

Photochemie des (Iso)Alloxazins, III^{1,2)}

Intramolekulare Photodealkylierung von 10-Alkylisoalloxazinen, eine Modellreaktion für den Riboflavin-Photoabbau

Monika Gladys und Wolfgang-R. Knappe*

Fachbereich Biologie der Universität Konstanz,
D-7750 Konstanz, Postfach 733

Eingegangen am 10. Mai 1974

Eine Anzahl 10-Alkyl- und 10-Cycloalkylisoalloxazine wird synthetisiert. Sowohl bei anaerob als auch aerob Bestrahlung werden in einem cyclischen Synchronmechanismus die Alkylgruppen, außer Methyl, Äthyl und Neopentyl, als Alken bzw. Cycloalken abgespalten, wobei Alloxazin entsteht. Aerob verläuft diese Photodealkylierung über den ersten angeregten Singulett-Zustand, anaerob über Singulett- und Triplett-Zustand im Verhältnis 1:8. Durch Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten kann für den Übergangszustand ein ebener Sechsering der N(1)–C(10a)–N(10)–C(1')–C(2')–H(2')-Gruppierung wahrscheinlich gemacht werden; die Quantenausbeuten sind proportional der Wahrscheinlichkeit, mit der diese Konformation eingenommen werden kann. — Der Photoabbau des Riboflavins wird mit diesen Ergebnissen verglichen.

Photochemistry of (Iso)Alloxazines, III^{1,2)}

Intramolecular Photodealkylation of 10-Alkylisoalloxazines, a Model Reaction for Riboflavine Photodegradation

A number of 10-alkyl- and 10-cycloalkylisoalloxazines have been synthesized. On irradiation either anaerobically or aerobically the alkyl groups (except methyl, ethyl and neopentyl) are split off in a synchronous cyclic mechanism yielding alloxazine and an alkene or cycloalkene, resp. This photodealkylation proceeds aerobically via the first excited singlet state, anaerobically via singlet and triplet state in a ratio of 1:8. By comparison of the reaction rates a plane six-membered ring of the N(1)–C(10a)–N(10)–C(1')–C(2')–H(2')-group can be shown to be the transition state; the quantum yields are correlated to the probability of occupying this state. — The results are compared to the photodegradation of riboflavine.

Schon während der Isolierung des ersten Isoalloxazin-Derivates, des Riboflavins (=7,8-Dimethyl-10-D-ribitylisoalloxazin, Vitamin B₂), entdeckten Warburg und Christian³⁾ dessen Lichtempfindlichkeit, die auf einem Abbau der Seitenkette beruht. Hierbei entsteht in alkalischer Lösung das 7,8,10-Trimethylisoalloxazin („Lumifavin“)⁴⁾ in neutraler oder saurer Lösung das 7,8-Dimethylalloxazin („Lumichrom“)⁵⁾. Trotz

1) Als I. Mitteil. soll gelten: W.-R. Knappe, Chem. Ber. 107, 1614 (1974).

2) II. Mitteil.: M. Gladys und W.-R. Knappe, Z. Naturforsch. 29 B, 549 (1974).

3) O. Warburg und W. Christian, Naturwissenschaften 20, 980 (1932).

4) R. Kuhn und T. Wagner-Jauregg, Ber. Deut. Chem. Ges. 66, 1577 (1933).

5) P. Karrer, H. Salomon, K. Schöpp, E. Schlittler und H. Fritzsche, Helv. Chim. Acta 17, 1010 (1934).

vieler Untersuchungen ist der Mechanismus bis heute nur teilweise bekannt; die Literatur wird weitgehend in Artikeln von *Holmström*⁶⁾ sowie *Moore* und *Baylor*⁷⁾ referiert, eine kurze Zusammenfassung findet sich in l. c.⁸⁾

Die Kompliziertheit der Seitenkette führte schon *Karrer* und Mitarbb.⁹⁾ dazu, einfachere Modellverbindungen mit 2'-Hydroxyalkyl-Substituenten bezüglich ihres Photoabbaus zu untersuchen. Den nächsten Schritt einer weiteren Vereinfachung der Modelle taten *Yang* und *McCormick*¹⁰⁾, die ω -Hydroxyalkyl-Substituenten untersuchten und nachweisen konnten, daß die 2'-Hydroxy-Gruppe für die Photodealkylierung entgegen vorherigen Vermutungen⁹⁾ nicht essentiell ist. Über den Photoabbau unsubstituierter Alkyl-Substituenten ist in der Literatur bisher jedoch nicht berichtet worden.

Daher untersuchten wir, ob 10-Alkylisoalloxazine noch ein Modell für den Riboflavin-Photoabbau darstellen und, wenn ja, welche sterischen Anforderungen an einen abzuspaltenden Substituenten gestellt werden müssen. Darüber hinaus interessierte die in der Literatur umstrittene Frage einer Beteiligung des Singulett-Zustandes an der Photodealkylierung, besonders nachdem für die Photocyclisierung des 10-Phenylisoalloxazins eine Singulett-Reaktion in der Isoalloxazinreihe erstmals eindeutig nachgewiesen werden konnte¹⁾.

Synthese der Ausgangsverbindungen

Die Synthese der 10-Alkylisoalloxazine **2a–h, j–o** erfolgte nach der von *Kuhn* und *Weygand*¹¹⁾ beschriebenen Kondensation von Alloxan mit *N*-monosubstituierten *o*-Phenylendiaminen. Letztere wurden durch katalytische Reduktion der nach dem Verfahren von *Lantz* und *Obelliane*¹²⁾ aus 1-Fluor-2-nitrobenzol und dem entsprechenden Amin bequem zugänglichen *N*-Alkyl-2-nitroaniline **1** in situ dargestellt.

Analog wurden ausgehend vom 1-Chlor-4,5-dimethyl-2-nitrobenzol durch Umsetzungen mit den entsprechenden Aminen die *N*-Alkyl-4,5-dimethyl-2-nitroaniline **1p, q** gewonnen, die dann wie oben zu den 10-Alkyl-7,8-dimethylisoalloxazinen **2p, q** weiterverarbeitet wurden.

Die Synthese des 10-*tert*-Butylisoalloxazins (**2i**) war weder auf dem obigen Syntheseweg noch nach dem Verfahren von *Tishler* und Mitarbb.¹³⁾ (Kondensation von *N-tert*-Butyl-*o*-phenylendiamin mit 5,5-Dichlorbarbitursäure in Pyridin) möglich. Die dritte Alternative, Nitrat-Cyclisierung nach *Yoneda* und *Sakuma*¹⁴⁾, scheiterte von vornherein, da 4-Chlor-1-methyluracil und *N-tert*-Butylanilin nicht zu dem benötigten 4-(*N-tert*-Butylanilino)-1-methyluracil umgesetzt werden konnten.

6) *B. Holmström*, Ark. Kemi **22**, 329 (1964).

7) *W. M. Moore* und *C. Baylor, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 7170 (1969).

8) *A. Schönberg, G. O. Schenck* und *O.-A. Neumüller*, Preparative Organic Photochemistry, 2. Aufl., S. 257f., Springer, Berlin 1968.

9) *P. Karrer, E. Schlittler, K. Pfaehler* und *F. Benz*, Helv. Chim. Acta **17**, 1516 (1934).

10) *C. S. Yang* und *D. B. McCormick*, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 5763 (1965).

