

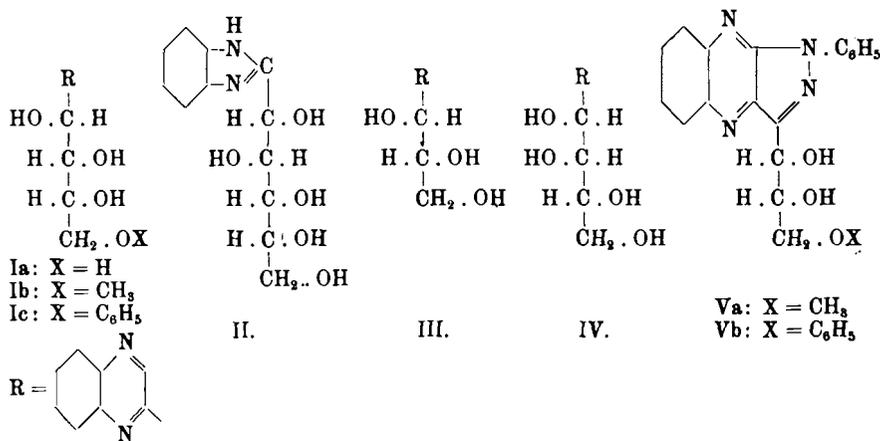
reinem Zustand erhalten werden konnten, daß sie vielmehr durch die entsprechenden Ketosäuren mehr oder weniger stark verunreinigt waren. Es war auch nicht das wesentliche Ziel der ausgeführten Untersuchungen, eine Reindarstellung der Enolester zu erreichen, vielmehr sollte festgestellt werden, ob die Ester bei der Einwirkung von Salpetriger Säure auf die in den vier Versuchsreihen genannten Stoffe überhaupt gebildet werden.

**92. Heinz Ohle und Jakob J. Kruyff: Flavazole, V. Mittel.\*): Ein neues Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-Derivaten aus Zuckern.**

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

(Eingegangen am 25. April 1944.)

Grieff und Harrow<sup>1)</sup> hatten bereits festgestellt, daß bei der Umsetzung von Glucose mit *o*-Phenylendiamin 4 verschiedene Verbindungen erhalten werden können. Während in rein wäßriger Lösung nur ein einziger Stoff entsteht, den wir heute als *N,N'*-Diglucosido-*o*-phenylendiamin bezeichnen, bildet sich in saurer Lösung ein Gemisch von mindestens 3 Verbindungen, von denen aber nur 2 von ihren Entdeckern beschrieben worden sind: das 2-*[d-arabo-Tetraoxybutyl]*-chinoxalin (Ia) und das *d*-Glucosido-benzimidazol (II). Die Un-



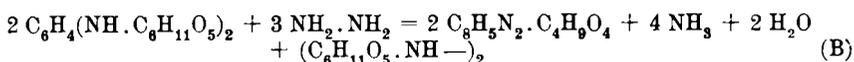
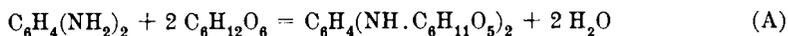
einheitlichkeit des Reaktionsverlaufs in saurer Lösung ist offenbar der Grund dafür, daß die Ausbeuten an Ia aus Glucose so niedrig sind, und daß die Chinoxalin-Derivate aus andern Monosacchariden bisher überhaupt nicht bekannt geworden sind. Auch die Verbesserung des Verfahrens durch Ohle und Hielscher<sup>2)</sup> hat in dieser Beziehung keinen Wandel geschaffen. Ohle und Liebig<sup>3)</sup> konnten zwar mit Hilfe der Flavazol-Reaktion nachweisen, daß auch Galaktose und die Pentosen sowie

\*) IV. Mittel.: B. 76, 1 [1943].      1) B. 20, 2207 [1887].  
 2) B. 74, 13 [1941].      3) B. 75, 1540 [1942].

Rhamnose zur Bildung von Chinoxalin-Derivaten befähigt sind, jedoch gelang ihnen in keinem andern Falle die Isolierung dieser Verbindungen in reinem Zustand.

