

ALFRED DORNOW und ERNST-HEINRICH ROHESynthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XX¹⁾**Über die Darstellung einiger 9-substituierter
6.7-Dimethyl-8-aza-isoalloxazine**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 22. Dezember 1959)

Es wird die Darstellung einer Reihe 9-substituierter 6.7-Dimethyl-8-aza-isoalloxazine beschrieben, die als Strukturanaloga des Lactoflavins aufgefaßt werden können, in welchem der Benzolkern durch den basischen Pyridinkern und die Ribitylseitenkette durch Alkyl-, Aryl-, Arylalkyl- und Hydroxyalkyl-Reste ersetzt wurden. Die neuen Verbindungen ähneln in ihren äußeren Eigenschaften den normalen Flavinen.

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Darstellung von 2-Hydroxy-7-aza-benzimidazolen^{2,3)}, die wir wegen der strukturellen Verwandtschaft zum 5.6-Dimethylbenzimidazol-Anteil des Vitamins B₁₂ und zur Molekülhälfte des Vitamins B₂ dargestellt hatten. Die Verbindungen waren jedoch chemotherapeutisch nicht verwertbar.

Von Interesse erschien uns nun die Erweiterung des bicyclischen 7-Aza-benzimidazol-Systems zu tricyclischen 9-substituierten 6.7-Dimethyl-8-aza-isoalloxazinen (XII), die strukturell dem Lactoflavin näher stehen und möglicherweise eine antagonistische Wirksamkeit entfalten.

Ähnlich gebaute 8-Aza-isoalloxazine wurden erstmals von H. RUDY und O. MAJER⁴⁾ synthetisiert, die 2-N-mono-substituierte 2.3-Diamino-pyridine mit Alloxan kondensierten. Der Grundkörper dieser Reihe, das 8-Aza-alloxazin, wurde 1949 durch J. B. ZIEGLER⁵⁾ auf analogem Wege gewonnen.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung der 9-substituierten 6.7-Dimethyl-8-aza-isoalloxazine benutzten wir einerseits das nach R. P. MARIELLA⁶⁾ sowie nach A. H. TRACY und R. C. ELDERFIELD⁷⁾ leicht zugängliche 5.6-Dimethyl-pyridon-(2) (I), andererseits die von A. DORNOW und O. HAHMANN⁸⁾ synthetisierte 2-Amino-5.6-dimethyl-nicotinsäure (II).

Die Nitrierung von I lieferte in guter Ausbeute 3-Nitro-2-hydroxy-5.6-dimethylpyridin (V). Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt wird II zu 2-Amino-5.6-dimethylpyridin (III) decarboxyliert, das mit konz. Salpetersäure zum 3-Nitro-2-amino-5.6-

1) XIX. Mittell.: A. DORNOW und K. ROMBUSCH, Chem. Ber. 91, 1851 [1958].

2) A. DORNOW und O. HAHMANN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 20 [1957].

3) A. DORNOW, O. HAHMANN und E.-H. ROHE, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 368 [1958].

4) Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1243 [1938]; 72, 933 [1939].

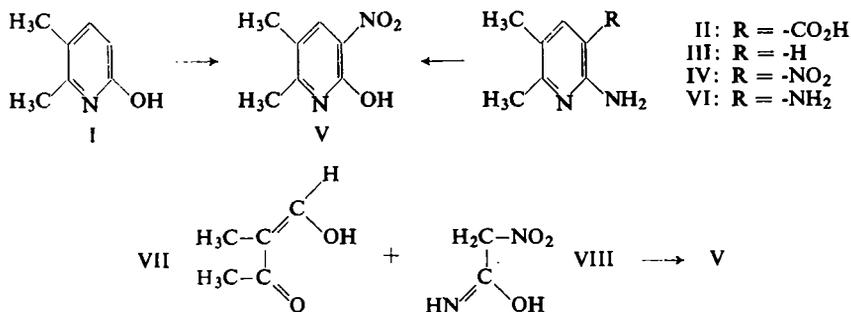
5) J. Amer. chem. Soc. 71, 1891 [1949].

6) J. Amer. chem. Soc. 69, 2670 [1947].

7) J. org. Chemistry 6, 63 [1941].

8) Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 298 [1957].

dimethyl-pyridin (IV) nitriert wurde. Dabei gelang es unter besonderen Reaktionsbedingungen, das bei der Nitrierung als Zwischenprodukt⁹⁾ auftretende 2-Nitramino-5.6-dimethyl-pyridin zu isolieren und durch Erhitzen in konz. Schwefelsäure in die Nitroverbindung IV umzulagern. In geringen Mengen konnten wir bei der Nitrie-



rung als Nebenprodukt das 3-Nitro-2-hydroxy-5.6-dimethyl-pyridin (V) isolieren, das in besseren Ausbeuten auch aus IV durch Diazotieren der Aminogruppe in konz. Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen der Reaktionslösung auf 90° zu erhalten war.

