

3. Heinz Ohle und Marianne Hielscher: Darstellung und Spaltung des (*d-arabo*-Tetraoxy-butyl)-chinoxalins.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Dezember 1940.)

Der eine von uns hatte früher gefunden, daß 2-Oxy-3-(*d-arabo*-tetraoxy-butyl)-chinoxalin (I) durch Kochen seiner wäßrigen Lösung mit Phenylhydrazin zum Phenylhydrazon des 2-Oxy-chinoxalin-3-aldehyds aufgespalten wird¹⁾. Diese Reaktion hat sich als eine Dehydrierung erwiesen, worüber demnächst ausführlich berichtet werden soll.

In Fortsetzung dieser Untersuchung haben wir das (*d-arabo*-Tetraoxy-butyl)-chinoxalin (II) selbst genauer untersucht. Inzwischen sind ähnliche Umsetzungen mit dieser Substanz von Maurer und Boettger²⁾ ausgeführt worden, die II mit Natriumalkoholat in Pyridin zum Chinoxalylglykolaldehyd abgebaut haben. Ferner konnten A. Müller und I. Varga³⁾ II nach Criegee mit Bleitetraacetat in Chinoxalin-aldehyd und Glycerinaldehyd zerlegen.

Für die Durchführung unserer Untersuchungen benötigten wir größere Mengen von II. Bekanntlich liefert das Verfahren von Grieb und Harrow⁴⁾ sehr schlechte Ausbeuten, die auch bei Verwendung von Fructose¹⁾ oder Rohrzucker⁵⁾ statt Glucose als Ausgangsmaterial nicht viel besser sind. Ausgehend von der Überlegung, daß die Bildung von II aus diesen Hexosen eine Dehydrierung erfordert, und von der Tatsache, daß Glucoson nach E. Fischer⁶⁾ sehr glatt in II übergeht, setzten wir dem Reaktionsgemisch aus Hexose und *o*-Phenylendiamin von Anfang an ein Dehydrierungsmittel zu.

Die im Anschluß an das Studium der Amadori-Umlagerung von Fr. Weygand⁷⁾ entwickelte Auffassung von der Grieb'schen Reaktion war bei Aufnahme dieser Versuche noch nicht bekannt. Wir gingen vielmehr von dem Gedanken aus, den Zucker zunächst in Gegenwart von *o*-Phenylendiamin zum Oson zu oxydieren, indem wir pro Mol. Zucker nur 1 Mol. Phenylhydrazin anwandten, in der Erwartung, die beiden Basen würden um den Besitz des Zuckers in Konkurrenz treten und ein Gemisch von Phenylhydrazon und *N*-Glucosid geben, so daß noch ausreichende Mengen freies Phenylhydrazin-acetat verfügbar bleiben würden, um das Phenylhydrazon zum Glucoson-monophenylhydrazon zu oxydieren. Dieses würde zu Glucoson und Phenylhydrazin aufgespalten, während das Oson mit dem freien *o*-Phenylendiamin zu dem nicht mehr hydrolysierbaren Chinoxalinderivat zusammentritt. Mit Phenylhydrazin ging diese Reaktion allerdings noch nicht ganz nach Wunsch, denn die Reaktions-Bereitschaft des Phenylhydrazins erwies sich als viel größer als die des *o*-Phenylendiamins. Es fiel daher zunächst Glucosazon aus, aber nach etwa 2-stdg. Erhitzen begann es wieder in Lösung zu gehen und war nach etwa 4 Stdn. restlos verschwunden. Beim Abkühlen krystallisierte II aus, in wesentlich besserer Ausbeute als ohne Phenylhydrazin, doch war das Ergebnis noch immer

¹⁾ B. **67**, 155 [1934].

²⁾ B. **71**, 1383 [1938].

³⁾ B. **72**, 1993 [1939].

⁴⁾ B. **20**, 2205 [1887].