Die beim Studium der Amadori-Umlagerung von R. Kuhn und F. Weygand<sup>4)</sup> gewonnenen Erkenntnisse führten uns dazu, die Reaktion in Gegenwart von Stoffen vorzunehmen, welche die intermediäre Bildung der Endiolformen der Zucker begünstigen. Diese sollten besonders leicht zu Oson-Derivaten dehydrierbar sein. Wir wählten daher als Lösungsmittel Pyridin, dessen enolisierende Wirkung auf Zucker und verwandte Stoffe lange bekannt ist<sup>5)</sup>.

Läßt man Glucose und *o*-Phenylendiamin in Pyridin aufeinander einwirken, so bildet sich ausschließlich ein Gemisch verschiedener Modifikationen des *N,N'*-Diglucosido-*o*-phenylendiamins, auch dann, wenn Hydrazin zugegen ist. Erst wenn man noch Essigsäure zufügt, tritt die Chinoxalin-Bildung ein. Daneben entsteht in beträchtlicher Menge ein meist amorphes, sehr hygroskopisches Produkt, das die Eigenschaften des Glucose-azins<sup>6)</sup> besitzt. Acetyliert man das Reaktionsgemisch vor oder nach der Abtrennung dieses Azins, so erhält man fast genau 50% der Theorie an Diacetyl-*o*-phenylendiamin, bezogen auf eingesetztes Diamin. Bei Anwendung der beiden Reaktionspartner im äquimolaren Verhältnis wird also nur die Hälfte des Diamins in Tetraoxybutyl-chinoxalin übergeführt. II tritt dabei nicht auf. Die Reaktion kann also durch die beiden folgenden Gleichungen wiedergegeben werden:



Mit Hilfe dieser Versuchsänderung gelang es Hrn. Itgen in der Tat, die Ausbeute an Ia aus Glucose von 30—35% auf 40—45% d. Theorie (bezogen auf Glucose) zu erhöhen. Zwar bedeutet dieses Ergebnis in präparativer Hinsicht keinen erheblichen Fortschritt, erreicht aber im Hinblick auf die Gleichungen A und B fast die Grenze der möglichen Ausbeute.

Wesentlich deutlicher tritt der Nutzen der neuen Versuchsanordnung zu Tage, wenn man sie auf andere Zucker anwendet. Die Entstehung der hier sonst allein isolierbaren Benzimidazol-Derivate konnte in keinem Falle beobachtet werden. Leider stört jedoch das als Nebenprodukt unvermeidliche Aldose-azin die Isolierung der Chinoxalin-Derivate ganz erheblich und verhindert sie bei der Arabinose und Rhamnose völlig. Nur bei der Umsetzung von Xylose mit *o*-Phenylendiamin gelingt die Abscheidung des 2-[*d*-threo-Trioxypropyl]-chinoxalins (III) direkt. Bei der Umsetzung der Galaktose ist die Abtrennung des 2-[*d*-lyxo-Tetraoxybutyl]-chinoxalins (IV) erst nach Überführung in

<sup>4)</sup> Vergl. besonders F. Weygand, B. 73, 1259 [1940].

<sup>5)</sup> Vergl. Danilow u. Mitarb., B. 63, 2269 [1930]; O. Th. Schmidt, B. 66, 1765 [1933].

<sup>6)</sup> Vergl. Davidis, B. 29, 2308 [1896].

die Acetyl-Verbindung möglich. Bei der Arabinose und Rhamnose versagt aber auch dieser Kunstgriff sowie die Trennung über die Benzoyl-Derivate. Doch läßt sich durch Anwendung der Flavazol-Reaktion zeigen, daß die Ausbeuten des Pyridin-Verfahrens auch bei diesen beiden Zuckern erheblich höher liegen als bei den früher beschriebenen Arbeitsweisen<sup>7)</sup>.