Die katalytische Reduktion von IV lieferte in guter Ausbeute das 2.3-Diamino-pyridin VI, das mit Natriumnitrit unter Bildung von 5.6-Dimethyl-[triazolo-4'.5':2.3-pyridin] und mit Phenanthrenchinon unter Bildung von 6.7-Dimethyl-1.2;3.4-dibenzo-5.9.10-triaza-anthracen reagierte.

Um den Reaktionsweg zur Darstellung von V abzukürzen, wurde versucht, Nitroacetamid (VIII) mit dem Natriumsalz des 3-Formyl-butanons-(2) (VII) umzusetzen, in Analogie zu der Methode von R. P. MARIELLA⁶⁾, der Cyanacetamid mit Natriumformylbutanon zum 5.6-Dimethyl-3-cyan-pyridon-(2) kondensierte. Zudem erschien Nitroacetamid (VIII) als Carbeniat-Partner der Kondensation¹⁰⁾ besonders günstig, da die Nitrogruppe nach F. ARNDT und Mitarbb.¹¹⁾ die am stärksten acidifizierende Wirkung auf die benachbarte Methylgruppe ausübt. Die Kondensation des Natriumformylbutanons mit Nitroacetamid verlief in der Tat mit besserer Ausbeute als die mit Cyanacetamid; leider steht diesem Vorteil die umständliche und unergiebigere Darstellungsweise des Nitroacetamids¹²⁾ entgegen.

In dem nun folgenden Reaktionsschritt wurde die Hydroxygruppe von V gegen Chlor ausgetauscht unter Bildung des 2-Chlor-3-nitro-5.6-dimethyl-pyridins (IX). Das durch die *o*-ständige Nitrogruppe außerordentlich aktivierte Chloratom ermöglicht die Umsetzung von IX mit primären Aminen zu *N*-mono-substituierten 3-Nitro-2-amino-5.6-dimethyl-pyridinen X, a-i. Als Hilfsbase bewährte sich viel besser als Pyridin, das stark verharzend wirkte, das Äthyldiisopropylamin nach

⁹⁾ A. H. LAMBERTON, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 5, 75 [1951].

¹⁰⁾ H. HENECKA, Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1950, S. 287 f.

¹¹⁾ F. ARNDT, H. SCHOLZ und E. FRÖBEL, Liebigs Ann. Chem. 521, 111 [1936].

¹²⁾ W. STEINKOPF, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 4623 [1905]; F. RATZ, Mh. Chem. 25, 707 [1904].

Ein Vergleich der in Eisessig durchgeführten Kondensationen des Alloxan-mono-hydrats mit den *o*-Diamino-pyridinen XIa, XIb, XIc, XIe und XI f zeigt den Einfluß der Substituenten auf den Ablauf dieser Reaktion. Der Butylrest der Verbindung XIa ist nicht imstande, die Abwanderung des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom in Richtung auf den Pyridinkern unter Ausbildung der Grenzstruktur XIII merklich zu behindern. Der durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylrest der Verbindung XIb vermag dagegen durch seine elektronenanziehende OH-Gruppe eine ausreichende Elektronendichte aufrecht zu erhalten, wie die glatt und in guter Ausbeute verlaufende Darstellung des 6.7-Dimethyl-9-[β -hydroxy-äthyl]-8-aza-isoalloxazins (XII b) zeigt. Noch günstiger werden die Verhältnisse bei dem 3-Amino-2-anilino-5.6-dimethyl-pyridin (XI d), da hier zusätzlich zu dem induktiven ein mesomerer Effekt für eine ausreichende Elektronendichte sorgt. Wird hingegen der Einfluß der Phenylgruppe durch dazwischen geschaltete Methylengruppen (XI e, XI f) verringert, so nimmt die Elektronendichte wieder schrittweise ab. Das bestätigen die niedrigeren erreichten Ausbeuten an den Aza-flavinen XII e und XII f.

Daneben beeinflussen die Löslichkeitseigenschaften der gebildeten 6.7-Dimethyl-8-aza-isoalloxazine in dem betreffenden Reaktionsmedium die Ausbeuten. Das 6.7-Dimethyl-9-[D-galaktityl]-8-aza-isoalloxazin (XII i) konnte trotz mannigfacher Abänderung der Reaktionsbedingungen nicht analysenrein gewonnen werden.

Die dargestellten 9-substituierten 6.7-Dimethyl-8-aza-isoalloxazine (XII a–h) bilden gelbe Nadeln mit hohen Schmelzpunkten, die unter den üblichen Bedingungen der quantitativen organischen Elementaranalyse verhältnismäßig schwer verbrennbar sind. Die Lösungen der alkylsubstituierten Isoalloxazine XII a, XII b und XII c zeigen eine intensiv grüne Fluoreszenz, die auf Zusatz eines Reduktionsmittels (Natrium-dithionit oder Zink in salzsaurer Lösung) verschwindet und beim Schütteln der Lösung an der Luft wieder zurückkehrt.

