohol gewaschen und bei 110° getrocknet wird; Ausb. 8.3 g.

**1.3-Dimethyl-alloxazin (III):** a) 10.7 g Alloxazin werden in 60 ccm 4*n*KOH aufgeschlämmt und bei 40° Badtemperatur und intensivem Rühren tropfenweise mit einem Gemisch von 19 ccm Dimethylsulfat + 12 ccm Aceton versetzt. Der alsbald absinkende  $p_H$ -Wert wird durch gleichzeitiges Zutropfenlassen von 2*n*KOH auf ungefähr 9 gehalten (der  $p_H$ -Wert wird durch Tüpfeln auf Mercks Universalindikatorpapier festgestellt). An Lauge benötigt man ungefähr 50 ccm. Nach einiger Zeit beginnt sich der Niederschlag vorübergehend zu lösen. Nach beendeter Methylierung läßt man auf Zimmertemperatur abkühlen und saugt den gelben, voluminösen Niederschlag ab (7.5 g).

1 g davon wird mit 75 ccm 2*n*H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> übergossen und 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man saugt den Rückstand ab und behandelt ihn nochmals kurz mit 30 ccm 2*n*H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach erneutem Absaugen wird der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.5 g; Schmp. 241–243° (Lit.<sup>1</sup>): Schmp. 236°).

b) 0.2 g 3-[Carbäthoxy-methylamino]-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (IX) werden in 10 ccm absol. Methanol gelöst, mit 0.5 ccm konz. Natrium-methylatlösung versetzt und 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen und säuert mit Essigsäure an. Ausb. 0.1 g; Schmp. 242°.

**3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (V):** a) Die beiden Schwefelsäurefiltrate (siehe vorstehende Darstellung a) werden vereinigt, mit Natronlauge alkalisch gemacht, und der ausfallende gelbe Niederschlag abgesaugt. Man kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0.4 g gelbe Nadeln vom Schmp. 171°.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>4</sub> (216.2) Ber. C 61.09 H 5.59 N 25.91 Gef. C 60.68 H 5.77 N 25.82

b) 0.2 g 1.3-Dimethyl-alloxazin (III) werden mit 20 ccm 0.5*n*NaOH 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen, saugt den gelben Niederschlag ab und kristallisiert aus Alkohol um. Ausb. 0.15 g vom Schmp. 171°.

c) 8 g 3-Chlor-chinoxalin-carbonsäure-(2)-äthylester (VIII)<sup>12</sup> werden mit 200 ccm Äthanol, das bei 0° mit Methylamin gesättigt wurde, versetzt und im Autoklaven 5 Stdn. auf 180° erhitzt. Man läßt abkühlen und stellt die Reaktionslösung einige Stdn. in den Eisschrank. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 5.5 g vom Schmp. 171°.

**3-[Carbäthoxy-methylamino]-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (IX):** 1 g 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (V) wird mit 20 ccm Chlorameisensäure-äthylester 26 Stdn. unter Rückfluß gekocht. In der Siedehitze tritt gelbe klare Lösung ein, die sich im Laufe der Reaktion sehr stark aufhellt. Nach Erkalten und Anreiben scheiden sich farblose, prismatische Platten ab. Man kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0.7 g vom Schmp. 148°.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (288.3) Ber. C 58.32 H 5.59 N 19.44 Gef. C 58.54 H 5.61 N 19.89

<sup>12</sup>) A. H. Gowenlock, G. T. Newbold u. F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] 1945, 624.

3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2) (X): 6.5 g Methylierungsgemisch (Verbindung III + V) werden mit 300 ml 1*n*-NaOH 9 Stdn. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Während der Reaktion tritt nie vollständige Auflösung ein. Nach dem Abkühlen saugt man die gelben Nadeln ab. Es handelt sich um das Natriumsalz der 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2) vom Schmp. < 340°. Die freie Säure wird durch Schütteln mit 2*n*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei Zimmertemperatur erhalten. Gelbgefärbte Kristalle aus Wasser; Aush. 5.2 g vom Schmp. 156–158° unter Schäumen.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (203.2) Ber. C 59.10 H 4.46 N 20.68 Gef. C 58.93 H 4.53 N 21.29

3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylester: 2 g 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2) (X) werden in 60 ccm absol. Äthanol in der Wärme gelöst. Man läßt wieder auf Zimmertemperatur abkühlen und setzt eine ätherische Lösung von Diazomethan (hergestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) zu. Nach 2 tägiger Reaktionszeit wird der Äther und Alkohol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Aush. 0.8 g vom Schmp. 154–156°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (217.2) Ber. C 60.82 H 5.10 N 19.35 Gef. C 60.61 H 5.08 N 20.08

3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (XI): 1 g *o*-Phenylendiamin wird in 20 ccm Wasser gelöst. Eine Lösung von 1.7 g Dimethyl-alloxan in 20 ccm Wasser wird bei Zimmertemperatur zugegeben, wobei unter leichtem Erwärmen sofort ein dicker, gelber Niederschlag ausfällt. Man läßt 1 Stde. stehen und saugt dann ab. Beim Umkristallisieren aus Wasser werden 1.7 g schöne gelbe Nadeln erhalten; Schmp. 305 bis 312° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (203.2) Ber. C 59.10 H 4.46 N 20.68 Gef. C 58.80 H 4.79 N 20.85

4-Methyl-chinoxalon-(3)-carbonsäure-(2)-methylamid (XII): 2 g 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (XI) werden mit 10 g Methyljodid, 10 g Kaliumcarbonat und 30 ccm Aceton 18 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und die wädr. Lösung 1 Stde. mit Chloroform im Perforator extrahiert. Nach Abdestillieren des Chloroforms wird der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Aush. 1.4 g vom Schmp. 168–170°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (217.2) Ber. C 60.82 H 5.10 N 19.35 Gef. C 60.97 H 5.39 N 19.15

4-Methyl-chinoxalon-(3)-carbonsäure-(2) (XIII): 1 g Methylamid XII wird mit 20 ccm 2*n*-NaOH 1 Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Die klare Reaktionslösung wird nach Erkalten mit Salzsäure angesäuert. Es fällt ein gelber Niederschlag aus, der aus Wasser umkristallisiert wird.

Eine bessere Ausbeute erhält man, wenn man die wädr. Lösung mit Chloroform extrahiert und nach Abdestillieren des Chloroforms den Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Aush. 0.67 g vom Schmp. 171–173° (unter Schäumen); Lit.<sup>11)</sup>: Schmp. 174°.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (204.2) Ber. C 58.82 H 3.95 N 13.72 Gef. C 58.29 H 4.44 N 13.65

3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2) (VII): 0.2 g 3-Oxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (XI) werden mit 20 ccm 1*n*-NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Es tritt klare Lösung ein. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wodurch sich ein gelber Niederschlag abscheidet. Beim Umkristallisieren aus Wasser erhält man gelbe Nadeln. Aush. 0.12 g vom Schmp. 268° (Zers.); Lit.<sup>8)</sup>: Schmp. 265°.