Auch aus in 6-Stellung substituierten Derivaten der Glucose ließen sich auf diesem Wege erstmalig Chinoxalin-Derivate gewinnen, nämlich das 4'-Methyl- und das 4'-Phenyl-2-*d*-arabo-tetraoxybutyl-chinoxalin (Ib und Ic). Wir konnten sie glatt in die Flavazol-Derivate Va und b umwandeln. Für die Identifizierung von Zuckern und Zucker-Derivaten kann die neue Ausführungsform der Flavazol-Reaktion empfohlen werden.

### Beschreibung der Versuche.

Vorausgeschickt sei, daß sich Hydrazinhydrat mit wasserfreiem Pyridin auch in der Hitze sehr schlecht mischt. Es empfiehlt sich daher, die Reaktion unter Turbinieren auszuführen, um von Anfang an eine möglichst hohe Hydrazin-Konzentration zu gewährleisten. Bei unsern ersten Versuchen wurde diese Vorsichtsmaßnahme leider unterlassen. Darauf sind offenbar die schwankenden Ausbeuten zurückzuführen. Auf eine Beschreibung der mit Hrn. Ilgen ausgeführten Versuche mit Glucose verzichten wir, da sie heute keine praktische Bedeutung mehr besitzen.

Versuche, das Hydrazinhydrat durch Azo- oder Hydrazodicarbonsäure zu ersetzen, hatten keinen Erfolg.

2-[*d*-lyxo-Tetraoxybutyl]-chinoxalin (IV): 9 g *d*-Galaktose (Schering Nr. 71 690) und 5.5 g *o*-Phenylendiamin wurden mit 100 ccm wasserfreiem Pyridin bis zur völligen Lösung und dann noch 5 Min. gekocht<sup>7)</sup>. Nach Zusatz von 5 ccm Hydrazinhydrat und 3 ccm Eisessig erhitzten wir 4 Stdn. auf 100° weiter und ließen über Nacht bei 20° stehen. Die von dem sirupösen Bodensatz des „Galaktose-azins“ abgessene braune Pyridinlösung wurde im Vak. — zuletzt bei 100° — eingedampft, wonach der Rückstand in der Kälte teilweise krystallisierte (unumgesetztes *o*-Phenylendiamin). Er wurde in 100 ccm siedendem Propanol gelöst und mit Aktivkohle aufgekocht. Beim Abkühlen flockte der Rest des „Galaktose-azins“ größtenteils aus und ließ sich zu einem Klumpen zusammendrücken. Die davon abgessene trübe Lösung wurde nochmals mit Aktivkohle geklärt (bei 20°) und dann im Vak. eingedampft<sup>8)</sup>. Der wiederum teilweise krystallisierte Rückstand wurde mit einem Gemisch von je 30 ccm Pyridin und Acetanhydrid aufgenommen, wobei sich die Mischung nur schwach erwärmte, und bei etwa 20° aufbewahrt. Nach einiger Zeit begann die Krystallisation des Diacetyl-*o*-phenylendiamins und war nach 2 Tagen beendet: 4.15 g. Der Rest wurde durch Eindampfen des Filtrats im Vak. und Aufnahme des Rückstandes mit Benzol gewonnen: 0.9 g. Dieses Produkt war allerdings weniger rein

7) Die Flüssigkeit färbt sich dabei zuerst dunkelbraun, hellt sich aber bald wieder beträchtlich auf.

8) Unterläßt man diese Abtrennung des „Galaktose-azins“, so erhält man bei der nachfolgenden Acetylierung wohl die gleiche prozentuale Ausbeute an Diacetyl-*o*-phenylendiamin, kann aber das Tetraacetat von IV nicht isolieren.

(Schmp. 181—182°). Die auf Grund der Gleichungen A und B auf S. 508 berechnete Ausbeute beträgt genau 5.00 g. Die Benzol-Lösung wurde je 3-mal mit verd. Schwefelsäure und mit Wasser ausgeschüttelt und nach Klärung mit Aktivkohle im Vak. eingedampft. Der sirupöse Rückstand krystallisierte beim Anreiben mit *n*-Propanol und wurde aus 20 ccm desselben umkrystallisiert: 1.75 g Tetraacetat von IV vom Schmp. 103 bis 104°,  $[\alpha]_D^{20}$ : —32.1° (Pyridin;  $c = 1.30$ ) = 17% d. Theorie.