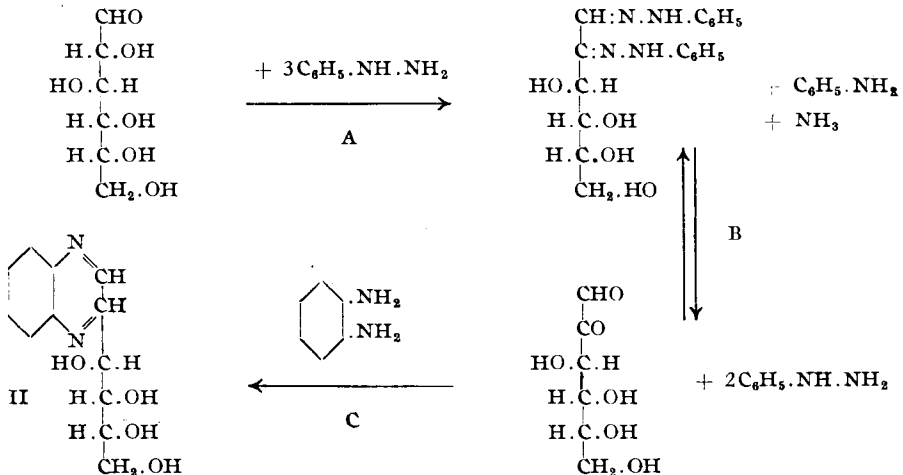
⁵⁾ Maurer u. Schiedt, B. **67**, 1932 [1934].

⁶⁾ B. **23**, 2121 [1890].

⁷⁾ B. **73**, 1259 [1940].

unbefriedigend. Offenbar finden dabei noch stark störende Nebenreaktionen statt, denn die Flüssigkeit färbte sich schwarzbraun. Ersetzt man indessen das Phenylhydrazin durch Hydrazin selbst, so scheidet sich natürlich kein Osazon aus, die Flüssigkeit bleibt viel heller, die Ausbeute steigt an, und II krystallisiert bereits fast analysenrein aus. Die besten Ausbeuten liefert Fructose mit 60—70% d. Th., Glucose und Mannose geben nur 35%. An Stelle von Hydrazin kann man auch Hydroxylamin verwenden, jedoch war der Erfolg noch nicht so gut. Die Ausbeuten sind allerdings sehr von der Acidität der Lösung abhängig und können nach dem schon häufig bewährten Vorschlag von R. Kuhn durch Borsäure noch verbessert werden.

Unter unseren Bedingungen dürfte also die Reaktion nicht oder wenigstens nicht vorherrschend im Sinne von Weygand, sondern nach unten angegebenen Schema verlaufen, in dem der besseren Übersichtlichkeit halber die möglichen Zwischenstufen der Osazon-Bildung und -Zerlegung fortgelassen sind. Das nach Reaktion B frei werdende Phenylhydrazin setzt nach Reaktion A neuen Zucker zum Osazon um.



Die Spaltung von II mit 5 Mol. Phenylhydrazin erfolgt in derselben Weise wie die des 2-Oxy-3-(*d-arabo-tetra-oxy-butyl*)-chinoxalins (I)¹⁾, nur viel langsamer. In 5 Stdn. werden etwa 20% II umgesetzt, von I dagegen unter den gleichen Bedingungen etwa 85%. Das dabei entstandene Phenylhydrazon des Chinoxalin-aldehyds war identisch mit dem von Borsche und Doeller²⁾ und dem von Müller und Varga³⁾ beschriebenen Stoff.

Schon dieser Unterschied in der Geschwindigkeit der Spaltung von I und II zeigt deutlich, daß die schematische Übertragung der Schmidtschen Spaltungsreihe⁴⁾ der Äthylene auf das Verhalten solcher N- und O-haltigen Verbindungen der Zucker-Gruppe nicht ausreicht, die Erscheinungen zu verstehen, sondern daß andere Faktoren viel schwerer ins Gewicht fallen, insbesondere die durch Natur und Stellung polarer Gruppen intramolekular und durch die Gegenwart anderer polarer Stoffe intermolekular bewirkte

¹⁾ A. 537, 39 [1939].

²⁾ B. 68, 60, 795 [1935].

Schwächung bestimmter Bindungen. Vorläufig sei lediglich darauf hingewiesen, daß die Umsetzung von II mit Phenylhydrazin in saurem und alkalischem Medium einen ganz anderen Verlauf nimmt.