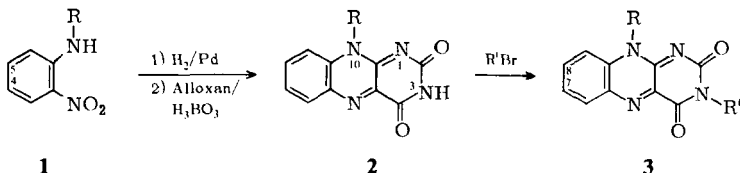
11) *R. Kuhn* und *F. Weygand*, Ber. Deut. Chem. Ges. **68**, 1282 (1935).

12) *R. Lantz* und *P. Obelliane*, Bull. Soc. Chim. France **1956**, 311.

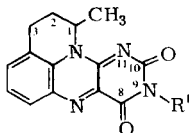
13) *M. Tishler, J. W. Wellman* und *K. Ladenburg*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 2165 (1945).

14) *F. Yoneda* und *Y. Sakuma*, Chem. Pharm. Bull. **21**, 448 (1973).

Formelschema 1



	R	R'
a	CH ₃	CH ₃
b	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
c	C ₃ H ₇	CH ₃
d	Isopropyl	CH ₂ C ₆ H ₅
e	[D ₆]Isopropyl	CH ₂ C ₆ H ₅
f	n-Butyl	CH ₃
g	sec-Butyl	CH ₃
h	Isobutyl	CH ₃
i	tert-Butyl	
j	Neopentyl	CH ₂ C ₆ H ₅
k	Cyclopropyl	CH ₃
l	Cyclobutyl	CH ₃
m	Cyclopentyl	CH ₃
n	Cyclohexyl	CH ₃
o	Cycloheptyl	CH ₃
p	Isopropyl	CH ₂ C ₆ H ₅ 4,5-bzw. 7,8-Dimethyl
q	sec-Butyl	CH ₃ 4,5-bzw. 7,8-Dimethyl



	R'
a	H
b	CH ₂ Ph

Wegen ihrer Schwerlöslichkeit in den meisten Lösungsmitteln wurden die Isoalloxazine nach Hemmerich¹⁵⁾ mit Alkylhalogenid/Kaliumcarbonat in Dimethylformamid in 3-Stellung alkyliert; für die Messungen in organischen Lösungsmitteln wurde eine Methyl- oder Benzyl-Gruppe eingeführt.

Das 1-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-chinolino[8,1-*gh*]pteridin-8,10-dion (**5a**) wurde aus dem durch Reduktion von 8-Aminochinaldin zugänglichen 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin (**4**) durch Kondensation mit Alloxan erhalten; seine Alkylierung zu **5b** erfolgte wie oben erwähnt.

Photoabbau von **3g** und Identifizierung der Produkte

Bei der Bestrahlung einer Lösung von 10-*sec*-Butyl-3-methylisoalloxazin (**3g**) in Acetonitril unter Sauerstoffausschluß mit Licht der Wellenlänge 435 nm beobachtet man ein relativ rasches Verschwinden der anfänglich vorhandenen gelben Fluoreszenz

¹⁵⁾ P. Hemmerich, Helv. Chim. Acta **47**, 464 (1964).

($\lambda_{\max} = 500$ nm). Die spektrophotometrische Verfolgung (s. Abb. 1) dieser Reaktion zeigt, daß das langwellige Maximum bei 438 nm zugunsten des Auftretens eines neuen bei 373 nm verschwindet und daß das kürzerwellige Maximum bei 330 nm um 11 nm hypsochrom verschoben wird.

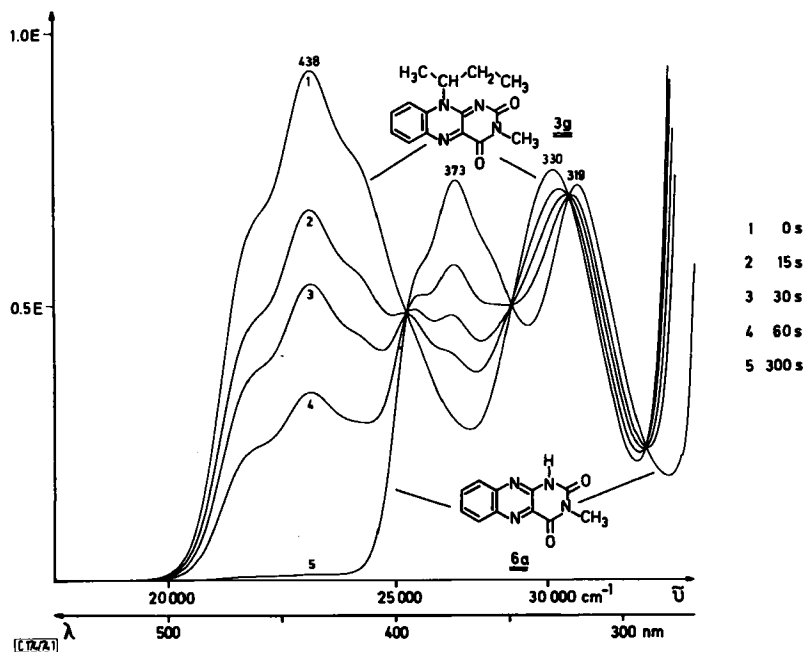


Abb. 1. Photodealkylierung von **3g** (0.95×10^{-4} M in Acetonitril unter Sauerstoffausschluß in 1-cm-Thunberg-Küvette). Bestrahlungsintensität: 0.29×10^{16} Quanten/cm²s der Wellenlänge 435 nm (Halbwertsbreite 8 nm)

Die Reaktion weist vier isobestische Punkte bei 394, 348, 323 und 289 nm auf und verläuft daher während der Dauer der Bestrahlung einheitlich. Die Quantenausbeute beträgt 0.35¹⁶⁾. Das Endprodukt ist gegen Sauerstoff stabil; daher handelt es sich nicht um eine Photoreduktion des Isoalloxazins. Das Endspektrum mit seinen Maxima bei 373 und 319 nm weist ebenso wie die blaue Fluoreszenz (λ_{\max} 445 nm) auf ein Alloxazin-Derivat, hier 3-Methylalloxazin (**6a**), hin, was durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit authentischem Material¹⁷⁾ bestätigt wurde.

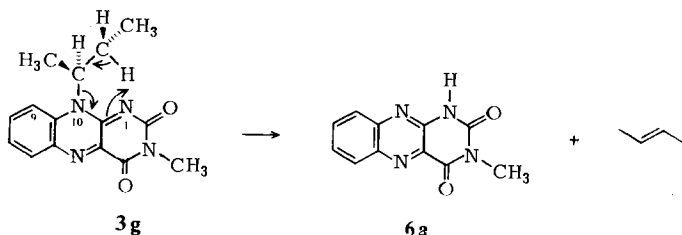
In der zunächst untersuchten Photoreaktion des 3-Benzyl-10-isopropylisoalloxazins (**3d**) wurde darüber hinaus das durch Dealkylierung entstehende 3-Benzylalloxazin im präparativen Maßstab dargestellt und durch Elementaranalyse und Massenspektrum ($M^+ = 304$ Masseneinheiten, weitere Fragmentierung durch Abspaltung von Benzylisocyanat analog zu I. c.¹⁸⁾) charakterisiert.

¹⁶⁾ Die Quantenausbeuten sind auf $\pm 20\%$ absol. genau; die relative Genauigkeit ist besser als $\pm 10\%$.

¹⁷⁾ H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann. Chem. **694**, 142 (1966).

¹⁸⁾ P. Brown, C. L. Hornbeck und J. R. Cronin, Org. Mass Spectrometry **6**, 1383 (1972).

