

Über 10-Alkyl-7-vinylisoalloxazine

Georg Manecke* und Ulrich Rotter

Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft, D-1000 Berlin 33, Faradayweg 4–6

Eingegangen am 15. Dezember 1972

10-Alkyl-7-vinylisoalloxazine sind in guten Ausbeuten aus 4-Alkylamino-3-nitrostyrolen zu synthetisieren, die aus 4-Alkylamino-3-nitrozimtsäuren durch Decarboxylierung dargestellt werden. Spektral- und Redoxeigenschaften der neuen 10-Alkyl-7-vinylisoalloxazine wurden untersucht.

10-Alkyl-7-vinylisoalloxazines

10-Alkyl-7-vinylisoalloxazines can be synthesized in good yields from 4-alkylamino-3-nitrostyrenes, which were prepared by decarboxylation of 4-alkylamino-3-nitrocinnamic acids. Spectral and redox properties of the new 10-alkyl-7-vinylisoalloxazines were investigated.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über polymere Alloxazine und Isoalloxazine beschäftigen wir uns mit Synthesen geeigneter polymerisierbarer Vinylalloxazine¹⁾ und Vinylisoalloxazine. Kamogawa²⁾ beschrieb ein synthetisches, wasserlösliches „Vitamin-B₂-Harz“, in welchem Riboflavin-5'-phosphat über Ätherbrücken an *N*-methyloliertes Polyacrylamid gebunden ist. Zwischen diesem Modellpolymeren und dem monomeren Flavin besteht weitgehende Übereinstimmung im Spektral- und Redoxverhalten. Bei unlöslichen Polymeren mit über 7- oder 8-Stellung matrixnah, kovalent gebundenen (Iso)alloxazin-Gruppen sollten deutliche Unterschiede zwischen dem monomeren und polymeren System zu erwarten sein.

Zur Darstellung der 10-Alkyl-7-vinylisoalloxazine wurde der im Reaktionsschema wiedergegebene Syntheseweg eingeschlagen. Im 4-Fluor-3-nitrobenzaldehyd (**1**), nach Micheel³⁾ durch Nitrierung von *p*-Fluorbenzaldehyd darstellbar, ist das der Nitrogruppe benachbarte Fluoratom unter milden Bedingungen nucleophil zu substituieren. Die bekannte Umsetzung von **1** mit NH₃ zu 4-Amino-3-nitrobenzaldehyd³⁾ läuft praktisch quantitativ ab, wenn man eine äthanolische Lösung von **1** zu NH₃-gesättigtem Äthanol fügt. Eine äthanolische Alkylamin-Lösung (CH₃NH₂, C₂H₅NH₂) reagiert analog. Bei Einsatz von überschüssigem Amin wird mit HCl angesäuert, um entstandenes Aldimin zu hydrolysieren.

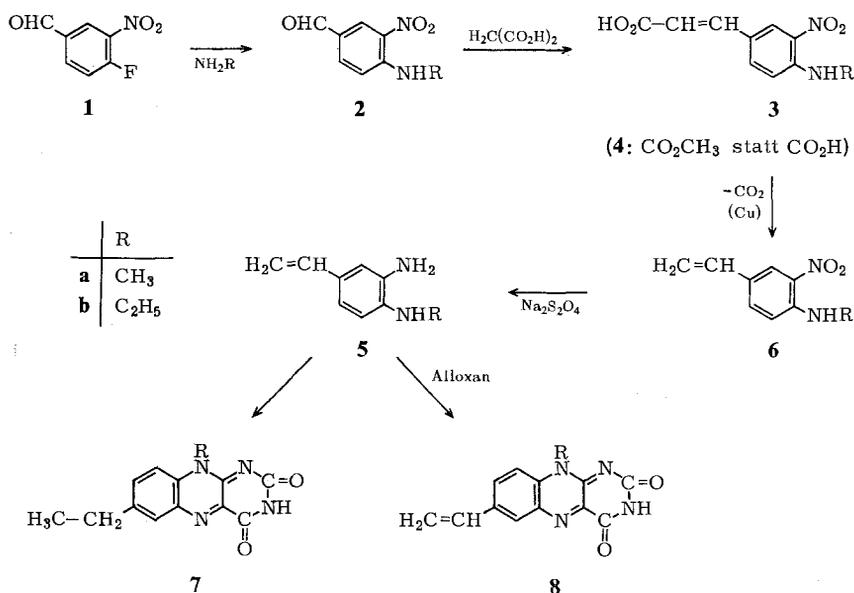
Die 4-Alkylamino-3-nitrobenzaldehyde **2a** und **b** kondensieren in piperidin-haltigem Pyridin mit Malonsäure in hoher Ausbeute zu den entsprechenden 4-Alkyl-