Während die Reaktion in alkalischer Lösung noch völlig rätselhaft ist — es entstehen dabei keine in Wasser schwerlöslichen Stoffe, und mehr als 2 Mol. Phenylhydrazin werden für die Oxydation verbraucht — konnten die Vorgänge bei der Umsetzung in saurer Lösung restlos geklärt werden. Dabei tritt die Spaltungs-Reaktion gänzlich in den Hintergrund. Man erhält in guter Ausbeute eine gelbe Verbindung $C_{18}H_{16}O_3N_4$, die noch die Seitenkette enthält. Über ihre Konstitution und den Reaktionsmechanismus ihrer Bildung wird in Kürze berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des 3-(*d-arabo-Tetra-oxy-butyl*)-chinoxalins.

Wir beschränken uns auf die Wiedergabe eines Versuches unter optimalen Bedingungen. 3.6 g Fructose (0.02 Mol) wurden in der 10-fachen Menge Wasser, das 0.02 Mol Essigsäure enthielt, gelöst. Dazu wurden 2.4 g Borsäure (0.04 Mol), 2.2 g *o*-Phenylendiamin (0.02 Mol) und 1 ccm Hydrazinhydrat (0.02 Mol) hinzugefügt. Durch die Mischung leiteten wir einen lebhaften CO_2 -Strom und erhitzen nach Verdrängung der Luft 5 Stdn. auf dem Wasserbad. In der Wärme trat bald völlige Lösung ein. Die Flüssigkeit färbte sich allmählich hellbraun, blieb aber bis zum Schluß völlig klar und durchsichtig. Ist die Säure-Konzentration höher, als hier angegeben, so scheiden sich braune Harze ab. Größere Verdünnung ist noch vorteilhafter, erfordert aber nachträgliches Einengen. Unter den obigen Bedingungen krystallisieren beim Abkühlen in Eis und Anreiben 3.4 g derbe Nadeln (= 62% d. Th.). Mitunter bleibt jedoch die Krystallisation unvollkommen oder tritt überhaupt nicht ein. In solchen Fällen genügt ein Zusatz von 0.02—0.04 Mol Essigsäure, um sofortige Abscheidung von II herbeizuführen.

Das aus Wasser auskrystallisierende Präparat ist schon sehr rein, enthält aber im Gegensatz zu früheren Angaben 2 Mol. Krystallwasser.

0.9406 g Subst. verlieren über P_2O_5 bei $100^\circ/20$ mm 0.1130 g.

$C_{18}H_{14}O_4N_2 + 2H_2O$ (286.2). Ber. H_2O 12.59. Gef. H_2O 12.01.

Durch Umkrystallisieren aus der 50-fachen Menge absol. Alkohol scheidet sich die wasserfreie Verbindung in feinen biegsamen Nadeln ab, die denselben Schmelzpunkt zeigen wie das früher erwähnte Mono-Hydrat. $[\alpha]_D^{25}$: -176° (Pyridin; $c = 1.032$).

Unter diesen Bedingungen bilden auch andere Zucker mit *o*-Phenylendiamin Chinoxalin-Derivate, insbesondere diejenigen, die nach den bisherigen Erfahrungen ohne Hydrazin Benzimidazol-Derivate liefern, z. B. Arabinose, doch lassen sich diese Chinoxalin-Derivate nicht aus der wäßrigen Lösung als solche abtrennen. Darüber wird demnächst ausführlicher berichtet werden.

Spaltung des Tetra-oxy-butyl-chinoxalins mit 5 Mol. Phenylhydrazin.

1) In wäßriger Lösung: Eine Suspension von 2.5 g II in 150 ccm Wasser, der man 5.67 g Phenylhydrazin hinzufügte, wurde im Schliffkolben mit Rückflußkühler unter Durchleiten eines ziemlich lebhaften H_2 -Stroms zum Sieden erhitzt, wobei die Substanz restlos in Lösung ging.

An den Rückflußkühler war eine mit n_{10} -HCl beschickte Vorlage angeschlossen, in der das durch den H_2 -Strom mitgeführte NH_3 aufgefangen wurde. Nach etwa 45 Min. Kochen begann die Abscheidung gelber Flöckchen, die sich allmählich vermehrten und dunkler färbten. Nach 5 Stdn. wurde die Reaktion unterbrochen. 18.4 ccm n_{10} -HCl waren durch NH_3 verbraucht worden, entsprechend einer Spaltung von 18.4%. Der heiß abgesaugte und mit heißem Wasser phenylhydrazinfrei gewaschene Niederschlag wog 0.22 g = 9% d. Th., während sich aus dem Filtrat in der Kälte 2.09 g II-Hydrat = 73% des angewandten Ausgangsmaterials abschieden.