Bei 80° im Vak. über  $P_2O_5$  verlor die Verbindung nicht an Gewicht. Auch durch weiteres Umkrystallisieren ließ sich der Schmelzpunkt nicht erhöhen. Trotzdem fielen die Acetyl-Bestimmungen nach Kuhn-Roth beträchtlich zu niedrig aus. Auch eine Nachbehandlung mit Acetanhydrid änderte das Analysenergebnis nicht wesentlich.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$  (418.2). Ber. 4  $CH_3 \cdot CO$  41.15. Gef.  $CH_3 \cdot CO$  39.67.

Bei andern Ansätzen wurden höhere Ausbeuten erzielt, in einem Falle 70% d. Theorie.

Zur Gewinnung der Muttersubstanz wurden 2.9 g Acetyl-Derivat von IV in 15 ccm methylalkohol. Ammoniak gelöst und 3 Tage bei 20° aufbewahrt. Nach Eindampfen im Vak. krystallisierte der Rückstand beim Behandeln mit Essigester. Nach Umkrystallisieren aus 20 Tln. Äthanol: 1.6 g Nadeln = 92% d. Theorie. Schmp. 138°,  $[\alpha]_D^{20}$ : —33.6° (Pyridin;  $c = 1.1$ ).

$C_{12}H_{14}O_4N_2$  (250.1). Ber. C 57.59, H 5.64, N 11.20. Gef. C 57.45, H 5.76, N 11.17.

Die Verbindung liefert bei der Acetylierung in Pyridin bei 20° das oben beschriebene Tetraacetat mit dem gleichen Schmp. 103—104° in derben, vielfächigen Krystallen. Durch 20-stdg. Kochen mit 3 Mol. Phenylhydrazinhydrochlorid und 4 Mol. Essigsäure erhält man das bekannte 1-Phenyl-3-*[d-threo-trioxypropyl]*-flavazol vom Schmp. 194°.

Aus den propylalkohol. Mutterlaugen des Tetraacetates von IV wurde durch Eindampfen im Vak. ein Sirup erhalten, der bei der Behandlung mit methylalkohol. Ammoniak nach Eindampfen im Vak. einen Sirup lieferte. Beim Auskochen mit Essigester ergab er nur noch geringe Mengen IV, während der schmierige, in Essigester unlösliche Anteil bei Behandlung mit Alkohol wenig Krystalle vom Schmp. 183° zurückließ, die sich als 2-*[d-arabo-Tetraoxybutyl]*-chinoxalin (Ia) erwiesen. Die Bildung dieser Verbindung ist vermutlich nur dadurch zu erklären, daß die als Ausgangsmaterial verwendete käufliche Galaktose noch merkliche Mengen Traubenzucker enthalten hatte.

2-*[d-threo-Trioxypopyl]*-chinoxalin (III): 1.5 g *d*-Xylose und 1.1 g *o*-Phenylendiamin wurden in 20 ccm siedendem Pyridin gelöst und unter Turbinieren mit 1 ccm Hydrazinhydrat und 0.6 g Eisessig versetzt. Nach weiterem 5-stdg. Erhitzen auf 100° kühlte man in Eis, goß von dem amorphen Wandbelag ab, dampfte im Vak. ein. Den Rückstand extrahierte man mit 40 ccm heißem *n*-Propanol. Die filtrierte Lösung trübte sich beim Abkühlen zunächst durch Abscheidung von Harztröpfchen, die durch nochmalige Filtration bei etwa 30° entfernt wurden. Bei 0° schieden sich dann 0.5 g noch stark verschmiertes III ab. Durch

mehrfachmaliges Umlösen aus 20 Tln. Äthanol wurden 0.3 g Blättchen vom Schmp. 158—159°,  $[\alpha]_D^{20}$ : —193° (Pyridin;  $c = 0.85$ ), erhalten.

$C_{11}H_{12}O_3N_2$  (220.1). Ber. 59.97, H 5.48, N 12.73. Gef. C 59.91, H 5.53, N 12.57.