¹⁾ G. Manecke und U. Rotter, Makromol. Chem. 127, 264 (1969).

²⁾ H. Kamogawa, J. Polym. Sci., Part A-1, 7, 409 (1969).

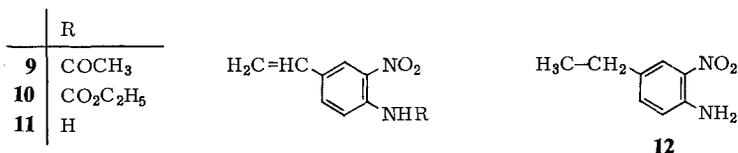
³⁾ F. Micheel und D. Noffz, Chem. Ber. 90, 1586 (1957).

amino-3-nitrozimtsäuren **3a** und **b**, denen auf Grund der guten Korrelation ihrer IR-Spektren mit dem IR-Spektrum der *trans*-4-Amino-3-nitrozimtsäure¹⁾ *trans*-Konfiguration zugeordnet wird. Diese Zuordnung wird durch die Spektren der Methylester **4a** und **b** bestätigt.



Die 4-Alkylamino-3-nitro-*trans*-zimtsäuren **3a** und **b** lassen sich durch Aufschmelzen in Gegenwart von metallischem granuliertem Kupfer zu 4-Alkylamino-3-nitrostyrolen **6a** und **b** decarboxylieren, wobei Ausbeuten von ca. 40% erzielbar sind.

In Tab. 1 sind die Kenndaten der Elektronenspektren der 4-Alkylamino-3-nitrostyrole **6a** und **b** (in *n*-Hexan) gegeben und jenen der 4-Acylamido-3-nitrostyrole **9**¹⁾ und **10**⁴⁾, des 4-Amino-3-nitrostyrols (**11**)¹⁾ als Grundkörper und des 4-Amino-3-nitro-äthylbenzols (**12**)⁵⁾ gegenübergestellt.



Bei **11** ist die langwellige Chromophor-Bande gegenüber **12** bathochrom verschoben. *N*-Alkylsubstitution bei **6a** und **b** bringt eine zusätzliche bathochrome

⁴⁾ G. Manecke und U. Rotter, unveröffentlicht.

⁵⁾ Synthese nach J. P. Lambooy und E. E. Haley, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1087 (1952).

Verschiebung des Gesamtspektrums, während die *N*-Acylierung in **9** und **10** nur eine bathochrome Verschiebung im UV-Bereich, dagegen eine hypsochrome Verschiebung der im Sichtbaren liegenden Bande hervorruft.

Die 4-Alkylamino-3-nitrostyrole **6a** und **b** werden mit Natriumdithionit zu den farblosen 4-Alkylamino-3-aminostyrolen **5a** und **b** reduziert und sofort mit Alloxanhydrat kondensiert.

Die Einhaltung der Reaktionsbedingungen ist wesentlich. 4-Methylamino-3-nitrostyrol (**6a**) wird in Äthanol gelöst und anteilweise mit Wasser und festem Natriumdithionit versetzt, **5a** mit Chloroform extrahiert, in Benzin übergeführt und darin getrocknet und dann als ätherische Lösung zu einer vorbereiteten Lösung von Alloxanhydrat und Borsäure in Eisessig bei Raumtemperatur gegeben. Die Kondensation erfolgt unter Lichtausschluß. Das ausfallende 10-Methyl-7-vinylisalloxazin (**8a**) ist in Chloroform und Äthanol löslich; seine Lösungen fluoreszieren intensiv gelb.