Der dunkle Niederschlag lieferte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus der 25-fachen Menge Methanol (Tierkohle) goldgelbe Krystalle des Chinoxalin-3-aldehyd-phenylhydrazons vom Schmp. 234°. Borsche und Doeller beschreiben die Verbindung als orangegelbe Prismen vom Schmp. 229—230°.

5.302 mg Sbst.: 14.095 mg CO_2 , 2.360 mg H_2O . — 2.825 mg Sbst.: 0.550 ccm N (25.5°, 759 mm).

$C_{15}H_{12}N_4$ (248.1). Ber. C 72.55, H 4.88, N 22.59. Gef. C 72.51, H 4.98, N 22.23.

Das Hydrazon löste sich in konz. H_2SO_4 mit intensiv grünblauer Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in ein gelbstichiges Rot überging. Gab man zu einer Suspension des Hydrazons in kaltem Alkohol einen Tropfen konz. NaOH oder KOH, so ging es schnell mit tieferer Farbe in Lösung. Mit der Aufklärung dieser merkwürdigen Reaktion, die völlig von dem Verhalten des 2-Oxy-chinoxalin-3-aldehyd-hydrazons abweicht, sind wir noch beschäftigt.

Die nach Abscheidung des Ausgangsmaterials übrig bleibenden Mutterlaugen wurden zur Bestimmung des Anilins nach Zusatz von Alkali mit Wasserdampf destilliert, bis kein Anilin mehr überging. Die Bestimmung wurde durch Titration mit KBr-KBrO₃ nach T. Callan und J. A. R. Henderson¹⁰⁾ bestimmt. Gef. 103 mg Anilin = 11% d. Theorie.

2) Spaltung in alkalischer Lösung: Eine Lösung von 2.5 g II (wasserfrei, 0.01 Mol) in 150 ccm Wasser und 10 ccm n -NaOH wurde mit 5.58 g Phenylhydrazin im H_2 -Strom unter Rückfluß und Vorlage von 250 ccm n_{10} -HCl 5 Stdn. gekocht. Die Flüssigkeit trübte sich anfangs und wurde zusehends dunkler, schied jedoch keinen Niederschlag ab. 238.6 ccm HCl waren durch NH_3 verbraucht worden, also 0.0238 Mol Phenylhydrazin reaktiv gespalten worden. Zur Neutralisation der NaOH in der Reaktionsflüssigkeit wurde diese mit 10 ccm n -HCl versetzt und im Vak. eingedampft. Die Dämpfe wurden durch eine mit 50 ccm n -HCl beschickte Vorlage geleitet, um Anilin und Phenylhydrazin aufzufangen. Ein Fünftel des Destillats wurde mit n_{5} -KBrO₃ nach Callan und Henderson titriert. Verbraucht wurden 168.8 ccm. Das ausgefallene Tribromanilin wog 1.758 g entsprechend 160.0 ccm n_{5} -KBrO₃. Mithin sind insgesamt 2.595 g Anilin, entsprechend einer Spaltung von 2.79 Mol. Phenylhydrazin auf 1 Mol. II, entstanden. Der Differenz von 5×8.8 ccm n_{5} -KBrO₃ entsprechen 0.24 g Phenylhydrazin; folglich sind 5.34 g Phenylhydrazin verbraucht worden. Aus dem Destillations-Rückstand konnten bis jetzt keine krystallisierten Stoffe isoliert werden.

3) Spaltung in essigsaurer Lösung: Eine Lösung von 2.5 g II (0.01 Mol) in 150 ccm Wasser, 2.9 ccm Eisessig (0.05 Mol) und 5.24 g Phenyl-

¹⁰⁾ Journ. Soc. chem. Ind. 41 T, 161 [1922] (C. 1922 IV, 614).