Da nach der Stöchiometrie als zweites Reaktionsprodukt ein Olefin, im Falle von **3g** ein Buten, bei der Photoreaktion entstehen sollte, wurde gaschromatographisch danach gesucht. In der Gasphase wird nach der Photodealkylierung von **3g** außer dem Acetonitril (Retentionszeit 665 s) eine weitere Substanz mit 550 s Retentionszeit gefunden: nach Vergleich mit den drei isomeren Butenen eindeutig das *trans*-2-Buten. Eine nachträgliche sensibilisierte *cis-trans*-Umlagerung kann wegen der hohen Triplett-Energie des *cis*-2-Butens von 78,2 kcal/mol¹⁹⁾ ausgeschlossen werden (Triplett-Energie des Isoalloxazins ca. 50 kcal/mol²⁰⁾). Daher ist für die Photodealkylierung folgender Mechanismus anzunehmen, der der Norrish-Typ II-Eliminierung von Ketonen entspricht²¹⁾:



Ein ähnlicher Mechanismus, Wasserstoff-Abstraktion des N(1) vom C(2')-Atom mit nachfolgender Fragmentierung der Seitenkette wurde bereits von *Song*^{20, 22)} und *Metzler*²²⁾ postuliert.

Diese Photodealkylierung ist vom Lösungsmittel unabhängig; sie verläuft, wenn auch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten (s. u.), in Benzol, Acetonitril und Wasser.

Wird eine wäßrige Lösung von **3g** in *Anwesenheit* von Sauerstoff bestrahlt, so wird ein wesentlich langsames Verschwinden der Fluoreszenz als unter Sauerstoff-Ausschluß beobachtet; als Endprodukte wurden wieder **6a** und *trans*-2-Buten nachgewiesen, die Photoreaktion zeigt auch diesmal bis zum Ende der Bestrahlung saubere isosbestische Punkte bei 397, 364, 342 und 294 nm (Verschiebung wegen des polareren Lösungsmittels).

Mechanismus der Photodealkylierung

Zur Bestätigung des oben skizzierten Mechanismus sind folgende Fragen zu untersuchen:

- 1) Erfolgt die Dealkylierung inter- oder intramolekular?
- 2) Welche Geometrie besitzt der Übergangszustand?

Zur Beantwortung der ersten Frage wurde die Konzentrationsabhängigkeit der Quantenausbeuten von **3g** bestimmt: Die Quantenausbeute weist für niedrige Konzentrationen in Acetonitril einen konstanten Wert von 0.35 ± 0.03 auf, während für Konzentrationen $> 10^{-4}$ M ein rasch abnehmender Wert gefunden wird. Für eine

¹⁹⁾ G. P. Semeluk und R. D. Stevens, Can. J. Chem. **49**, 2452 (1971).

²⁰⁾ P.-S. Song in H. Kamin (Herausgeber), Flavin and Flavoproteins, 1. Aufl., S. 37, University Park Press, Baltimore 1971.

²¹⁾ N. J. Turro, Molecular Photochemistry, 1. Aufl., S. 154, Benjamin Inc., New York 1967.

²²⁾ P.-S. Song und D. E. Metzler, Photochem. Photobiol. **6**, 691 (1967).

intermolekulare Reaktion wäre eine für Reaktionen zweiter Ordnung übliche Beschleunigung der Reaktion, d. h. eine Erhöhung der Quantenausbeuten mit steigender Konzentration zu erwarten gewesen. Die gefundene Abnahme bei Konzentrationen $> 10^{-4}$ M ist auf eine Selbstlöschung des angeregten Zustandes des Isoalloxazins zurückzuführen. Die Reaktion verläuft daher strikt *intramolekular*.

Um die zweite Frage zu untersuchen, wurde eine große Anzahl von 10-Alkyl- und 10-Cycloalkylisoalloxazinen synthetisiert. Die Quantenausbeuten der Photodealkylierung dieser Verbindungen, die Ausbeute an Alloxazin sowie die Lage der isosbestischen Punkte ist in Tab. 1 wiedergegeben.

Tab. 1. Photodealkylierung von 10-Alkylisoalloxazinen [3×10^{-5} M] in Abwesenheit von Sauerstoff

Iso-alloxazin	Lösungs-mittel	Quanten-ausbeute	Isosbestische Punkte	% Ausb. an Alloxazin
3a	CH ₃ CN	0.000	—	0
3b	CH ₃ CN	0.000	—	0
3c	CH ₃ CN	≤ 0.003	377, 357, 316, 281 nm	43
3d	CH ₃ CN	0.12	390, 352, 317, 282 nm	65
3e	CH ₃ CN	0.05	390, 352, 317, 282 nm	65
3f	CH ₃ CN	≤ 0.002	—	35
3g	H ₂ O	0.67	397, 365, 339, 293 nm	100
	CH ₃ CN	0.35	394, 348, 323, 289 nm	100
	C ₆ H ₆	0.17	396, 349, 326, 291 nm	100
3h	CH ₃ CN	0.06	392, 349, 321, 287 nm	88
3j	CH ₃ CN	0.000	—	0
3k	CH ₃ CN	0.36	395, 350, 322, 289 nm	100
3l	CH ₃ CN	0.31	395, 350, 323, 290 nm	100
3m	CH ₃ CN	0.29	393, 350, 322, 289 nm	100
3n	CH ₃ CN	0.05	394, 349, 323, 291 nm	97
3o	CH ₃ CN	0.36	394, 349, 322, 288 nm	100
3p	CH ₃ CN	0.03	396, 367, 327, 290 nm	64
3q	CH ₃ CN	0.09	404, 361, 340, 296 nm	100
5b	CH ₃ CN	0.000	—	0

Die Reihenfolge der Dealkylierungsgeschwindigkeiten Cyclopropyl = Cycloheptyl \geq Cyclobutyl \geq Cyclopentyl $>$ Cyclohexyl zeigt, daß die während der Reaktion gebrochenen Bindungen N(10)—C(1') und C(2')—H(2') *cis*-ständig periplanar angeordnet sein müssen und daß der durchlaufene Übergangszustand ein ebener Sechsring ist, wie bereits von *Song* und *Kurtin*²³⁾ vorgeschlagen wurde.

Dieser Übergangszustand kann von dem sehr kleinen, ebenen Cyclopropylring und dem in einer verdrehten Sesselkonformation vorliegenden Cycloheptylring²⁴⁾ leicht eingenommen werden. Auch beim Übergang zu den leicht gewinkelten Cyclobutyl-

²³⁾ P.-S. *Song* und W. E. *Kurtin*, Mol. Photochem. **1**, 1 (1969).

²⁴⁾ E. L. *Eliel*, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, 1. Aufl., S. 305, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

und Cyclopentyl-Substituenten ändert sich die Quantenausbeute der Dealkylierung nur innerhalb der Fehlergrenze. Für den Cyclohexylsubstituenten ist eine *cis*-periplanare Anordnung der beiden Bindungen sehr ungünstig, hinzu kommt noch — wie in allen Fällen — die *peri*-Hinderung des H(9), so daß die Photodealkylierung hier beinahe eine Größenordnung langsamer als für **3k** und **o** erfolgt.

Für *n*-Alkylketten ist die erforderliche Konformation des Übergangszustandes sehr unwahrscheinlich. Als Folge werden hier die niedrigsten Quantenausbeuten gemessen, für die *n*-Propyl- und *n*-Butyl-Substituenten um zwei Größenordnungen kleiner als für die Cycloalkylderivate; und beim Äthyl-Derivat **3b** wird die Dealkylierung gar nicht beobachtet, was z. T. aber daran liegt, daß selbst in hochgereinigten Lösungsmitteln bisher nicht untersuchte Nebenreaktionen eintreten, die die spektroskopische Beobachtung der Photodealkylierung und die Angabe einer Quantenausbeute unmöglich machen. In diesen Fällen wurde dünnschichtchromatographisch in der belichteten Lösung nach dem evtl. entstandenen Alloxazin gesucht, das aber im Fall der Methyl- und Äthyl-Substituenten (**3a** bzw. **3b**) nicht gefunden werden konnte.