Die Hydroxygruppe des 6.7-Dimethyl-9-[β -hydroxy-äthyl]-8-aza-isoalloxazins (XII b) ließ sich leicht mit Acetanhydrid oder Bernsteinsäure-anhydrid unter Bildung der Verbindungen XII k und XII l verestern. Diese Substanzen sind Aza-Analoga der von H. G. PETERING und H. H. FALL¹⁶⁾ sowie von H. T. MILES und E. R. STADTMAN¹⁷⁾ beschriebenen stark antiriboflavinwirksamen 9-Hydroxyalkyl-isoalloxazine bzw. deren Ester. Auch über eine cytostatische Wirkung dieser Verbindungen wird berichtet¹⁸⁾.

Die UV-Spektren der 6.7-Dimethyl-8-aza-flavine XII b und XII k ähneln denen des 6.7-Dimethyl-9-[β -hydroxy-äthyl]-isoalloxazins¹⁶⁾ und des Lactoflavins¹⁹⁾. Die charakteristische Hauptabsorptionsbande der Flavine erscheint bei 270 m μ (37 040/cm); die zugehörigen Extinktionskoeffizienten stimmen gut überein. Auch ein Vergleich der IR-Spektren der Verbindung XII b mit dem des 6.7-Dimethyl-9-[β -hydroxy-äthyl]-isoalloxazins¹⁶⁾ und des Lactoflavins zeigt eine gute Übereinstimmung der Absorptionsbanden und bestätigt die Isoalloxazinstruktur der 8-Aza-Verbindung.

¹⁶⁾ H. G. PETERING und H. H. FALL, J. Amer. chem. Soc. **78**, 377 [1956]; Amer. Pat. 2825 729 v. 4. 3. 1958, C. A. **52**, 18477 [1958]; DAS 1 024 086 v. 13. 2. 1958.

¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **77**, 5746 [1955].

¹⁸⁾ J. H. BURCHENAL, Current Research in Cancer Chemotherapy, Report Nr. 4, Februar 1956, S. 3–30.

¹⁹⁾ J. P. LAMBOOY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5225 [1950].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Nitro-2-hydroxy-5.6-dimethyl-pyridin (V)

a) 25 g *2-Hydroxy-5.6-dimethyl-pyridin*^{6,7)} (I) trägt man portionsweise unter Rühren in 50 ccm konz. Schwefelsäure ein und läßt nicht über 50° ansteigen. Dann läßt man 25 g rauchende Salpetersäure so eintropfen, daß die Temp. zwischen 55° und 65° liegt. Man rührt bis zur Abkühlung auf Raumtemperatur weiter und gießt dann auf etwa 200 g Eis. Dabei scheidet sich V ab. Nach 1 Stde. wird abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe watteförmige Substanz vom Zers.-P. 260–263°. Ausb. 27 g (80% d. Th.).

b) Die Lösung von 0.3 g *Nitroacetamid*¹²⁾ (VIII) und 0.4 g *Natrium-formylbutanon*²⁰⁾ (entspr. VII) in 10 ccm Wasser wird mit 2 ccm Piperidinacetatlösung 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das ausgeschiedene dunkelbraune Reaktionsprodukt wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Substanz ergibt keine Depression. Ausb. 0.5 g (89% d. Th.).

c) Die Lösung von 2 g *3-Nitro-2-amino-5.6-dimethyl-pyridin* (IV) in 10 ccm konz. Schwefelsäure wird bei 5–10° mit 1 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser diazotiert. Danach erhitzt man das Gemisch 15 Min. auf 90°, läßt abkühlen und fällt mit Eiswasser. Das erhaltene Produkt (0.5 g, 25% d. Th.) ist identisch mit der unter a) und b) erhaltenen *Verbindung V*.

Beim Neutralisieren des Filtrats mit 10–15-proz. Kaliumcarbonatlösung scheiden sich 1.4 g unumgesetztes Ausgangsmaterial ab.

$C_7H_8N_2O_3$ (168.2) Ber. C 49.98 H 4.80 N 16.66 Gef. C 50.14 H 5.12 N 16.80

2-Amino-5.6-dimethyl-pyridin (III): 4 g *2-Amino-5.6-dimethyl-nicotinsäure*⁸⁾ (II) werden in einer kleinen Retorte langsam im Metallbad auf 420° erwärmt. Bei etwa 300° setzt die Abspaltung von Kohlendioxyd ein, und III beginnt als gelbes Öl überzudestillieren. Es erstarrt zu blaßgelben Kristallen vom Schmp. 54–55° (aus Ligroin). Ausb. 2.5 g (92% d. Th.).

$C_7H_{10}N_2$ (122.2) Ber. C 68.80 H 8.25 N 22.92 Gef. C 68.91 H 8.34 N 23.17

In äther. wie in methanol. Lösung bildet die Substanz ein gelbes Pikrat vom Schmp. 198–199°.