2 - [4'-*O*-Methyl-*d*-arabo-tetraoxybutyl]-chinoxalin (Ib): Zu einer heißen Lösung von 4 g 6-*O*-Methyl-*d*-glucose<sup>9)</sup> (20 M.M.) und 2.2 g *o*-Phenylendiamin (20 M.M.) in 40 ccm Pyridin gab man unter Turbinieren 2 ccm Hydrazinhydrat (40 M.M.) und 1.2 ccm Eisessig (20 M.M.) und erhitzte 4.5 Stdn. auf 100°. Beim Eindampfen im Vak. hinterließ die hellbraune Flüssigkeit einen Krystallbrei, der mit 30 ccm Alkohol ausgekocht wurde (Aktiv-Kohle!). Nach Auskochen der Kohle mit weiteren 10 ccm Alkohol wurden insgesamt 1.7 g Nadeln vom Schmp. 165—166° = 62% d. Theorie, durch nochmaliges Umkrystallisieren aus 34 ccm Alkohol 1.45 g vom Schmp. 166—167°,  $[\alpha]_D^{18}$ : —192.1° (Pyridin;  $c = 1.767$ ), erhalten.

$C_{13}H_{16}O_4N_2$  (264.1). Ber. C 59.06, H 5.97, N 10.61,  $OCH_3$  11.75.  
Gef. C 59.11, H 6.07, N 10.26,  $OCH_3$  12.11.

1-Phenyl-3-[3'-*O*-methyl-*d*-erythro-trioxypropyl]-flavazol (Va): 0.9 g Ib wurden in 35 ccm Wasser mit 1.25 g Phenylhydrazin, 10 ccm *n*-Salzsäure und 0.8 ccm 50-proz. Essigsäure 6.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der gelbe Niederschlag wurde heiß abgesaugt, mit kaltem Äthanol gewaschen: 0.7 g vom Schmp. 157—159°. Durch Umkrystallisieren aus 20 Tln. Benzol oder 13 Tln. Methanol stieg der Schmp. auf 161.5—162°.  $[\alpha]_D^{18}$ : —32.35° (Pyridin;  $c = 1.6$ ).

$C_{19}H_{18}O_3N_4$  (350.2). Ber. C 65.10, H 5.37, N 16.00,  $OCH_3$  8.86.  
Gef. C 65.15, H 5.23, N 15.86,  $OCH_3$  9.21.

2-[4'-*O*-Phenyl-*d*-arabo-tetraoxybutyl]-chinoxalin (Ic): Die Reaktion wurde analog der Darstellung von Ib, aber mit 6-*O*-Phenyl-glucose<sup>10)</sup> ausgeführt. Ic krystallisierte bereits beim Einengen der Pyridinlösung aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 50-proz. Alkohol erhielten wir die Verbindung in langen biegsamen Nadeln vom Schmp. 162°,  $[\alpha]_D^{20}$ : —176.1° (Pyridin;  $c = 0.9$ ).

$C_{18}H_{18}O_4N_2$  (326.2). Ber. C 66.25, H 5.57, N 8.59. Gef. C 66.28, H 5.73, N 8.53.

1-Phenyl-3-[3'-*O*-phenyl-*d*-erythro-trioxypropyl]-flavazol (Vb): Aus 1.27 g 6-*O*-Phenyl-glucose wurden nach dem Verfahren B von Ohle und Liebig<sup>5)</sup> 100 mg der analysenreinen Verbindung in hellgelben Nadeln vom Schmp. 183—184° erhalten. Die Reinigung erfolgte durch wiederholtes Umlösen aus 40 Tln. *n*-Propanol.  $[\alpha]_D^{20}$ : —37.3° (Pyridin;  $c = 0.9$ ).

$C_{24}H_{20}O_3N_4$  (412.2). Ber. C 69.87, H 4.89, N 13.60. Gef. C 70.07, H 4.91, N 13.41.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Charakterisierung von Zuckern oder Zuckerderivaten als 1-Phenyl-flavazole.

