

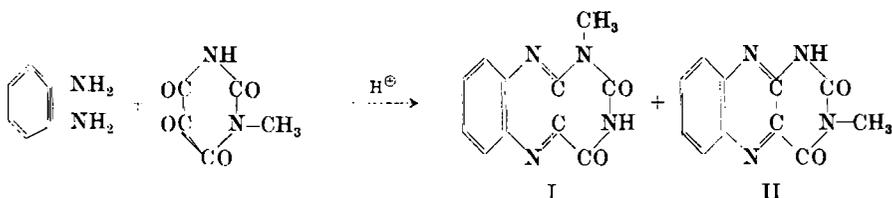
168. Wolfgang Pfeleiderer: Über die Kondensation von Methylalloxan mit *o*-Phenylendiamin

[Aus dem Institut für organische Chemie und organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 24. Januar 1956)

Die Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Methylalloxan in saurem Medium führt zu einem Gemisch der beiden möglichen isomeren Monomethyl-alloxazine. Durch Synthese werden diese Verbindungen, das 1-Methyl- (I) und das 3-Methyl-alloxazin, dargestellt.

Im Rahmen der Untersuchungen über die Kondensationsmöglichkeiten von *o*-Diaminen mit Polyketo-Verbindungen interessierte die Umsetzung von *o*-Phenylendiaminen mit Methylalloxan. Bei dieser Reaktion war zu erwarten, daß ein Gemisch von 1-Methyl- (I) und 3-Methyl-alloxazin (II) resultiert.



In der Literatur wird an verschiedenen Stellen ein Monomethylalloxazin beschrieben, das von O. Kühling¹⁾ und A. H. Cook²⁾ aus *o*-Phenylendiamin und Dimethyl-alloxantin erhalten wurde, während M. Hall³⁾ Mono-[*o*-diäthylamino- α -methyl-butyl]-*o*-phenylendiamin mit Methylalloxan kondensierte. A. G. van Veen⁴⁾ schließlich erhielt diese Verbindung aus einer Reaktion von Toxoflavin mit *o*-Phenylendiamin in saurem Medium.

Da sämtliche Reaktionsprodukte in ihrer C,H,N-Analyse übereinstimmen, jedoch die angegebenen Schmelzpunkte zwischen 250 und 330° variieren, muß der Schluß gezogen werden, daß es sich in jedem Falle um verschieden zusammengesetzte Isomeregemische handelt. Unser Kondensationsprodukt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 330° schmilzt, ist ebenfalls ein Gemisch. Da die Trennung in die Isomeren I und II auf papierchromatographischem Wege nicht gelang, wurden diese beiden Verbindungen durch eine eindeutig verlaufende Synthese dargestellt.

Als Ausgangsprodukt für die Darstellung von I diente der 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylester (III)⁵⁾, der durch alkoholisches Ammoniak in das Amid (IV) übergeführt wurde. Durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-äthylester wurde eine Carbäthoxy-Gruppe eingeführt und die Carbonamid-Gruppe zur Nitril-Gruppe dehydratisiert. Kondensation des

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3030 [1891].

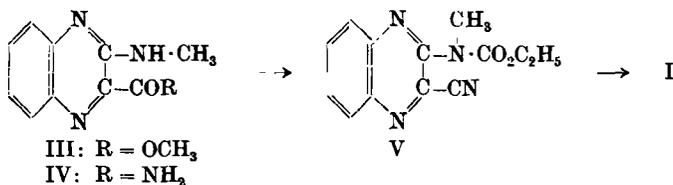
²⁾ A. H. Cook, A. C. Davis, I. Heilbron u. G. H. Thomas, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1074.

³⁾ D. M. Hall u. E. E. Turner, J. chem. Soc. [London] **1945**, 699.

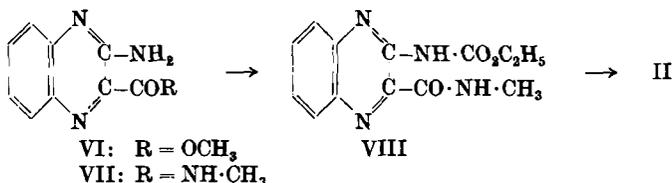
⁴⁾ A. G. van Veen u. J. K. Baars, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **57**, 261 [1938].

⁵⁾ H. Bredereck u. W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **87**, 1119 [1954].

3-[Carbäthoxy-methyl-amino]-2-cyan-chinoxalins (V) mit Alkoholat führte unter Ringschluß zu I.



Zur Synthese von II wurde vom 3-Amino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylester (VI)⁶⁾ ausgegangen. Nach Überführung in das 3-Amino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (VII) mittels alkoholischer Methylamin-Lösung wurde eine Carbäthoxy-Gruppe eingeführt und das dabei erhaltene Urethan-Derivat VIII mit Alkoholat zu II cyclisiert.