2-Nitramino-5.6-dimethyl-pyridin: 2.7 g III werden in 10 ccm konz. Schwefelsäure unter Rühren gelöst. Bei –5° läßt man vorsichtig 2 g rauchende Salpetersäure so eintropfen, daß die Temp. + 5° nicht überschreitet. Man rührt 30 Min. weiter und trägt dann 100–150 g Eis ein. Der dabei abgeschiedene hellgelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Ligroin gelbe Kristalle vom Schmp. 141–142°. Ausb. 2.5 g (70% d. Th.).

$C_7H_9N_3O_2$ (167.2) Ber. N 25.14 Gef. N 25.35

3-Nitro-2-amino-5.6-dimethyl-pyridin (IV)

a) Die Lösung von 2.5 g *2-Nitramino-5.6-dimethyl-pyridin* (vorst.) in 8 ccm konz. Schwefelsäure wird 1 Stde. auf 50–60° erwärmt. Nach Erkalten gibt man 50 g Eis hinzu und läßt eine 10–15-proz. Kaliumcarbonatlösung eintropfen, bis ein goldgelber Niederschlag ausfällt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 164–165°. Misch-Schmp. mit der unter b) erhaltenen Substanz ohne Depression. Ausb. 0.8 g (30% d. Th.).

b) Einer Lösung von 2.7 g III in 8 ccm konz. Schwefelsäure läßt man unter Rühren 2 g rauchende Salpetersäure so zutropfen, daß die Reaktionstemp. zwischen 40° und 50° liegt. Anschließend wird 30 Min. auf 50–55° erwärmt und dann auf Raumtemp. abgekühlt.

²⁰⁾ E. BENARY, H. MEYER und K. CHARUS, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 109 [1926].

Unter Eiskühlung neutralisiert man die Lösung mit 10–15-proz. Kaliumcarbonatlösung. Ein noch in saurem Medium ausfallendes Nebenprodukt wird vor Erreichen des Neutralpunktes abgesaugt. Das Filtrat wird weiter mit Carbonatlösung versetzt, bis *IV* vollständig ausgefallen ist. Goldgelbe Kristalle (aus Methanol), Schmp. 165–166°. Ausb. 2 g (55% d. Th.).

$C_7H_9N_3O_2$ (167.2) Ber. C 50.28 H 5.42 N 25.14 Gef. C 50.53 H 5.23 N 25.33

Das anfallende Nebenprodukt schmilzt, aus Methanol umkristallisiert, bei 260° unter Zers. Der Misch-Schmp. mit *V* ist ohne Depression. Ausb. 0.8 g (20% d. Th.).

2.3-Diamino-5.6-dimethyl-pyridin (VI): Die Lösung von 1 g *IV* in 300 ccm Methanol nimmt, in Gegenwart von Raney-Nickel bei 25–30° und 4 at hydriert, nach 2–3 Stdn. keinen Wasserstoff mehr auf. Das farblose Filtrat wird mit konz. Salzsäure gegen Kongorot angesäuert. Die schwach gelb gefärbte Flüssigkeit fluoresziert blau. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein Rückstand, der in siedendem Methanol/Benzol (1:1) gelöst und nach Abkühlen mit wenig Äther versetzt wird. Dabei fällt das *Hydrochlorid von VI* aus, das nochmals in derselben Weise umgefällt wird. Schmp. 179–181°. Ausb. 1.1 g (92% d. Th.).

$C_7H_{11}N_3 \cdot 2 HCl$ (210.1) Ber. N 20.00 Gef. N 20.14

Die freie Base läßt sich aus dem Hydrochlorid mit verd. Alkalilauge gewinnen. Aus der äther. Lösung erhält man ein gelbes Öl, das über Nacht im Exsikkator erstarrt. Aus Benzol gelbe Prismen vom Schmp. 101–103°. In äther. Lösung bildet sich ein rotes *Pikrat*, das sich bei 225° zersetzt.

5.6-Dimethyl-[triazolo-4'.5':2.3-pyridin]: Die Lösung von 0.42 g des *Hydrochlorids von VI* in 20 ccm Wasser wird unter Kühlung tropfenweise mit 0.14 g *Natriumnitrit* in 2 ccm Wasser versetzt. Farbloser krist. Niederschlag (aus Wasser), Schmp. 176–177°. Ausb. fast quantitativ.

$C_7H_9N_4$ (148.2) Ber. N 37.81 Gef. N 37.79

6.7-Dimethyl-1.2;3.4-dibenzo-5.9.10-triaza-anthracen: Die Lösung von 0.21 g des *Hydrochlorids von VI* in 15 ccm Eisessig wird mit 0.21 g *Phenanthrenchinon* zum Sieden erhitzt. Braune Prismen, die aus wenig Eisessig umkristallisiert werden. Die Substanz färbt sich bei 250–260° vollkommen dunkel. Ausb. fast quantitativ.

