

212. Leonhard Birkofer und Arno Widmann*): Neue Phenazin-Derivate und ihre tuberkulostatische Wirkung

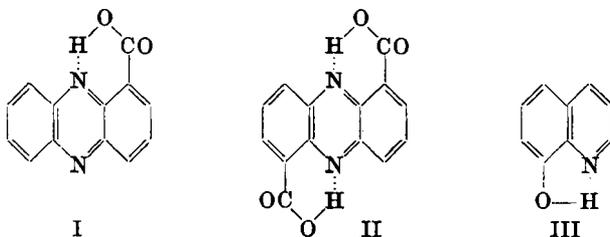
[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie, und dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 25. Juli 1953)

Es werden Synthesen von Phenazin- und Benzophenazin-Derivaten beschrieben und ihre Konstitution in Beziehung zur tuberkulostatischen Wirkung gesetzt. Zum Vergleich wurden auch einige Chinolin- und Pyrazin-Derivate herangezogen.

Das von *Bacillus chlororaphis*¹⁾ und *Bacillus pyocyaneus*²⁾ gebildete Phenazin-carbonsäure-(1)-amid wurde neben Phenazin-carbonsäure-(1) als wirksame Komponente der Pyocyanose erkannt³⁾. Bei der bakteriostatischen Prüfung gegen *Mycobacterium tuberculosis, typ. gallinaceus*⁴⁾ war die Phenazin-carbonsäure-(1) wirksamer als das Amid, während bei *Bacillus anthracis* die Verhältnisse umgekehrt lagen. 1-Oxy-phenazin und 1-Oxy-x-brom-phenazin zeigten einen um eine Zehnerpotenz geringeren tuberkulostatischen Effekt als die Carbonsäure⁴⁾.

In Verfolgung der Frage der tuberkulostatischen Wirkung von Phenazin-Derivaten war in erster Linie die Prüfung weiterer Phenazin-carbonsäuren von Interesse. Ausgehend von der Vorstellung, daß die Hemmwirkung bedingt sei durch die Stellung des Substituenten zum Phenazin-Ringstickstoff und die im Falle der Phenazin-carbonsäure-(1) (I) damit verbundene mögliche Bildung einer Protonenbrücke sollte zunächst die Phenazin-dicarbonsäure-(1.5) (II) dargestellt werden. Bei dieser Verbindung wäre das wirksame Prinzip verdoppelt. Eine gewisse Berechtigung dieser Hypothese wurde in der Tatsache gesehen, daß 8-Oxy-chinolin (III) ein gutes Bacteriostaticum ist.



Die gewünschte Phenazin-dicarbonsäure-(1.5) (II) wurde durch Zusammenschmelzen von Anthranilsäure, *o*-Nitro-benzoesäure und Kaliumhydroxyd (Reaktion A) gewonnen.

*) Auszug aus der Diplomarbeit und Doktordissertat. von A. Widmann, Technische Hochschule Stuttgart, 1951 u. 1953.

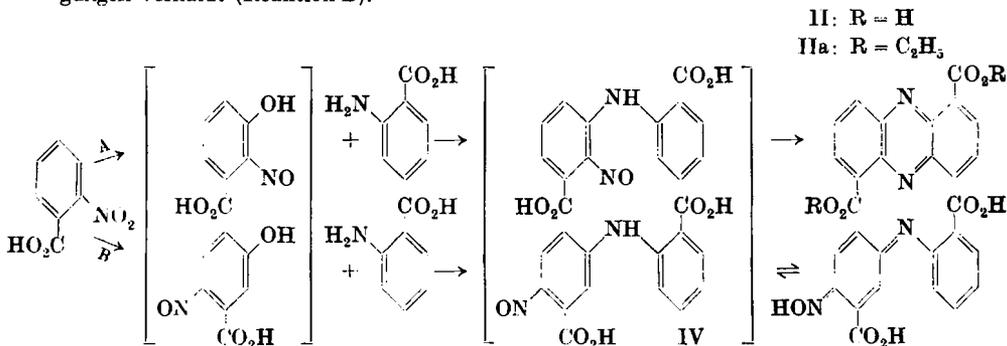
¹⁾ F. Kögl u. J. J. Postowsky, Liebigs Ann. Chem. **480**, 293 [1930].

²⁾ L. Birkofer, Chem. Ber. **80**, 212 [1947].

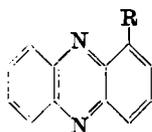
³⁾ L. Birkofer u. A. Birkofer, Klin. Wschr. **26**, 528 [1948].

⁴⁾ L. Birkofer u. A. Birkofer, Naturwissenschaften **36**, 92 [1949].

Im Gegensatz zur Darstellung von Phenazin-carbonsäure-(1), bei der sich die Reaktion zwischen Anthranilsäure, Nitrobenzol und Kaliumhydroxyd bei 125–150° abspielt^{1,2)}, setzen sich hier die Komponenten schon zwischen 70° und 90° um. Bei höherer Temperatur verläuft die Umsetzung unter Bildung violetter Dämpfe und eines schwarzvioletten Harzes. Nach A. Wohl⁵⁾ lagert sich bei der Phenazin-Synthese Nitrobenzol durch Kaliumhydroxyd in *o*-Nitroso-phenol um, das dann mit Anilin unter Phenazinbildung reagiert. Zu einem kleineren Teil tritt neben *o*-Nitroso-phenol speziell bei höherer Temperatur auch *p*-Nitroso-phenol auf, welches mit Anilin *p*-Nitroso-diphenylamin ergibt. Wir nehmen an, daß im Falle der *o*-Nitro-benzoesäure die Isomerisierung zu *o*-Nitroso-phenol-carbonsäure nur unterhalb von 100° stattfindet, während darüber hauptsächlich *p*-Nitroso-phenol-carbonsäure entsteht. Diese reagiert nun mit Anthranilsäure unter Bildung von 4'-Nitroso-diphenylamin-dicarbonensäure-(2.3') (IV), die unter den Reaktionsbedingungen verharzt (Reaktion B).