Das erst in 2'-Stellung verzweigte Isobutyloalloxazin **3h** ergibt hingegen bereits eine Quantenausbeute von 0.06; durch Untersuchung des Neopentylderivates **3j**, das keine Photodealkylierung zeigt, kann jedoch eine unter Beteiligung der 3'-Wasserstoffatome ablaufende, dann mehrstufige Dealkylierung abgeschlossen werden.

Für die mit sekundären Resten substituierten Isoalloxazine **3d** und **3g** wird eine ähnliche Konformation wie für die Cycloalkylderivate wegen der hier auftretenden sterischen Wechselwirkung zwischen der zweiten 1'-Methylgruppe und dem 9-H-Atom des Isoalloxazin-Kernes begünstigt. Die Quantenausbeuten erreichen die gleiche Größenordnung, nämlich 0.12 für den Isopropyl- und 0.35 für den *sec.*-Butyl-Substituenten. Zur weiteren Untersuchung der Beteiligung der 2'-Wasserstoffatome wurde das 1,1,1,3,3,3-Hexadeuterioisopropyl-Derivat **3e** synthetisiert: In der Tat zeigt ein Vergleich der Quantenausbeute von **3e** mit der des Protio-Analogen **3d** einen Deuteriumisotopeneffekt von 2.4. Dieser Wert ist vergleichbar mit der Literaturangabe²⁵⁾ von 2.5 für den Isotopeneffekt der Photodealkylierung des 10-(2-Hydroxyäthyl)isoalloxazins im Vergleich zum 10-([2,2-D₂]-2-Hydroxyäthyl)isoalloxazin; Moore und Mitarbb.²⁵⁾ nehmen jedoch einen mehrstufigen radikalischen Mechanismus für die von ihnen gemessenen Photoreaktionen an, um weitere Folgeprodukte des Riboflavin-Photoabbaus erklären zu können; einen detaillierten Vergleich der hier gefundenen Synchron-Dealkylierung mit dem Riboflavin-Photoabbau siehe unten.

Das zwingendste Argument für einen ebenen Sechsring-Übergangszustand erbringt die Reaktion von **5a** und **b**: An diesem heterocyclischen System wurde unter keiner Bedingung (anaerob oder aerob) in den untersuchten Lösungsmitteln Wasser, Acetonitril oder Benzol eine Photodealkylierung gefunden. Die Betrachtung eines Kalottenmodells von **5** zeigt, daß der ankondensierte Piperidinring in zwei Konformationen vorliegen kann; in der thermodynamisch stabileren steht die 1-Methylgruppe senk-

²⁵⁾ W. M. Moore, J. T. Spence, F. A. Raymond und S. D. Colson, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3367 (1963).

recht zur Isoalloxazinebene und H(1) weist in Richtung auf N(11). Beim Durchschwingen der C(2)H₂-Gruppe schwingt die 1-Methyl-Gruppe über N(11), so daß hier ein nahezu ebener Zustand eingenommen werden könnte; jedoch ist dieser Zustand ungünstiger, und die Photodealkylierung bleibt völlig aus.

Multiplizität des an der Photodealkylierung beteiligten Zustandes

Die bisher in der Literatur als Triplett-Photoreaktionen beschriebenen Umsetzungen von Flavin-Derivaten sind sehr empfindlich gegenüber Jodidzusatz; beispielsweise geben *Holmström* und *Oster*²⁶⁾ für die anaerobe Photolyse des Riboflavins eine Halblöschungskonzentration an Jodid von 4×10^{-6} M an, während für die Fluoreszenz des Riboflavins von *Weber*²⁷⁾ eine Halblöschungskonzentration von 2×10^{-2} M gemessen wurde, Lösungsmittel war jeweils Wasser.

3g zeigt eine Halblöschungskonzentration der Fluoreszenz in Acetonitril von 6×10^{-3} M, in Wasser von 2.6×10^{-2} M. Für die Photodealkylierung in *Abwesenheit* von Sauerstoff wird eine Halblöschungskonzentration in Acetonitril von 1.5×10^{-6} M, in Wasser von 4×10^{-6} M gefunden, daher verläuft die Photodealkylierung unter diesen Bedingungen – mindestens zum größten Teil – über den ersten angeregten Triplett-Zustand. In *Anwesenheit* von Sauerstoff hingegen wird eine Halblöschungskonzentration an Jodid in Wasser von 2.6×10^{-2} M gefunden, die genau mit der Halblöschungskonzentration der Fluoreszenz übereinstimmt: Unter aeroben Bedingungen verläuft die Photodealkylierung daher über den ersten angeregten Singulett-Zustand.

Eine Singulett-Aktivität des N(1)-Atoms war erst kürzlich für die Photocyclisierung des 10-Phenylisoalloxazins festgestellt worden¹⁾.

Die Änderung der Multiplizität der Photoreaktion in Abhängigkeit vom Sauerstoff kann folgendermaßen erklärt werden, vgl. dazu Abb. 2:

Bei der aeroben Photoreaktion löscht der anwesende Sauerstoff den Triplett-Zustand des Isoalloxazins nahezu vollständig, während er den ersten angeregten Singulett-Zustand wegen dessen kurzer Lebensdauer von rund 5 ns (dieser Wert gilt für das 10-Methylisoalloxazin (**2a**) in Wasser)²⁸⁾ nicht beeinflusst, vgl. l. c.²⁹⁾ Unter diesen Bedingungen verläuft die Dealkylierung nur über den ersten angeregten Singulett-Zustand mit einer Energie von ca. 55 kcal/mol (entsprechend einer Fluoreszenz von $\lambda_{\max} = 520$ nm in Wasser), die Quantenausbeute beträgt 0.07. In Abwesenheit von Sauerstoff hingegen verläuft die Photodealkylierung unter Beteiligung beider ersten angeregten Zustände mit einer Gesamtquantenausbeute von 0.67; die Quantenausbeute für die Triplett-Dealkylierung beträgt demzufolge 0.60, ist also rund achtmal so groß wie die Quantenausbeute der Singulett-Dealkylierung.

26) *B. Holmström* und *G. Oster*, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 1867 (1961).

27) *G. Weber*, *Biochem. J.* **47**, 114 (1950).

27a) Der n, π^* -Zustand des Isoalloxazins liegt nach Berechnungen von *P.-S. Song* [*Internat. J. Quantum Chemistry* **3**, 303 (1969)] bei 340–370 nm, wird also unter den angewandten Bedingungen nicht angeregt.

28) *A. Gordon-Walker*, *G. R. Penzer* und *G. K. Radda*, *Eur. J. Biochem.* **13**, 313 (1970).

29) *R. H. Dekker*, *B. N. Srinivasan*, *J. R. Huber* und *K. Weiss*, *Photochem. Photobiol.* **18**, 457 (1973).

Die Quantenausbeute der Fluoreszenz beträgt etwa 0.30, wie durch Vergleich mit der Fluoreszenz des Lumiflavins (= 7,8,10-Trimethylisoalloxazin) folgt, für die eine Quantenausbeute von 0.26 angegeben wird³⁰⁾.