$C_{21}H_{15}N_3$ (309.4) Ber. N 13.58 Gef. N 13.50

2-Chlor-3-nitro-5.6-dimethyl-pyridin (IX): Die Lösung von 60 g *V* in 180 ccm Phosphoroxychlorid wird mit 70 g Phosphorpentachlorid 4–5 Stdn. im Ölbad auf 120–125° erwärmt. Das überschüss. Phosphoroxychlorid wird i. Vak. entfernt und der schwarze ölige Rückstand in 500 g Eiswasser eingerührt. Der schmutzig braune Niederschlag wird scharf abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und getrocknet. Aus Ligroin blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 73°, löslich in Dioxan und Methanol. Ausb. 43 g (62% d. Th.).

$C_7H_7ClN_2O_2$ (186.6) Ber. N 15.01 Gef. N 15.11

2-N-mono-substituierte 3-Nitro-2-amino-5.6-dimethyl-pyridine (X, a–i)

3-Nitro-2-butylamino-5.6-dimethyl-pyridin (Xa): 2 g *IX* und 1 g *n-Butylamin* werden unter Rühren in einem Gemisch von 5 ccm absol. *n-Butanol* und 5 ccm Äthyl-diisopropylamin¹³⁾ gelöst und 2 Stdn. auf 100–110° erhitzt. Anschließend werden Hilfsbase und Butanol i. Vak. entfernt und der Rückstand bei 140° und 0.8 Torr überdestilliert. Nach zweimaliger Destillation schmilzt das Produkt bei 26°. Es ist leicht löslich in Alkoholen, mäßig löslich in Essigester. Ausb. 1.3 g (55% d. Th.).

$C_{11}H_{17}N_3O_2$ (223.3) Ber. N 18.82 Gef. N 18.94

3-Nitro-2-[β-hydroxy-äthylamino]-5.6-dimethyl-pyridin (Xb): 4.7 g *IX* und 1.5 g *Äthanolamin* werden in 10 ccm *n-Butanol* und 10 ccm Äthyl-diisopropylamin 2 Stdn. auf 130–140°

erhitzt. Nach Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt. Aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle goldgelbe Blättchen vom Schmp. 140°, in Wasser schwer, in Äther und Benzol leicht löslich. Ausb. 3.5 g (66% d. Th.).

$C_9H_{13}N_3O_3$ (211.2) Ber. C 51.17 H 6.20 N 19.90 Gef. C 51.30 H 6.00 N 20.05

3-Nitro-2-[γ-hydroxy-propylamino]-5.6-dimethyl-pyridin (Xc): 7 g IX und 3.5 g *3-Amino-propanol-(1)* werden wie bei Xb umgesetzt. Aus Wasser/Methanol (1:1) dunkelgelbe Blättchen vom Schmp. 86°. Ausb. 4.6 g (80% d. Th.).

$C_{10}H_{15}N_3O_3$ (225.2) Ber. N 18.66 Gef. N 18.77

3-Nitro-2-anilino-5.6-dimethyl-pyridin (Xd): Analog aus 7 g IX und 4 g *Anilin*. Aus Ligroin/Äthanol (1:1) rote Nadeln vom Schmp. 107–108°. Ausb. 3 g (33% d. Th.).

$C_{13}H_{13}N_3O_2$ (243.3) Ber. N 17.28 Gef. N 17.38

3-Nitro-2-benzylamino-5.6-dimethyl-pyridin (Xe): Analog aus 3 g IX und 2.1 g *Benzylamin*. Aus Äthanol gelbe nadelförmige Prismen vom Schmp. 104–105°. Ausb. 4 g (98% d. Th.).

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257.3) Ber. C 65.35 H 5.88 N 16.33 Gef. C 65.55 H 5.91 N 16.56

3-Nitro-2-[β-phenyl-äthylamino]-5.6-dimethyl-pyridin (Xf): Analog aus 4 g IX und 2.8 g *β-Phenyl-äthylamin*; Ausb. 5.5 g (95% d. Th.) goldgelbe Nadeln vom Schmp. 93° (Äthanol).

$C_{15}H_{17}N_3O_2$ (271.3) Ber. N 15.49 Gef. N 15.55

3-Nitro-2-[4-fluor-anilino]-5.6-dimethyl-pyridin (Xg): Analog aus 4 g IX und 2.5 g *4-Fluor-anilin*. Aus Ligroin/Äthanol (1:1) rote Nadeln vom Schmp. 135–136°. Ausb. 3.2 g (57% d. Th.).

$C_{13}H_{12}FN_3O_2$ (261.3) Ber. N 16.08 Gef. N 16.12

3-Nitro-2-[3.4-difluor-anilino]-5.6-dimethyl-pyridin (Xh): Analog aus 7 g IX und 5 g *3.4-Difluor-anilin*²¹⁾. Aus Äthanol/Ligroin rote Kristalle vom Schmp. 150–151°. Ausb. 3.5 g (33% d. Th.).