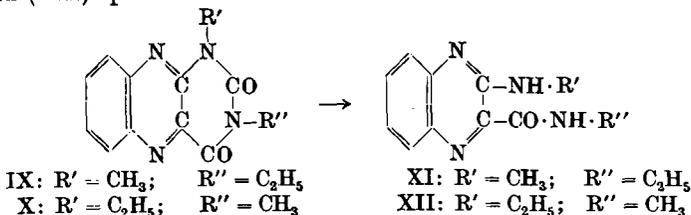


Den ersten Hinweis, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt aus *o*-Phenylendiamin und Methylalloxan in saurem Medium um ein Isomerengemisch handelt, gaben die Schmelzpunkte. Während das Gemisch bei 330° schmilzt, schmilzt das reine 1-Methyl-alloxazin bei 356–358°, das 3-Methyl-alloxazin bei 343 bis 344°. Ein weiterer Beweis für das Vorliegen von zwei Verbindungen konnte durch das UV-Absorptionsspektrum in n_{10} NaOH erbracht werden (s. Tafel).

Maxima der UV-Absorptionsspektren

Substanz	Schmp.	λ_{max}	$\log \epsilon_{\text{max}}$
1-Methyl-alloxazin	356–358°	385, 324, 252	3.97, 3.97, 4.54
3-Methyl-alloxazin	343–344°	420, 355, 259	3.57, 3.67, 4.53
Reaktionsprodukt	330°	415, 366, 331, 258	3.69, 3.68, 3.68, 4.50

Bei der Methylierung mit Methyljodid in Aceton resultierte aus I und II das 1.3-Dimethyl-alloxazin. Die Äthylierung wurde entsprechend durchgeführt, dabei bildete I das 1-Methyl-3-äthyl-alloxazin (IX) und II das 1-Äthyl-3-methyl-alloxazin (X). Diese beiden voll alkylierten Alloxazin-Derivate ließen sich durch verd. Natronlauge leicht in 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-äthylamid (XI) und 3-Äthylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (XII) spalten.



⁶⁾ A. H. Gowenlock, G. T. Newbold u. F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] 1945, 624.

Da die Äthylierung von Alloxazin mit Diäthylsulfat Schwierigkeiten bereitete, wurde das 1,3-Diäthyl-alloxazin ebenfalls durch Umsetzung des ersteren mit Äthyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton dargestellt. Die Alkalisplaltung lieferte das 3-Äthylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-äthylamid.

Abschließend soll noch erwähnt werden, daß die Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Methylalloxan in neutralem Medium analog der Reaktion mit 1,3-Dimethyl-alloxan⁵⁾ zum 3-Hydroxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid führt.

Für ihre ausgezeichnete Hilfe bei der Durchführung der Versuche danke ich der chem.-techn. Assistentin Frl. I. Fink.

Beschreibung der Versuche

3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-amid (IV): 10 g 3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylester (III)⁵⁾ werden im Autoklaven mit 150 ccm bei 0° gesättigter Äthanol-Ammoniak-Lösung 4 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach Abkühlen erhält man große gelbe Kristalle. Das Filtrat wird eingengt und das Reaktionsprodukt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 8,5 g vom Schmp. 204°.

$C_{10}H_{10}ON_4$ (202.2) Ber. C 59.32 H 4.94 N 27.86 Gef. C 58.97 H 5.00 N 27.76

3-[Carbäthoxy-methyl-amino]-2-cyan-chinoxalin (V): 3 g der Verb. IV werden mit 100 ccm Chlorameisensäure-äthylester 26 Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler gekocht. Die klare Lösung wird mit Aktivkohle entfärbt und i. Vak. zur Trockne eingengt. Aus einem Gemisch Äthanol/Wasser (1:1) wird umkristallisiert und im Vak.-Exsiccator getrocknet. Ausb. 1,2 g vom Schmp. 85°.

$C_{13}H_{12}O_2N_4$ (256.3) Ber. C 60.93 H 4.72 N 21.87 Gef. C 61.08 H 4.73 N 21.86

1-Methyl-alloxazin (I): Eine Lösung von 0,8 g der Verb. V in 20 ccm Methanol wird mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 20 ccm Methanol 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 15 Min. beginnt die Abscheidung eines Niederschlags. Nach beendeter Reaktion läßt man abkühlen und saugt das Natriumsalz von I ab. Ausb. 0,75 g. Man löst in 40 ccm warmem Wasser und säuert tropfenweise mit $2nH_2SO_4$ an. Der erhaltene Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 0,6 g vom Schmp. 356 bis 358°.

$C_{11}H_8O_2N_4$ (228.2) Ber. C 57.89 H 3.53 N 24.55 Gef. C 57.24 H 3.53 N 24.74

1-Methyl-3-äthyl-alloxazin (IX): 0,6 g 1-Methyl-alloxazin werden mit 6 ccm Äthyljodid und 5 g Kaliumcarbonat 24 Stdn. in 60 ccm Aceton unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren wird das Acetonfiltrat zur Trockne eingengt und die erhaltene Verb. aus einem Aceton/Wasser-Gemisch mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0,22 g vom Schmp. 219°.

$C_{13}H_{12}O_2N_4$ (256.3) Ber. C 60.93 H 4.72 N 21.87 Gef. C 60.92 H 4.55 N 21.61

3-Methylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-äthylamid (XI): 0,15 g der Verb. IX werden mit 30 ccm 0,5*n*NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen werden gelbe Nadeln abgesaugt und aus wäbr. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,07 g vom Schmp. 121°.