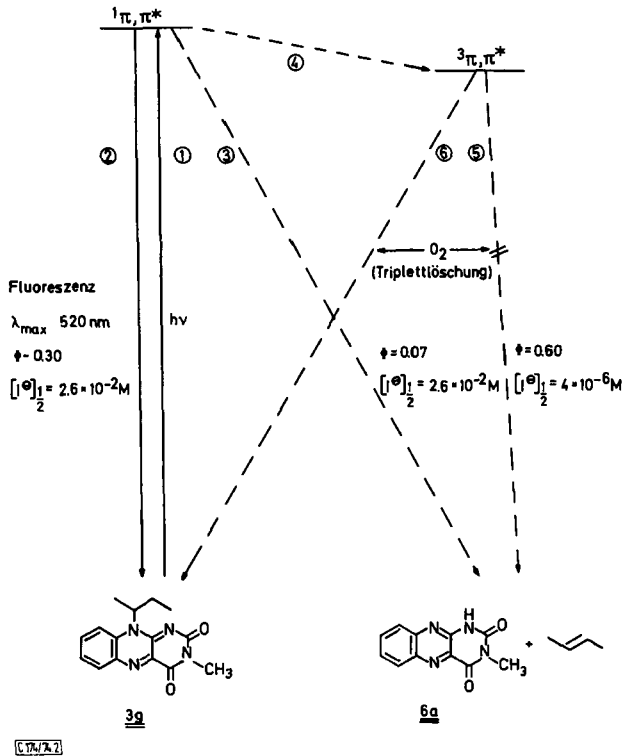


Abb. 2. Modifiziertes Jablonski-Diagramm für die Photodealkylierung von **3g** in Wasser^{27a)}. $[J^{\ominus}]_{1/2}$ = Halblöschungskonzentration an Jodid. 1) Absorption, 2) Fluoreszenz, 3) Singulett-Dealkylierung, 4) Inter-System-Crossing, 5) Triplett-Dealkylierung, 6) Strahlungslose Desaktivierung des Triplettts durch Sauerstoff

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß die Summe der Quantenausbeuten von Fluoreszenz, Singulett- und Triplett-Dealkylierung 0.97, d. h. innerhalb der Fehlergrenzen rund 1 ergibt; die strahlungslosen Desaktivierungen der angeregten Singulett- und Triplett-Zustände sind daher zu vernachlässigen. Ein Beispiel ähnlich hoher Photoaktivität in der Isoalloxazin-Reihe fanden bereits *Nathanson* und Mitarbb.³¹⁾ für die Photoreaktion des Lumiflavins mit 3-Indolessigsäure; die Quantenausbeute dieser Triplett-Reaktion, die unter Decarboxylierung zum 4a-(3-Indolylmethyl)-4a,5-

30) G. Weber und F. W. J. Teale, *Trans. Faraday Soc.* **53**, 646 (1957).

31) B. Nathanson, M. Brody, S. Brody und S. B. Brody, *Photochem. Photobiol.* **6**, 177 (1967).

32) W.-R. Knappe, Dissertation, Univ. Konstanz 1971.

33) W. L. Cairns und D. E. Metzler, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 2772 (1971).

dihydrolumiflavin führt³²⁾, beträgt 0.72 ± 0.02 ³¹⁾, die Quantenausbeute der Fluoreszenz 0.26. Auch hier spielt die strahlungslose Desaktivierung der angeregten Zustände keine Rolle²⁰⁾.

Für die anderen in dieser Arbeit untersuchten Isoalloxazin-Derivate werden für die anaerobe Photodealkylierung ebenfalls Halblöschungskonzentrationen in der Größenordnung 10^{-6} M gefunden.

Der Einfluß der Methylgruppen in 7- und 8-Stellung auf die Geschwindigkeit der Photodealkylierung läßt sich leicht erklären: Beim Übergang von **3d** zu **3p** und von **3g** zu **3q** nimmt die Quantenausbeute der Fluoreszenz in Acetonitril etwa um den Faktor 1.5 zu; der Triplett-Zustand, von dem die Photodealkylierung zum größten Teil ausgeht, wird weniger besetzt, und die Quantenausbeute dieser Reaktion nimmt um den Faktor 4 ab.

Auch die Abhängigkeit der Quantenausbeute von der Polarität des Lösungsmittels läßt sich nach Kenntnis der Multiplizität analog einordnen: In Benzol beträgt die Quantenausbeute der Dealkylierung von **3g** 0.17, in Acetonitril 0.35 und in Wasser 0.67, während die relativen Fluoreszenz-Intensitäten von **3g** in Benzol, Acetonitril und Wasser sich wie 2.8:2.1:1 verhalten.

Vergleich mit dem Riboflavin-Photoabbau

Wie in der Einleitung bereits betont, ist der Mechanismus des Riboflavin-Photoabbaus trotz jahrzehntelanger Bemühungen zu einem großen Teil noch ungeklärt, was zum Teil daran liegt, daß das Riboflavin drei grundverschiedene Reaktionstypen zeigt, die darüber hinaus noch von der Multiplizität des angeregten Zustandes abhängig zu sein scheinen:

- a) Dehydrierung der Seitenkette zu Ketoderivaten³³⁾
- b) Abspaltung der Seitenkette unter Bildung von Lumichrom
- c) Photocyclisierung der 2'-OH-Gruppe mit dem C(9) des aromatischen Kerns^{34,35)}

Die in dieser Arbeit beschriebenen Photodealkylierungen stellen nur Modelle für den Reaktionstyp b) dar und können wie folgt verallgemeinert werden:

1. Die anaerobe Photodealkylierung erfolgt ohne Zweifel intramolekular und zu rund 90% über den ersten angeregten Triplett-Zustand; dies hatten aufgrund von MO-Berechnungen *Song* und *Kurtin*²³⁾ bereits postuliert. Die Literaturbefunde^{10, 22,36)}, daß bei der aerob durchgeführten Photolyse der Singulett-Zustand zumindest mitbeteiligt ist, können in dem hier untersuchten Modellsystem voll bestätigt werden. Das in dieser Arbeit beschriebene System hat im Vergleich zu den bisher untersuchten Modellen den Vorteil, daß die Art und Verteilung der Produkte von der Anwesenheit des Sauerstoffs *nicht* beeinflusst wird. Der Sauerstoff wirkt vielmehr rein physikalisch durch Löschung des ersten angeregten Triplett-Zustandes.

2. Der Übergangszustand der Photodealkylierung hat eine ebene Sechsring-Konformation, in der die N(10)–C(1')-Bindung unter synchroner Ausbildung der N(1)–H(2')-Bindung gebrochen wird. Dieses ebenfalls von *Song* und *Kurtin*²³⁾ aufgestellte Postulat kann voll bestätigt werden.

³⁴⁾ G. Schöllhammer und P. Hemmerich, Z. Naturforsch. **27 B**, 1030 (1972).

³⁵⁾ M. Schumann-Jorns und P. Hemmerich, Z. Naturforsch. **27 B**, 1040 (1972).

³⁶⁾ S. D. Owen und A. A. O'Boyle, Photochem. Photobiol. **14**, 683 (1971).

3. Die Sechsring-Konformation wird von den „unnatürlichen“, in 1'-Stellung verzweigten Ketten leicht, von den unverzweigten „natürlichen“ Ketten nur schwer eingenommen; im letzteren Fall sind die Quantenausbeuten nur von der Größenordnung 0,003, was mit den Literaturwerten für das Riboflavin und ähnliche Verbindungen gut übereinstimmt. Ferner kann für das Riboflavin noch eine Wasserstoffbrückenbindung der 2'-OH-Gruppe der Seitenkette zum N(1)-Atom angenommen werden, die als „Schutzgruppe“ gegen die unter Spaltung der C(2')-H-Bindung ablaufende Dealkylierung wirkt.