10 M.M. des Zuckers und 5 M.M. *o*-Phenylendiamin werden in 20 ccm wasserfreiem Pyridin gegebenenfalls unter Kochen am Rück-

<sup>9)</sup> Vergl. Ohle u. Teßmar, B. 71, 1843 [1938].

<sup>10)</sup> Vergl. Ohle, Euler u. Voullième, B. 71, 2253 [1938].

flußkühler gelöst und dann bei 100° unter Turbinieren mit 15 M.M. Hydrazinhydrat und 10 M.M. Eisessig versetzt. Man setzt das Erhitzen 4 bis 5 Stdn. fort, kann aber mit dem Turbinieren schon nach 1/2 Stde. aufhören, sobald eine homogene Lösung entstanden ist (die Hydrazintröpfchen sind in der Pyridinlösung meist schwer zu erkennen!). Hat sich Azin abgeschieden, so gießt man die Pyridinlösung davon ab und kühlt sie. Krystallisiert dabei das Chinoxalin-Derivat nicht aus, destilliert man das Pyridin im Vak. — zuletzt bei 100° Badtemp. — ab. Hatte sich nur wenig oder gar kein Azin aus der Pyridinlösung abgeschieden, so ist es zweckmäßig, dieses jetzt durch Behandlung mit Alkoholen oder andern geeigneten Lösungsmitteln, in denen es unlöslich ist, abzutrennen<sup>11)</sup>. Das Filtrat davon dampft man wiederum im Vak. ein, löst den Rückstand in 100 ccm Wasser und kocht nach Zusatz von 30 M.M. Phenylhydrazinhydrochlorid und 40 M.M. Essigsäure über Nacht. Das Flavazol-Derivat wird durch Umkrystallisieren aus Alkoholen oder Pyridin bzw. Pyridin-Alkohol-Gemischen gereinigt und — falls es unter Zers. schmilzt — durch Kochen mit Acetanhydrid in das Acetyl-Derivat verwandelt. Aus Arabinose und Rhamnose lassen sich so Ausbeuten von 80—90% d. Theorie auf das Diamin erzielen.

### 93. Robert Schwarz und Gisela Bessel: Pyrogene Kohlenwasserstoffsynthesen im Abschreckrohr, V. Mitteil.\*): Über die Darstellung von Propinal aus Acetylen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Königsberg, Pr.]

(Eingegangen am 2. Mai 1944.)

Der stark ungesättigte Charakter des Acetylens bildet die Grundlage für eine Reihe von Additionsreaktionen, von denen einige, z. B. die Anlagerung von Wasser zu Acetaldehyd, die Dimerisation zu Vinylacetylen und die Trimerisation zu Benzol besonderes Interesse gefunden haben. Mit Kohlendioxyd reagiert Acetylen nicht. Auch die Anwesenheit von Katalysatoren vermag die Reaktionsträgheit des Kohlendioxyds nicht zu überwinden. Eine direkte Synthese der Propiolsäure nach  $C_2H_2 + CO_2 = HC:C.CO_2H$  ist daher, wie R. Schwarz und D. Pflugmacher<sup>1)</sup> gezeigt haben, nicht durchführbar. Eher möglich erscheint jedoch eine entsprechende Addition des reaktionsfreudigeren Kohlenmonoxyds, die nach  $C_2H_2 + CO = HC:C.CHO$  zu Propinal führen würde. Ein weiterer Weg zu diesem Aldehyd wäre durch eine Reaktion zwischen Acetylen und Formaldehyd nach  $C_2H_2 + HCHO = HC:C.CHO + H_2$  gegeben. Über Versuche, die in diesem Sinne angestellt wurden und zu einem Erfolg führten, soll im folgenden berichtet werden.

<sup>11)</sup> Die möglichst vollständige Abtrennung des Azins ist deswegen anzustreben, weil es bei dem nachfolgenden Kochen mit Phenylhydrazinhydrochlorid zum großen Teil in gleichfalls schwer lösliches Phenylsazon des Zuckers übergeht und dadurch häufig die Reinigung des Flavazolabkömmlings erschwert.

\*) IV. Mitteil.: B. 76, 957 [1943].