hydrazin wurde 5 Stdn. im H_2 -Strom gekocht. Nach etwa 90 Min. begann die Abscheidung gelber Flocken, deren Menge nach 5 Stdn. $0.99 = 29.5\%$ d. Th. betrug. Sie wurden heiß abgesaugt. Aus dem Filtrat kamen 1.71 g Ausgangsmaterial als Dihydrat zurück = 60% . Die Mutterlaugen und Waschwässer wurden auf 500 ccm aufgefüllt. 200 ccm dienten zur Bestimmung von NH_3 und Anilin. Sie wurden alkalisch gemacht, mit einem Überschuß von Fehlingscher Lösung gekocht, um unverbrauchte Reste des Ausgangsmaterials und das nicht umgesetzte Phenylhydrazin zu zerstören. Das dabei entweichende NH_3 wurde durch einen H_2 -Strom in eine Vorlage mit $n/_{10}$ -HCl übergetrieben. Danach destillierte man das Anilin mit Wasserdampf ab und titrierte es mit $n/_{5}$ - $KBrO_3$. Gefunden für das Gesamtfiltrat 75.3 ccm $n/_{10}$ -HCl-Verbrauch durch Ammoniak und 0.497 g Anilin = 53.3% von 0.01 Mol. Da aber nur etwa 30% von 0.01 Mol Ausgangsmaterial umgesetzt worden sind, müssen also auf 1 Mol. II 2 Mol. Phenylhydrazin reaktiv gespalten worden sein, d. h. neben einer der dehydrierenden Spaltung entsprechenden Oxydation muß noch eine weitere Dehydrierung stattgefunden haben.

Die gelben Flocken bestanden aus sehr feinen biegsamen Nadeln. Sie waren schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus der 60—70-fachen Menge *n*-Propanol analysenrein und schmolzen bei 218° . $[\alpha]_D^{25}$: -19.1^0 (Pyridin; $c = 1.02$).

4.637 mg Sbst.: 10.965 mg CO_2 , 2.010 mg H_2O . -- 0.1221 g Sbst.: 0.2878 g CO_2 , 0.0522 g H_2O . -- 2.887 mg Sbst.: 0.421 ccm N (26.5° , 750 mm).

$C_{18}H_{16}O_3N_4$ (336.2). Ber. C 64.25, H 4.80, N 16.67.
Gef. „ 64.49, 64.28, „ 4.85, 4.79, „ 16.41.

Die neue Verbindung ist in Wasser und verd. Alkalien praktisch unlöslich, in kalten Alkoholen sehr schwer löslich, leicht löslich dagegen in alkohol. Kali- oder Natronlauge, sehr schwer löslich auch in heißem Essigester. Im Gegensatz zum Phenylhydrazon des Chinoxalin-3-aldehyds löst sie sich in konz. H_2SO_4 mit braunroter Farbe.

Bei Wiederholung des Ansatzes in größerem Maßstabe entstanden auch geringe Mengen des Phenylhydrazons des Chinoxalin-3-aldehyds, die man entweder durch Umkrystallisieren aus Eisessig oder besser durch Extraktion mit *n*-Propanol im Soxhlet entfernen kann. Es befindet sich dann in den ersten, dunkelablaufenden Portionen. Man muß selbstverständlich einen Soxhlet für Heiß-Extraktion verwenden, da das Ablaufrohr sonst sehr bald zukrystallisiert.

0.2 g der neuen Verbindung gibt bei der Acetylierung mit 3 ccm Pyridin und 0.5 ccm Acetanhydrid bei 100° in 2 Stdn. 0.24 g lindengelbe Nadeln eines Triacetats, deren Schmelzpunkt, 123 — 124° , sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol nicht mehr ändert. Die Lösungen, besonders die in Chloroform, fluorescieren grün. $[\alpha]_D^{25}$: $+81.5^0$ (Pyridin; $c = 0.994$); $[\alpha]_D^{25}$: $+64.4^0$ (Chloroform; $c = 1.024$).

4.961 mg Sbst.: 11.325 mg CO_2 , 2.210 mg H_2O . -- 2.849, 2.102 mg Sbst.: 0.294 ccm N (23° , 761 mm), 0.220 ccm N (21.5° , 762 mm). -- 28.45 mg Sbst.: 5.41 ccm $n/_{30}$ -NaOH.
 $C_{24}H_{22}O_6N_4$ (462.2). Ber. C 62.31, H 4.79, N 12.13, $COCH_3$ 27.79.
Gef. „ 62.27, „ 4.98, „ 11.92, 12.17, „ 27.26.

Bei der katalytischen Verseifung nach Zemplén gab 1 g Triacetat 0.65 g der Muttersubstanz vom Schmp. 218° .