Herrn E. Pilz danken wir für die Aufnahme der IR- und Massen-Spektren sowie für die Beratung bei der Durchführung der GC-Experimente. Herrn Prof. P. Hemmerich und den Mitgliedern seiner Arbeitsgruppe danken wir für die hilfreichen Diskussionen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. IR-Spektren in Kaliumbromid, Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer Modell 621; $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian A-60 A Kernresonanzspektrometer bei ca. 40°C, Tetramethylsilan als innerer Standard; Elektronenspektren: Varian-Techtron 635 M mit Bryans X-Y/t-Schreiber 26000 A 3 zur Registrierung; Fluoreszenz-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät des Typs MPF 3; Massenspektren: Spektrometer CH-7 der Fa. Varian-Atlas bei direkter Probeneinführung in die Ionenquelle; analytische GC: Perkin-Elmer-Chromatograph F 21 mit Flammenionisationsdetektor.

Die *analytischen Photoreaktionen* wurden unter reinstem Argon mit 1% Wasserstoff der Fa. Linde, das zur Entfernung von Sauerstoff bis herab zu Konzentrationen < 1 ppm über einen Edelmetall-Katalysator („Deoxo-Gasreiniger“ der Fa. Heraeus) geleitet wurde, in 1-cm-Quarzküvetten durchgeführt. Als Lichtquelle diente hierzu ein geringfügig umgebauter Kleinbild-Diaprojektor mit einer Wolfram-Halogen-Niedervoltlampe (250 Watt/24 Volt), mit asphärischem Kondensorsystem und Wärmefilter, das eine Lichtdurchlässigkeit von 320 bis 800 nm aufwies. In diesem Bereich wurde eine Spektralbande bei 435 nm mit einer Halbwertsbreite von 8 nm mit Hilfe eines Metallinterferenzfilters B-40 der Fa. Balzers, Liechtenstein, ausgewählt. Die Quantenflußdichte am Ort der Küvette betrug $0,29 \times 10^{16}$ Quanten/cm²s (gemessen mit Thermosäule CA 1 der Fa. Kipp und Zonen und Keithley Nanovoltmeter Modell 180).

Die *präparativen Photoreaktionen* wurden in einem Photoreaktor Modell 400 der Fa. A. Gränzel, Karlsruhe, unter Verwendung des Fluoreszenzeinsatzes 475 nm unter nachgereinigtem Stickstoff der Fa. Messer-Griesheim durchgeführt.

Als Lösungsmittel dienten bidestilliertes Wasser, frisch über Calciumhydrid fraktioniertes Acetonitril sowie Benzol für die Fluoreszenzspektroskopie der Fa. Merck, Darmstadt.

Synthese der Ausgangsmaterialien

2-Nitro-N-propylanilin (**1c**)³⁷⁾, N-Isopropyl-2-nitroanilin (**1d**)³⁸⁾, N-tert-Butyl-2-nitroanilin (**1i**)³⁹⁾, N-Neopentyl-2-nitroanilin (**1j**)⁴⁰⁾ und N-Cyclohexyl-2-nitroanilin (**1n**)¹²⁾ werden nach den in der Literatur angegebenen Vorschriften dargestellt.

Analog werden nach der Vorschrift von Lantz und Obelliane¹²⁾ synthetisiert:

37) R. Weidenhagen und G. Train, Ber. Deut. Chem. Ges. **75**, 1936 (1942).

38) A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle und K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta **43**, 1298 (1960).

39) J. W. Clark-Lewis und K. Moody, Aust. J. Chem. **23**, 1229 (1970).

40) B. Lamm und K. Nordfält, Acta Chem. Scand. **20**, 1208 (1966).

N-([1,1,1,3,3,3-*D*₆]Isopropyl)-2-nitroanilin (**1e**) aus [D₆]Isopropylamin und 1-Fluor-2-nitrobenzol in 83proz. Ausb., rotes Öl, Sdp. 153–155°C/9 Torr. DC-Verhalten identisch mit **1d**.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.70–3.55 (m, 4 arom. H), 6.17 (s, CH).

N-Butyl-2-nitroanilin (**1f**) aus Butylamin und 1-Fluor-2-nitrobenzol in 87proz. Ausb., rotes Öl, Sdp. 162–164°C/8 Torr.

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.83 H 7.27 N 14.42 Gef. C 61.90 H 7.32 N 14.42

N-*sec*-Butyl-2-nitroanilin (**1g**) aus 1-Methylpropylamin und 1-Fluor-2-nitrobenzol in 80proz. Ausb., rotes Öl, Sdp. 148–151°C/8 Torr.

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.83 H 7.27 N 14.42 Gef. C 61.94 H 7.48 N 14.34

N-Isobutyl-2-nitroanilin (**1h**) aus Isobutylamin und 1-Fluor-2-nitrobenzol in 85proz. Ausb., rotes Öl, Sdp. 153–155°C/9 Torr.

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.83 H 7.27 N 14.42 Gef. C 61.90 H 7.38 N 14.39

N-Cyclopropyl-2-nitroanilin (**1k**) aus Cyclopropylamin, 1-Fluor-2-nitrobenzol und Natriumcarbonat in 73proz. Ausb., rotes Öl, Sdp. 90–92°C/10⁻⁴ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.93 (s, NH), 1.68–3.48 (m, 4 arom. H), 7.41 (m, CH), 9.21 (m, CH₂–CH₂).

C₉H₁₀N₂O₂ (178.2) Ber. C 60.66 H 5.66 N 15.72 Gef. C 60.46 H 5.71 N 15.60

N-Cyclobutyl-2-nitroanilin (**1l**) aus Cyclobutylammoniumchlorid, 1-Fluor-2-nitrobenzol und Natriumcarbonat in 81proz. Ausb., rotes Öl vom Sdp. 95–97°C/10⁻⁴ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.87 (s, NH), 1.67–3.58 (m, 4 arom. H), 5.92 (m, CH), 7.23 bis 8.18 (m, 3 CH₂).

C₁₀H₁₂N₂O₂ (192.2) Ber. C 62.48 H 6.29 N 14.58 Gef. C 62.69 H 6.29 N 14.60

N-Cyclopentyl-2-nitroanilin (**1m**) aus Cyclopentylamin, 1-Fluor-2-nitrobenzol und Natriumcarbonat in 90proz. Ausb., rotes Öl vom Sdp. 123–125°C/10⁻⁴ Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.85 (s, NH), 1.70–3.54 (m, 4 arom. H), 6.00 (m, CH), 7.71 bis 8.56 (m, 4 CH₂).

C₁₁H₁₄N₂O₂ (206.2) Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.58 Gef. C 64.84 H 6.98 N 13.12

N-Cycloheptyl-2-nitroanilin (**1o**) aus Cycloheptylamin, 1-Fluor-2-nitrobenzol und Natriumcarbonat. Aus Äthanol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 68–70°C, Ausb. 92%.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.84 (s, NH), 1.68–3.58 (m, 4 arom. H), 6.32 (m, CH), 7.68 bis 8.62 (m, 6 CH₂).

C₁₃H₁₈N₂O₂ (234.3) Ber. C 66.64 H 7.74 N 11.96 Gef. C 66.70 H 7.82 N 11.91

N-Isopropyl-4,5-dimethyl-2-nitroanilin (**1q**) aus Isopropylamin und 1-Chlor-4,5-dimethyl-2-nitrobenzol⁴¹⁾ analog zu l. c.³⁸⁾ in 73proz. Ausb. als rotes Öl vom Sdp. 95°C/0.05 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.08 (s, NH), 2.08 (s, CH, *o*- zu NO₂), 3.35 (s, CH, *m*- zu NO₂), 6.22 (m, CH), 7.74 und 7.84 (2 s, 4,5-(CH₃)₂), 8.68 (d, *J* = 7 Hz, (CH₃)₂CH–).