$C_{12}H_{14}ON_4$ (230.3) Ber. C 62.59 H 6.13 N 24.33 Gef. C 62.40 H 6.42 N 24.51

3-Amino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (VII): 2,6 g 3-Amino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylester (VI)⁶⁾ werden mit 50 ccm bei 0° gesättigter alkohol. Methylamin-Lösung im Autoklaven 3 Stdn. auf 120° erhitzt. Es scheiden sich gelbe Kristalle ab. Beim Einengen des Filtrats erhält man eine zweite Fraktion. Aus Methanol gelbe Nadeln. Ausb. 1,8 g vom Schmp. 175–178°.

$C_{10}H_{10}ON_4$ (202.2) Ber. C 59.39 H 4.98 N 27.71 Gef. C 59.60 H 5.06 N 27.55

3-Carbäthoxyamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methylamid (VIII): 1,8 g der Verb. VII werden mit 50 ccm Chlorameisensäure-äthylester 24 Stdn. unter

Rückfluß gekocht. Aus der klaren Lösung scheiden sich beim Abkühlen Kristalle ab. Man engt ungeachtet dessen zur Trockne ein und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 1.5 g vom Schmp. 167°.

$C_{13}H_{14}O_3N_4$ (274.3) Ber. C 56.93 H 5.15 N 20.43 Gef. C 56.96 H 5.24 N 20.42

3-Methyl-alloxazin (II): 0.5 g der Verb. VIII werden mit einer Lösung von 0.5 g Natrium in 40 ccm Äthanol 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt die intensiv gelb gefärbte Reaktionslösung abkühlen, sammelt den Niederschlag und säuert nach Lösen in heißem Wasser mit $2nH_2SO_4$ an, wobei Farbumschlag nach Hellgelb eintritt. Der Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 0.3 g vom Schmp. 343 bis 344°.

$C_{11}H_9O_2N_4$ (228.2) Ber. C 57.89 H 3.53 N 24.55 Gef. C 57.94 H 3.43 N 24.87

1-Äthyl-3-methyl-alloxazin (X): 0.5 g 3-Methyl-alloxazin werden mit 5 ccm Äthyljodid und 5 g Kaliumcarbonat in 60 ccm Aceton 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man saugt vom Ungelösten ab und engt das Acetonfiltrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.25 g vom Schmp. 204°.

$C_{13}H_{12}O_2N_4$ (256.3) Ber. C 60.93 H 4.72 N 21.87 Gef. C 60.75 H 4.68 N 22.01

3-Äthylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methyramid (XII): 0.12 g der vorst. Verb. werden mit 30 ccm $0.5nNaOH$ 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen werden die gelben Nadeln gesammelt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.08 g vom Schmp. 148°.

$C_{12}H_{14}ON_4$ (230.3) Ber. C 62.59 H 6.13 N 24.33 Gef. C 62.77 H 5.94 N 24.20

1,3-Dimethyl-alloxazin: 0.5 g I bzw. II werden mit 10 ccm Methyljodid und 5 g Kaliumcarbonat in 50 ccm Aceton 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren wird das Acetonfiltrat zur Trockne eingengt. Aus Aceton umkristallisieren. Ausb. 0.35 g vom Schmp. 242°.

1,3-Diäthyl-alloxazin: 1 g Alloxazin wird mit 8 ccm Äthyljodid und 10 g Kaliumcarbonat in 50 ccm Aceton 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aceton und Äthyljodid werden abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, das Ungelöste gesammelt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.7 g vom Schmp. 157°.

$C_{14}H_{14}O_2N_4$ (270.3) Ber. C 62.21 H 5.22 N 20.73 Gef. C 62.15 H 5.31 N 20.90

3-Äthylamino-chinoxalin-carbonsäure-(2)-äthylamid: 0.1 g Diäthyl-alloxazin werden mit 10 ccm $1nNaOH$ 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus wäbr. Äthanol erhält man gelbe Nadeln. Ausb. 0.06 g vom Schmp. 128°.

$C_{13}H_{16}ON_4$ (244.3) Ber. C 63.91 H 6.60 N 22.94 Gef. C 63.66 H 6.56 N 22.87

3-Hydroxy-chinoxalin-carbonsäure-(2)-methyramid: 1.1 g *o*-Phenylendiamin werden mit 1.6 g Methylalloxan in 50 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Zusammengeben der Komponenten bei Zimmertemperatur tritt vorübergehend klare Lösung ein, bald darauf beginnt aber die Abscheidung eines dicken Niederschlags, der sich auch beim Kochen nicht mehr vollständig löst. Nach Abkühlen wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.1 g vom Schmp. 298°. Keine Depression mit authent. Material.

Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Methylalloxan in saurem Medium: Die Lösung von 3 g *o*-Phenylendiamin-hydrochlorid in 30 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 3.2 g Methylalloxan in 30 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und zweimal aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 3.1 g vom Schmp. 330° (leichtes Sintern ab 310°).