$C_{13}H_{11}F_2N_3O_2$ (279.2) Ber. N 15.05 Gef. N 15.25

3-Nitro-2-[D-galaktamino]-5.6-dimethyl-pyridin (Xi): 6 g IX und 6 g *D-Galaktamin*²²⁾ werden unter Rühren in einem Gemisch aus 20 ccm absol. n-Butanol und 15 ccm Äthyl-diisopropylamin suspendiert und im Ölbad langsam auf 120–130° erwärmt. Nach 1 Stde. erhöht man die Temp. auf 130–140°. Neben harzigen Produkten scheidet sich Xi schon in der Hitze ab. Aus viel Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 176–177°, leicht löslich in Wasser, mäßig in Alkohol. Ausb. 2.0–3.5 g (21–31% d. Th.).

$C_{13}H_{21}N_3O_7$ (331.3) Ber. C 47.12 H 6.39 N 12.68 Gef. C 47.11 H 6.45 N 12.72

2-N-mono-substituierte 2.3-Diamino-5.6-dimethyl-pyridine (XIa–i)

Allgemeine Arbeitsweise: 1–4 g der Nitroverbindung Xa–i werden je nach Löslichkeit in 25 ccm Essigsäure-äthylester oder Methanol mit methanolfeuchtem Raney-Nickel bei 30–40° und 50–60 at innerhalb von 2–3 Stdn. hydriert. Die Lösung wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Dabei kristallisieren die gewünschten *o*-Diamino-pyridine XIa–i aus.

3-Amino-2-butylamino-5.6-dimethyl-pyridin (XIa): Öliger Rückstand, der auf Zusatz von äther. Salzsäure ein farbloses Hydrochlorid liefert. Zur Reinigung wird es in wenig absol.

²¹⁾ G. SCHIEMANN, J. prakt. Chem. [2] **140**, 109 [1934]; J. T. MINOR und C. A. VANDER WERF, J. org. Chemistry **17**, 1425 [1952]; J. G. McNALLY, J. R. BYERS (EASTMAN KODAK CO.), Amer. Pat. 2391 179 v. 18. 12. 1954; C. A. **40**, 2635 [1946]; A. F. HELIN und C. A. VANDER WERF, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5884 [1951].

²²⁾ F. KAGAN, M. A. REBENSTORF und R. V. HEINZELMANN, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3541 [1957].

Äthanol gelöst und mit Äther wieder vorsichtig ausgefällt. Schmp. 183—184°. Ausb. an freier Base 85% d. Th.

$C_{11}H_{19}N_3 \cdot 2HCl$ (266.2) Ber. N 15.79 Gef. N 16.03

3-Amino-2-[\beta-hydroxy-äthylamino]-5.6-dimethyl-pyridin (XIb): Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 97—98°. Ausb. 90% d. Th.

$C_9H_{15}N_3O$ (181.2) Ber. N 23.19 Gef. N 23.37

3-Amino-2-[\gamma-hydroxy-propylamino]-5.6-dimethyl-pyridin (XIc): Aus Ligroin farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 86—87°. Ausb. 91% d. Th.

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195.3) Ber. N 21.52 Gef. N 21.59

3-Amino-2-anilino-5.6-dimethyl-pyridin (XIId): Aus Ligroin farblose Blättchen vom Schmp. 69—70°. Ausb. fast quantitativ.

$C_{13}H_{15}N_3$ (213.3) Ber. N 19.70 Gef. N 19.89

3-Amino-2-benzylamino-5.6-dimethyl-pyridin (XIe): Aus Ligroin farblose Kristalle vom Schmp. 58—59°. Ausb. 91% d. Th.

$C_{14}H_{17}N_3$ (227.3) Ber. N 18.49 Gef. N 18.66

3-Amino-2-[\beta-phenyl-äthylamino]-5.6-dimethyl-pyridin (XIf): Aus Ligroin farblose Prismen vom Schmp. 96—97°. Ausb. 90% d. Th.

$C_{15}H_{19}N_3$ (241.3) Ber. N 17.41 Gef. N 17.40

3-Amino-2-[4-fluor-anilino]-5.6-dimethyl-pyridin (XIg): Aus Ligroin farblose Blättchen vom Schmp. 90—91°. Ausb. fast quantitativ.

$C_{13}H_{14}FN_3$ (231.3) Ber. N 18.17 Gef. N 18.39

3-Amino-2-[3.4-difluor-anilino]-5.6-dimethyl-pyridin (XIh): Aus Ligroin farblose Prismen. Schmp. 123—124°. Die Substanz wurde ohne Analyse sofort weiter umgesetzt.

3-Amino-2-[D-galaktamino]-5.6-dimethyl-pyridin (XIi): Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 165—166°, sehr schwer löslich in Äther und Essigester, mäßig in Alkohol, besser in Wasser. Ausb. fast quantitativ.