C₁₁H₁₆N₂O₂ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 62.84 H 7.50 N 13.01

N-(*sec*-Butyl)-4,5-dimethyl-2-nitroanilin (**1q**) analog **1p** in 68proz. Ausb., rote Kristalle vom Schmp. 43–46°C.

C₁₂H₁₈N₂O₂ (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 64.43 H 8.01 N 12.27

⁴¹⁾ R. R. Adams, C. A. Weisel und H. S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 883 (1946).

[1,1,1,3,3,3- D_6]Isopropylamin wurde in 99proz. Isotopenreinheit aus [D_6]Aceton über das [D_7]Acetonoxim durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog zu l. c.⁴²⁾ in 45proz. Ausb. gewonnen. Es wurde ohne weitere Abtrennung des bei der Destillation mit übergegangenen THF zu **1e** weiterverarbeitet.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 7.00$ (s, CH), 8.95 (s, NH_2).

10-Methylisoalloxazin (**2a**)⁴³⁾, 10-Äthylisoalloxazin (**2b**)⁴⁴⁾ und 10-Cyclohexylisoalloxazin (**2n**)⁴⁴⁾ sind literaturbekannt.

Die anderen Isoalloxazin-Derivate wurden nach der bereits publizierten Modifikation¹⁾ der Vorschrift von Kuhn und Weygand¹¹⁾ für das 10-Phenylisoalloxazin synthetisiert und aus Ameisensäure umkristallisiert.

Tab. 2. Analysen der 10-Alkylisoalloxazine

-isoalloxazin	subl. ab	Schmp.	Summenformel Mol.-Masse	C ⁴⁵⁾	H	N
10-n-Propyl-	2c	—	321—325°C	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ 256.3	Ber. 60.93 Gef. 60.05	4.72 21.87 4.84 21.39
10-Isopropyl-	2d	310°C	330—333°C	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ 256.3	Ber. 60.93 Gef. 60.14	4.72 21.87 4.86 21.28
10-[D_6]Isopropyl-	2e	310°C	331—335°C	$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{D}_6\text{N}_4\text{O}_2$ 262.3	Ber. 59.52 Gef. 59.22	6.92 21.36 7.01 21.40
10-n-Butyl-	2f	270°C	300—303°C	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 270.3	Ber. 62.21 Gef. 61.29	5.22 20.73 5.24 20.30
10-sec-Butyl-	2g	245°C	300—302°C	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 270.3	Ber. 62.21 Gef. 61.91	5.22 20.73 5.10 20.83
10-Isobutyl-	2h	237°C	303—305°C	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 270.3	Ber. 62.21 Gef. 61.96	5.22 20.73 5.07 21.03
10-Neopentyl-	2j	285°C	309—312°C	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ 284.3	Ber. 63.36 Gef. 63.12	5.67 19.71 5.68 19.50
10-Cyclopropyl-	2k	—	310—315°C	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ 254.2	Ber. 61.41 Gef. 59.98	3.96 22.04 3.69 22.59
10-Cyclobutyl-	2l	—	284—287°C	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ 268.3	Ber. 62.68 Gef. 62.44	4.51 20.89 4.49 20.85
10-Cyclopentyl-	2m	283°C	330°C (Zers.)	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 282.3	Ber. 63.82 Gef. 63.62	5.00 19.85 5.02 19.85
10-Cycloheptyl-	2o	—	279—282°C	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 310.4	Ber. 65.79 Gef. 64.24	5.85 18.05 5.71 18.40
10-Isopropyl-7,8-dimethyl-	2p	—	318—321°C	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ 284.3	Ber. 63.36 Gef. 62.17	5.67 19.71 5.63 19.13
10-sec-Butyl-7,8-dimethyl-	2q	267°C	300—302°C	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 298.3	Ber. 64.41 Gef. 64.26	6.08 18.78 6.14 18.87

⁴²⁾ E. Larsson, Sv. Kem. Tidskr. **61**, 242 (1949).

⁴³⁾ R. Kuhn und F. Weygand, Ber. Deut. Chem. Ges. **67**, 1409 (1934).

⁴⁴⁾ Winthrop Chemical Co. (Erf. R. Kuhn, F. Weygand und A. H. Cook), US-Pat. 2,238,874 [C. A. **35**, 47833].

⁴⁵⁾ Isoalloxazin-Derivate geben in der Elementaranalyse häufig um mehr als 1% zu kleine Kohlenstoffwerte; die Reinheitskontrolle erfolgt daher stets dünn-schichtchromatographisch und anhand des UV-Spektrums.

10-*tert*-Butylisoalloxazin (**2i**) zu erhalten wurde auf folgenden Wegen versucht:

a) *Kuhnische Synthese*¹¹⁾: Bei der versuchten Kondensation von *N-tert*-Butyl-*o*-phenylen-diamin (aus *N-tert*-Butyl-2-nitroanilin³⁹⁾ durch katalytische Hydrierung in situ dargestellt) mit Alloxan in Gegenwart von Borsäure entstand selbst bei erhöhter Temperatur kein **2i**.

b) *Tishler-Synthese*¹³⁾: 1.64 g (10 mmol) *N-tert*-Butyl-*o*-phenylen-diamin (wie oben dargestellt) in 10 ml Pyridin werden bei 90°C mit 1.97 g (10 mmol) 5,5-Dichlorbarbitursäure⁴⁶⁾ versetzt und 60 min unter Stickstoff gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels war im Rückstand dünn-schichtchromatographisch kein Isoalloxazin nachweisbar.

c) *Yoneda-Synthese*¹⁴⁾: 1.61 g (10 mmol) 4-Chlor-1-methyluracil¹⁷⁾ und 7.45 g (50 mmol) *N-tert*-Butylanilin⁴⁷⁾ werden analog l. c.¹⁷⁾ 24 h unter Rückfluß in einer Stickstoff-Atmosphäre erhitzt. In der Reaktionsmischung kann dünn-schichtchromatographisch kein neues Produkt nachgewiesen werden.