Tab. 1. Elektronenspektren von 4-Amino-3-nitrostyrol-Derivaten
(in *n*-Hexan)

Verbindung	Absorptionsmaximum λ_{\max} nm (log ϵ)			
4-Amino-3-nitrostyrol (11)	398 (4.00), S	267 (4.67),	250 (4.75),	206 (4.42)
4-Methylamino-3-nitrostyrol (6a)	427 (4.04),	278 (4.67),	253 (4.66), S	210 (4.30)
4-Äthylamino-3-nitrostyrol (6b)	428 (4.20),	278 (4.81),	253 (4.80), S	210 (4.48)
4-Acetamido-3-nitrostyrol (9)	375 (3.95), S	273 (4.70),	256 (4.83)	
4-(Äthoxycarbonylamino)-3-nitrostyrol (10)	372 (3.90),	270 (4.64),	256 (4.79),	252 (4.79), 204 (4.34)
4-Amino-3-nitro-äthylbenzol (12)	384 (4.08),	268 (4.11), S	247 (4.26),	226 (4.75)

S = Schulter.

In analoger Weise wird 4-Äthylamino-3-nitrostyrol (**6b**) in 10-Äthyl-7-vinylisalloxazin (**8b**) übergeführt. Bezogen auf **6a** bzw. **b** werden die Isoalloxazine **8a** bzw. **b** in ca. 60proz. Ausbeute erhalten.

Wenn zur Kondensation **5a** bzw. **b** zunächst in Eisessig gelöst und nachfolgend erst mit Alloxan versetzt wird, ist massenspektroskopisch die Bildung von bis zu 50% 10-Alkyl-7-äthylisalloxazin (z. B. **7a**) im Rohprodukt nachzuweisen. **7a** unterscheidet sich von **8a** auf Grund des Molpeaks sowie der Fragmente $M^+ - 15$ (CH_3) und $M^+ - 29$ (C_2H_5). Das Massenspektrum der 10-Alkyl-7-vinylisalloxazine **8a** und **b** weist dagegen neben dem Molpeak nur ein stärkeres Fragment $M^+ - 27$ (C_2H_3) auf. Eine entsprechende Beobachtung wird bei der Kondensation von 3,4-Diaminostyrol¹⁾ mit Alloxanhydrat zu 8-Vinylalloxazin gemacht.

Zur Reinigung der Isoalloxazine **8a** bzw. **b** wird ihre Chloroformlösung über eine gegen Lichteinfall geschützte Chromatographiesäule aus Kieselgel gegeben und **8a** und **b** mit Chloroform/Äthanol (1 : 1) eluiert.

In Tab. 2 sind die R_F -Werte der Isoalloxazine **8a** und **b** sowie zum Vergleich die des Alloxazins zusammengefaßt.

Im bandenreichen IR-Spektrum des 10-Methyl-7-vinylisalloxazins (**8a**) sind Banden bei 1002 und 910 cm^{-1} der 7-Vinyl-Gruppe, eine 1725 cm^{-1} -Bande der $\text{C}(4)=\text{O}$ -Gruppe und eine Bande bei 1650 cm^{-1} der $\text{C}(2)=\text{O}$ -Gruppe des Pyrimidinringes zuzuordnen. Die Elektronenspektren der Isoalloxazine **8a** und **b** in wäßrigem Medium sind praktisch identisch.

Tab. 2. R_F -Werte der Dünnschichtchromatogramme *)

	Eisessig/n-Butanol/ Wasser (1 : 3 : 1)	Laufmittel HCO ₂ H/n-Butanol/ Wasser (1 : 3 : 1)	Äthanol
10-Methyl-7-vinyl- isoalloxazin (8a)	0.60	0.57	0.61
10-Äthyl-7-vinyl- isoalloxazin (8b)	0.73	—	0.77
Alloxazin	0.82	0.71	0.72

*) Sorbens: DC-Kieselgel F₂₅₄-Fertigplatten der Fa. Merck, im Dunkeln entwickelt.