$C_{13}H_{23}N_3O_5$ (301.4) Ber. N 13.95 Gef. N 14.04

9-Substituierte 6.7-Dimethyl-8-aza-isoalloxazine (XIIa—l)

6.7-Dimethyl-9-butyl-8-aza-isoalloxazin (XIIa): Die Lösung von 5 g *Alloxan-monohydrat* in 200 ccm Eisessig wird mit 5 g eines mit Bortrifluorid-dimethylätherat durchtränkten Montmorillonit-Katalysators (Typ K 10)^{*)} auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Im Verlauf einer Stde. gibt man unter Rühren 5 g *XIa* in 70 ccm Eisessig tropfenweise zu und erwärmt das Reaktionsgemisch weitere 2 Stdn.; nach 12 Stdn. wird vom Katalysator abgesaugt und durch eine mehrstündige Wasserdampfdestillation der größte Teil der Essigsäure entfernt. Nach Filtration wird im Flüssigkeitsextraktor ausgeäthert, wobei sich in der äther. Phase nach etwa 2 Stdn. ein goldgelber Niederschlag ausscheidet. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser/Aceton/Dioxan (1:1:1) erhält man nadelförmig verfilzte Kristalle, deren Schmp. über 300° liegt. Die Substanz löst sich mit grüner Fluoreszenz in Aceton, Dioxan und Pyridin. Ausb. 0.6 g (8% d. Th.).

$C_{15}H_{17}N_5O_2$ (299.4) Ber. C 60.19 H 5.72 N 23.39 Gef. C 59.92 H 5.94 N 23.57

6.7-Dimethyl-9-[\beta-hydroxy-äthyl]-8-aza-isoalloxazin (XIIb): Einer mit 7—8 ccm Bortrifluorid-ätherat versetzten Lösung von 5 g *Alloxan-monohydrat* in 150 ccm Eisessig läßt man

^{*)} Hersteller: Südchemie AG, München.

bei 80–90° im Verlauf von 15 Min. unter kräftigem Rühren 5.5 g *XIb* in 75 ccm Eisessig zutropfen. Noch in der Siedehitze kristallisiert ein gelbes Produkt aus, das nach Erkalten der Lösung abgesaugt und aus 50-proz. Essigsäure umkristallisiert wird. Gelbe Nadeln vom Schmp. 303–305°. Die Mutterlaugen zeigen eine kräftige grüne Fluoreszenz. Die Verbindung ist löslich in heißem Pyridin, mäßig löslich in heißem Wasser, schwer löslich in Eisessig, Alkohol und Dioxan. Ausb. 7 g (80% d. Th.).

$C_{13}H_{13}N_5O_3$ (287.3) Ber. C 54.35 H 4.56 N 24.38 Gef. C 54.07 H 4.70 N 24.47

Das *UV-Spektrum* dieser Substanz wurde in spektralreinem Methanol mit einem Zeiß-Spektralphotometer Typ M 4 Q aufgenommen. Konzentration: $2.8 \cdot 10^{-5}$ Mol/l.

$\tilde{\nu}_{\max.}$: 37170, 32790, 22730 cm^{-1} ; ϵ = 34.7, 4.0, $15.9 \cdot 10^3$ $cm^2/mMol$

$\tilde{\nu}_{\min.}$: 43860, 33560, 29850 cm^{-1} ; ϵ = 7.2, 3.2, $1.4 \cdot 10^3$ $cm^2/mMol$

Die *IR-Spektren* wurden in KBr-Einbettung mit einem Leitz-IR-Spektrograph mit NaCl-Prisma gemessen. Zuordnungen nach H. G. PETERING und H. H. FALL¹⁶⁾:

	C=O	C=O	C=O	C=N	C=C
XIIb	1728	1670	1574	1545	— cm^{-1}
Lactoflavin *)	1712	1655	1580	1547	1508 cm^{-1}

6.7-Dimethyl-9-[\gamma-hydroxy-propyl]-8-aza-isoalloxazin (XIIc): Die Lösung von 1 g *XIc* in 20 ccm Wasser wird tropfenweise bis zur kongosauren Reaktion mit verd. Salzsäure versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von 1 g *Alloxan-monohydrat* in 10 ccm Wasser wird das Gemisch 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und anschließend mehrere Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Gelber Niederschlag, der aus Wasser unter Zusatz von Eisessig umkristallisiert wird. Nadeln vom Schmp. 272–276° (Zers.). Ausb. 1 g (67% d. Th.).

$C_{14}H_{13}N_5O_3$ (301.3) Ber. C 55.80 H 5.02 N 23.25 Gef. C 55.54 H 5.06 N 23.30

Die Kondensation in Eisessig liefert XIIc nur in sehr geringer Ausbeute.

6.7-Dimethyl-9-phenyl-8-aza-isoalloxazin (XIId): Die Lösung von 1.1 g *XId* in 15 ccm Eisessig wird mit 1 g *Alloxan-monohydrat* in 30 ccm Eisessig und 1.5 ccm Bortrifluorid-ätherat, wie für die Darstellung von XIIb beschrieben, umgesetzt. Aus Essigsäure schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 280–282° (Zers.). Schwer löslich in Wasser, Alkohol, Äther und Benzol, mäßig in heißem Eisessig, gut in Pyridin. Ausb. 1.4 g (80% d. Th.).