Tab. 3. Analysen der 3,10-Dialkylisoalloxazine

-isoalloxazin	subl. ab	Schmp.	Summenformel Mol.-Masse	C ⁴⁵⁾	H	N	
10-Äthyl- 3-benzyl-	3b	290°C	300–302°C	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ 332.4	Ber. 68.66 Gef. 67.38	4.85 4.58	16.86 16.28
3-Methyl-10- propyl-	3c	290°C	308–310°C	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ 270.3	Ber. 62.21 Gef. 61.76	5.22 5.23	20.73 20.51
3-Benzyl-10- isopropyl-	3d	235°C	273–278°C	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ 346.4	Ber. 69.35 Gef. 69.23	5.24 5.23	16.17 15.73
3-Benzyl-10-[D ₆]- isopropyl-	3e	238°C	275–277°C	C ₂₀ H ₁₂ D ₆ N ₄ O ₂ 352.4	Ber. 68.18 Gef. 67.59	6.86 6.71	15.90 15.26
10- <i>n</i> -Butyl- 3-methyl-	3f	225°C	285–287°C	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ 284.3	Ber. 63.36 Gef. 63.01	5.67 5.47	19.71 19.83
10- <i>sec</i> -Butyl- 3-methyl-	3g	215°C	270–273°C	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ 284.3	Ber. 63.36 Gef. 63.09	5.67 5.86	19.71 19.46
10-Isobutyl- 3-methyl-	3h	—	273–275°C	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ 284.3	Ber. 63.36 Gef. 63.34	5.67 5.61	19.71 19.34
3-Benzyl-10- neopentyl-	3j	—	242–247°C	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ 374.4	Ber. 70.57 Gef. 70.09	5.92 5.73	14.96 14.49
10-Cyclopropyl- 3-methyl-	3k	265°C	300–304°C	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ 268.3	Ber. 62.68 Gef. 61.39	4.51 4.38	20.89 21.36
10-Cyclobutyl- 3-methyl-	3l	—	252–256°C	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ 282.3	Ber. 63.82 Gef. 63.70	5.00 4.81	19.85 19.69
10-Cyclopentyl- 3-methyl-	3m	—	270–275°C	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ 296.3	Ber. 64.85 Gef. 64.73	5.44 5.55	18.91 18.89
10-Cyclohexyl- 3-methyl-	3n	273°C	310–315°C	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ 310.4	Ber. 65.79 Gef. 64.63	5.85 5.87	18.05 17.51
10-Cycloheptyl- 3-methyl-	3o	292°C	306–309°C	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ 324.4	Ber. 66.65 Gef. 66.20	6.22 6.05	17.27 17.38
3-Benzyl-10-iso- propyl-7,8- dimethyl-	3p	—	312–314°C	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ 374.4	Ber. 70.57 Gef. 68.61	5.92 5.73	14.96 14.31
10- <i>sec</i> -Butyl- 3,7,8-trimethyl-	3q	—	274–277°C	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ 340.4	Ber. 65.36 Gef. 65.13	6.45 6.50	17.94 17.57

46) W. Bock, Ber. Deut. Chem. Ges. **56**, 1222 (1923).

47) W. J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1933**, 946.

Die Alkylierung der N(3)-Position der Isoalloxazine **3b–q** erfolgt in wasserfreiem DMF mit Benzylbromid oder Methyljodid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat analog l. c.¹⁵⁾; das Fortschreiten der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch mit Äthylacetat als Laufmittel verfolgt. Die Endprodukte werden aus Ameisensäure umkristallisiert.

3,10-Dimethylisoalloxazin (**3a**) ist in der Literatur bereits beschrieben worden⁴⁸⁾.

3g: UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) 437 (4.00), 344 nm (3.90); (C₆H₆): 467 (3.84), 442 (4.01), 421 (3.92), 395 sh, 330 nm (3.90). — Fluoreszenz: λ_{\max} 518 nm (Wasser); 494, 522 nm (Benzol). — IR (KBr): C(4)=O 1710, C(2)=O 1660 cm⁻¹.

8-Amino-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin-hydrochlorid (**4**·HCl): Zu einer Lösung von 13.7 g (87 mmol) 8-Aminochinaldin⁴⁹⁾ in 375 ml wasserfreiem Äthanol werden innerhalb von 90 min in der Siedehitze 30.0 g (1.17 mol) Natrium gegeben. Nach Aufarbeitung wie unter l. c.⁵⁰⁾ werden 9.80 g eines farblosen Öls erhalten, Ausb. 70%, Sdp. 110–112°C/0.2 Torr. Zur Analyse wird mit konz. Salzsäure das Hydrochlorid dargestellt, farblose Nadeln vom Schmp. 170–175°C.

[C₁₀H₁₅N₂]Cl (198.7) Ber. C 60.45 H 7.61 Cl 17.84 N 14.09
Gef. C 60.36 H 7.72 Cl 18.02 N 14.03

1-Methyl-2,3-dihydro-1H-chinolino[8,1-gh]pteridin-8,10-dion (**5a**): 8.10 g (50 mmol) **4** werden analog zu l. c.¹¹⁾ mit Alloxan in Gegenwart von Borsäure in 90proz. Essigsäure kondensiert und wie üblich aufgearbeitet¹⁾, Ausb. 9.10 g (68%). Schmp. >340°C (aus Ameisensäure).

C₁₄H₁₂N₄O₂ (268.3) Ber. C 62.68 H 4.51 N 20.89 Gef. C 62.66 H 4.55 N 20.72

9-Benzyl-1-methyl-2,3-dihydro-1H-chinolino[8,1-gh]pteridin-8,10-dion (**5b**) wird durch Alkylierung von **5a** mit Benzylbromid/Kaliumcarbonat in DMF erhalten, wie oben beschrieben. Ausb. 87%, ab 265°C Subl., Schmp. 299–302°C.

¹H-NMR (CF₃CO₂D): τ = 1.50–2.70 (m, 8 arom. H), 4.51 (s, CH₂-Ph), 4.52 (m, 1-H), 6.54 (m, 3-H₂), 7.42 (m, 2-H₂), 8.23 (d, 1-CH₃).

C₂₁H₁₈N₄O₂ (358.4) Ber. C 70.37 H 5.06 N 15.63 Gef. C 69.93 H 4.91 N 15.71

GC-Nachweis von *trans*-2-Buten

In einer 1-cm-Quarzküvette mit Hahn (Gesamtvolumen 3.5 ml) werden 3 ml einer 3 × 10⁻⁴ M Lösung von **3g** in Acetonitril nach 20minütigem Spülen mit Argon bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials belichtet (λ = 435 nm). 50 μ l der Gasphase werden dann in den Gaschromatographen eingespritzt, der mit einer 2 m langen Poropak Q-Säule versehen ist. Die Ofentemp. betrug 120°C, der Gasdruck 1.6 atü N₂, 20 ml/min. Die Gasphase liefert zwei Peaks mit Retentionszeiten von 550 und 660 s. Die Retentionszeiten der gemessenen Vergleichsverbindungen betragen: 1-Buten 500 s, *cis*-2-Buten 590 s, *trans*-2-Buten 550 s und Acetonitril 665 s. Bei der Dealkylierung von **3g** entsteht daher *trans*-2-Buten; *cis*-2-Buten und 1-Buten können nicht nachgewiesen werden (Nachweisgrenzen: 10% für *cis*-2-Buten, 5% für 1-Buten, bezogen auf *trans*-2-Buten).

Bei der in Wasser aerob durchgeführten Dealkylierung beträgt der Anteil des *trans*-2-Butens an evtl. entstandenen Buten-Isomeren >97%.

48) R. Kuhn und F. Weygand, Ber. Deut. Chem. Ges. **67**, 1459 (1934).

49) R. Roth und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta **37**, 1064 (1954).

50) Hazlewood, Hughes und Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales **71**, 467 (1937/8); zit. in R. C. Elderfield und F. J. Kreysa, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 44 (1948).

Präparative Photodealkylierung von 3d

139 mg (0.40 mmol) **3d** werden in 400 ml Acetonitril unter Stickstoff bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials bestrahlt (ca. 12 h). Das beim Eindampfen der Lösung erhaltene Rohmaterial wird aus Ameisensäure umkristallisiert. Ausb. an 3-Benzylalloxazin 67 mg (55%), blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 344–345°C, ab 250°C Subl.

UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) 378 (3.84), 334 nm (3.90). – Fluoreszenz (CH₃OH): λ_{\max} 445 nm. – IR (KBr): NH 3180, C(4)=O 1733, C(2)=O 1690 cm⁻¹. – MS (150°C, 70 eV): m/e = 304 (100%, M⁺), 199 (8%, M⁺–PhCH₂N), 171 (19%, M⁺–PhCH₂NCO).

C₁₇H₁₂N₄O₂ (304.3) Ber. C 67.09 H 3.98 N 18.41
Gef. *) C 66.94 H 4.07 N 18.43 Mol.-Masse 304 (MS)

*) Ultramikroanalyse.

[174/74]