Tab. 3. Absorptionsmaxima von **8a** im Elektronenspektrum

Medium	λ_{\max} (nm)
0.1 N NaOH	458, 338, 278
Puffer pH 8.0 (Borat-Salzsäure, Merck)	455, 346, 278
2.5 N HCl	438, 362, 276, 222

Deutliche Unterschiede zeigen sich dagegen bei den Mittelpunktspotentialen E'_0 von **8a** und **b**. Die potentiometrische Titration in wäßrigem Medium bei pH 5.0 und 25°C mit Natriumdithionit ergibt folgende E'_0 -Potentiale:

10-Methyl-7-vinylisoalloxazin (8a)	—70 mV
10-Äthyl-7-vinylisoalloxazin (8b)	—81 mV
sowie ein Indexpotential von 17 bzw. 16 mV	

Definierte Polymerisate der neuen 7-Vinylisoalloxazine konnten bisher nicht erhalten werden. In DMSO, worin die Polymerisation von 8-Vinylalloxazin zu Poly(8-vinylalloxazin) gelingt, zeigen **8a** und **b** zu geringe Löslichkeit. Weitere Untersuchungen sind im Gange.

Experimenteller Teil

4-Methylamino-3-nitrobenzaldehyd (2a): Eine Lösung von 10.0 g **1** (59.1 mmol) in 50 ml Äthanol wurde zu 10.0 g Methylamin (0.33 mol) in 200 ml Äthanol gegeben und über Nacht stehengelassen. Der nach Abziehen des Äthanol erhaltenen Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit wenig konz. Salzsäure versetzt, kurz zum Sieden erhitzt, das aus der abkühlenden Lösung gewonnene Rohkristallat aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 177–178°, Ausb. 7.5 g (70%). — IR (KBr): 3380 cm⁻¹ (ν_{NH}), 1695 cm⁻¹ (ν_{CO}).

C₈H₈N₂O₃ (180.2) Ber. C 53.34 H 4.48 N 15.55 Gef. C 53.04 H 4.46 N 15.75

4-Äthylamino-3-nitrobenzaldehyd (2b): Eine Lösung von 7.5 g **1** (44.4 mmol) in 50 ml Äthanol wurde zu 4.0 g (89 mmol) Äthylamin in 200 ml Äthanol gegeben und über Nacht

stehengelassen. Der Rückstand wurde nach Abziehen des Äthanol aus 90proz. Methanol umkristallisiert. Ausb. 7.0 g (81%), Schmp. 108–109°. — IR (KBr): 3360 cm^{-1} (ν_{NH}), 1690 cm^{-1} (ν_{CO}).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (194.2) Ber. C 55.67 H 5.19 N 14.42 Gef. C 55.85 H 5.16 N 14.71

4-Methylamino-3-nitrozimtsäure (3a): 7.0 g **2a** (38.8 mmol) und 8.0 g (77 mmol) Malonsäure in 40 ml Pyridin wurden mit 3.2 ml Piperidin versetzt und 90 min im siedenden Wasserbad sowie 15 min unter Rückfluß erhitzt. **3a** wurde durch Ansäuern mit verd. Salzsäure gefällt, in verd. Salzsäure resuspendiert, filtriert und mit Wasser säurefrei gewaschen. Ausb. 7.88 g (91%), Schmp. 291–293° u. Zers. (Äthanol). — IR (KBr): 980 cm^{-1} (δ_{CH} , *trans*).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (222.2) Ber. C 54.06 H 4.54 N 12.61 Gef. C 54.08 H 4.50 N 12.89

4-Äthylamino-3-nitrozimtsäure (3b): 5.0 g (25.8 mmol) **2b** und 5.4 g (51.9 mmol) Malonsäure wurden analog umgesetzt. Ausb. 5.8 g (95%), Schmp. 268–270° u. Zers. (Äthanol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (236.2) Ber. C 55.93 H 5.12 N 11.86 Gef. C 55.88 H 5.16 N 11.47