$C_{17}H_{13}N_5O_2$ (319.3) Ber. C 63.94 H 4.10 N 21.93 Gef. C 64.12 H 4.16 N 21.96

6.7-Dimethyl-9-benzyl-8-aza-isoalloxazin (XIIe): 1.8 g *XIe* werden mit 1.8 g *Alloxan-monohydrat* in wäßriger mineralaurer Lösung analog XIIc umgesetzt. Ausb. 1.3 g (50% d. Th.) gelbe Kristalle (aus Essigsäure), Schmp. 263–265°.

$C_{18}H_{15}N_5O_2$ (333.3) Ber. C 64.85 H 4.54 N 21.01 Gef. C 64.96 H 4.37 N 21.09

Wird die Kondensation in Eisessig unter Zusatz von Bortrifluorid-ätherat vorgenommen, so kann XIIe nur in Ausbeuten von 4–5% d. Th. isoliert werden.

6.7-Dimethyl-9-[\beta-phenyl-äthyl]-8-aza-isoalloxazin (XII f): Aus 1 g *XI f* in 15 ccm Eisessig, 1 g *Alloxan-monohydrat* in 30 ccm Eisessig und 1.5 ccm Bortrifluorid-ätherat analog XII b. Erst beim Einengen der Reaktionslösung auf das halbe Ausgangsvolumen und Verdünnen des Restes mit Wasser kristallisieren 0.5 g (36% d. Th.) der gewünschten Verbindung aus. Aus Essigsäure gelbe Nadeln vom Schmp. 320–325° (Zers.). Schwer löslich in Wasser, mäßig löslich in Eisessig und Alkoholen.

$C_{19}H_{17}N_5O_2$ (347.4) Ber. C 65.69 H 4.93 N 20.16 Gef. C 65.87 H 5.12 N 20.17

*) Präparat der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt.

6.7-Dimethyl-9-[4-fluor-phenyl]-8-aza-isoalloxazin (XIIg): 0.95 g XIg werden mit 1 g *Alloxan-monohydrat* analog XIIc umgesetzt. Schon in der Siedehitze fallen orangegelbe Nadelbüschel aus, die abgesaugt und aus Wasser unter Zusatz von Eisessig umkristallisiert werden. Schmp. 340–343°. Ausb. 1 g (72% d. Th.).

$C_{17}H_{12}FN_5O_2$ (337.3) Ber. C 60.54 H 3.59 N 20.76 Gef. C 60.71 H 3.78 N 21.01

6.7-Dimethyl-9-[3.4-difluor-phenyl]-8-aza-isoalloxazin (XIIh): Analog vorst. aus 0.6 g XIh und 0.6 g *Alloxan-monohydrat*. Gelbe Nadeln vom Schmp. 355–359°. Ausb. 0.7 g (82% d. Th.).

$C_{17}H_{11}F_2N_5O_2$ (355.3) Ber. C 57.46 H 3.12 N 19.71 Gef. C 57.70 H 3.30 N 19.88

6.7-Dimethyl-9-[\beta-acetoxy-äthyl]-8-aza-isoalloxazin (XIIk): Die Lösung von 0.25 g XIIb in 10 ccm absol. Pyridin wird mit 0.5 ccm *Acetanhydrid* 30 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Aufbewahren im Kühlschrank scheiden sich 0.2 g (70% d. Th.) grüne Kristalle aus, die mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert werden. Die Substanz ist wenig löslich in Wasser, mäßig löslich in niederen Alkoholen. Die wäßrigen und alkoholischen Lösungen fluoreszieren hellgrün. Schmp. über 300° (Schwarzfärbung bei 280°).

$C_{15}H_{12}N_5O_4$ (329.3) Ber. C 54.71 H 4.59 N 21.27 Gef. C 54.54 H 4.78 N 21.44

Das UV-Spektrum der Substanz wurde in methanol. Lösung aufgenommen. Konzentration: $3.0 \cdot 10^{-5}$ Mol/l.

$\tilde{\nu}_{\max.}$: 37450, 32260, 22830 cm^{-1} ; $\epsilon = 32.7, 4.4, 15.9 \cdot 10^3$ $cm^2/mMol$

$\tilde{\nu}_{\min.}$: 43480, 33670, 29410 cm^{-1} ; $\epsilon = 5.7, 3.7, 1.0 \cdot 10^3$ $cm^2/mMol$

Bernsteinsäurehalbester des 6.7-Dimethyl-9-[\beta-hydroxy-äthyl]-8-aza-isoalloxazins (XIIl): 0.25 g XIIb werden analog vorst. mit 0.10 g *Bernsteinsäure-anhydrid* umgesetzt. Aus 50-proz. Alkohol gelbe Kristalle vom Schmp. 243–244°. Leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol. Ausb. 0.25 g (72% d. Th.).

$C_{17}H_{17}N_5O_6$ (387.4) Ber. C 52.71 H 4.42 N 18.08 Gef. C 53.00 H 4.50 N 18.17