4-Methylamino-3-nitrozimtsäure-methylester (4a): 0.1 ml Thionylchlorid wurden in 7 ml absol. Methanol bei -5° eingetragen und mit 210 mg (9.45 mmol) **3a** versetzt, die Suspension innerhalb 2 h auf 40° erwärmt, mit weiteren 5 ml Methanol versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 170 mg (76%), Schmp. 182–183.5° (Äthanol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (236.2) Ber. C 55.93 H 5.12 N 11.86 Gef. C 55.47 H 5.43 N 11.84

4-Äthylamino-3-nitrozimtsäure-methylester (4b): 375 mg (15.9 mmol) **3b** wurden analog verestert. Ausb. 280 mg (71%), Schmp. 136–138° (Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (250.3) Ber. C 57.59 H 5.64 N 11.19 Gef. C 57.82 H 5.69 N 11.47

4-Methylamino-3-nitrostyrol (6a): 4.9 g **3a** (22.1 mmol) wurden mit 5 g gekörntem Kupfer gemischt und in einem großen Destillationskolben durch ein Metallbad von 290°C erschmolzen, das unter Gasentwicklung entstehende **6a** mittels Vakuum (12 Torr) abgezogen, wobei die Badtemp. innerhalb von 10 min auf 310° gesteigert wurde. Das Rohprodukt wurde in Chloroform aufgenommen, mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nach Abziehen des Chloroforms aus Benzin umkristallisiert. Ausb. 1.57 g (40%), Schmp. 75–75.5° (60proz. Äthanol), bei 65–67° Umwandlungspunkt. — IR (KBr): 3042, 1635, 998, 918 cm^{-1} (Vinylbanden). — MS: M^+ 178, $\text{M}^+ - 47$ ($\text{NO}_2 + \text{H}$).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (178.2) Ber. C 60.67 H 5.66 N 15.72 Gef. C 61.28 H 5.67 N 16.22

4-Äthylamino-3-nitrostyrol (6b): Analog wurden 5.2 g **3b** (22.0 mmol) bei 270–280° Badtemp. zu **6b** decarboxyliert. Ausb. 1.59 g (38%), Schmp. 33–34° (Methanol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (192.2) Ber. C 62.49 H 6.29 N 14.57 Gef. C 62.36 H 5.97 N 14.67

10-Methyl-7-vinylisalloxazin (8a): 600 mg **6a** (3.37 mmol) in 150 ml Äthanol wurden bei Raumtemp. unter Rühren mit insgesamt 5 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und 150 ml Wasser teilweise versetzt. Die auf ein Drittel eingeeengte Lösung wurde mit Na_2CO_3 alkalisch gemacht, mit Chloroform extrahiert. Der nach Abziehen des Chloroforms erhaltene Rückstand (Öl) wurde in Benzin gelöst, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Zugabe von wenig Aktivkohle filtriert. Nach Abziehen des Benzins wurde **5a** in absol. Äther gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 550 mg Alloxan-monohydrat (3.4 mmol) und 500 mg H_3BO_3 in 100 ml Eisessig gefügt (unter Lichtausschluß). Nach 4stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde die rotbraune Fällung abfiltriert, mehrmals mit Äther gewaschen und aus dem Filtrat durch Zugabe von Äther nach Einengen weiteres **8a** gewonnen. Die vereinigten Fällungen wurden als Chloroformlösung auf eine gegen Lichteinfall geschützte Kieselgelsäule (15×2 cm) gegeben (Teilchen-

größe 0.05--0.2 mm), nach Waschen der Säule mit Chloroform mit 250 ml Äthanol/250 ml Chloroform eluiert. Aus dem eingeeengten Eluat kristallisierte **8a** in orangeroten Kriställchen. Ausb. 554 mg (65%), Zers. oberhalb 300°.

$C_{13}H_{10}N_4O_2$ (254.3) Ber. C 61.41 H 3.97 N 22.03 Gef. C 61.02 H 3.97 N 21.25

10-Äthyl-7-vinylisalloxazin (8b): Aus 500 mg (2.60 mmol) **6b** wurden analog 422 mg **8b** erhalten. Ausb. 60%, Zers. oberhalb 300°.

$C_{14}H_{12}N_4O_2$ (268.3) Ber. C 62.68 H 4.51 N 20.88 Gef. C 62.65 H 4.68 N 20.55

[455/72]