Da die Phenazin-dicarbonensäure-(1.5) (II) ebenso wie die von M. Schubert⁶⁾ beschriebene Phenazin-dicarbonensäure-(2.6), die wir zum Vergleich herstellten, keinen Schmelzpunkt aufweist und sich auch nicht umkristallisieren läßt, führten wir die 1.5-Dicarbonensäure in den Diäthylester IIa über, der in gelb-grünen Nadelchen vom Schmp. 143° erhalten wurde.



V: R = CO·NH·OH

X: R = CO·NH·NH₂

VI: R = NH₂

XI: R = CO·NH·NH·SO₂·C₆H₅

Da vor einigen Jahren gefunden wurde, daß Hydroxamsäuren auf das Wachstum einiger Bakterien, insbesondere auf Mycobakterien, hemmend wirken⁷⁾, schien uns die Prüfung einer Hydroxamsäure des Phenazins von Bedeutung. Wir stellten aus Phenazin-carbonsäure-(1)-methylester⁸⁾ und Hydroxylamin die in gelben Nadeln kristallisierende Phenazin-hydroxamsäure-(1) (V) her. Ein weiteres Phenazin-Derivat, das einen stickstoffhaltigen Substituenten trägt, ist das 1-Amino-phenazin (VI). Diese Verbindung ist

⁵⁾ Ber. dtsh. Chem. Ges. **36**, 4135 [1903].

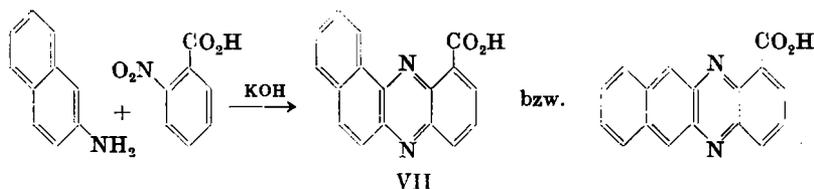
⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. **558**, 23 [1947].

⁷⁾ W. A. Lott u. E. Shaw, J. Amer. chem. Soc. **71**, 73 [1949]; G. T. Newbold u. F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1865; S. R. Safir u. J. H. Williams, J. org. Chemistry **17**, 1298 [1952].

⁸⁾ L. Birkofer u. A. Birkofer, Chem. Ber. **85**, 286 [1952].

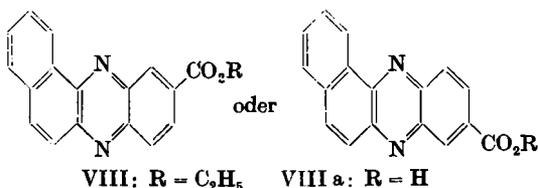
schon von mehreren Seiten⁹⁾ nach verschiedenen, allerdings verhältnismäßig komplizierten Methoden hergestellt worden. Wir gelangten in 70-proz. Ausbeute zum 1-Amino-phenazin durch Hofmannschen Abbau des Phenazin-carbonsäure-(1)-amids. Zur Erhöhung der an sich sehr geringen Löslichkeit verwandelten wir das Aminophenazin in das N-Glucosid, das wir in die Tetraacetyl-Verbindung vom Schmp. 181° überführten.

Um zu untersuchen, ob für das bakteriostatische Verhalten eine bestimmte Größe des heterocyclischen Kernes wichtig ist, wurden einige 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäuren dargestellt. Beim Verschmelzen von β -Naphthylamin mit *o*-Nitro-benzoesäure kann die angular 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(8) (VII) oder aber die lineare 2.3-Benzo-phenazin-carbonsäure-(8) entstehen.



Wir erhielten eine Verbindung vom Schmp. 256°, deren Decarboxylierung durch Erhitzen mit Bariumhydroxyd das 1.2-Benzo-phenazin mit dem Schmp. 141° ergab. Hiermit ist bewiesen, daß wir 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(8) (VII) in Händen hatten. Die ausschließliche Bildung der 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(8) spricht für die hohe Reaktivität der α -Position des Naphthalins. Ein ähnliches Verhalten wurde von R. Huisgen¹⁰⁾ bei der Bildung von 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(5) aus 2- β -Naphthylamino-3-nitro-benzoesäure beobachtet.

Durch Kondensation von 1.2-Naphthochinon mit 3.4-Diamino-benzoesäure-äthylester in Eisessig erhielten wir den 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7)-äthylester (VIII) (Schmp. 205°), der nach Verseifen in die freie Säure VIIIa vom Schmp. 366° übergeht.



Die hohe Schmelzpunkt-Differenz zwischen 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(8) und 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7) ist auffallend. Sie hängt offenbar mit der Stellung der Carboxygruppe zum Ringstickstoff zusammen. Ebenso schmilzt Phenazin-carbonsäure-(1) (Schmp. 239–240°) tiefer als Phenazin-carbonsäure-(2)¹¹⁾ (Schmp. 292°)

⁹⁾ F. Kehrman u. P. Prunier, *Helv. chim. Acta* **7**, 984 [1924]; A. Albert u. H. Duewell, *J. Soc. chem. Ind.* **66**, 11 [1947], zit. in *C. A.* 1947, 4498 c.

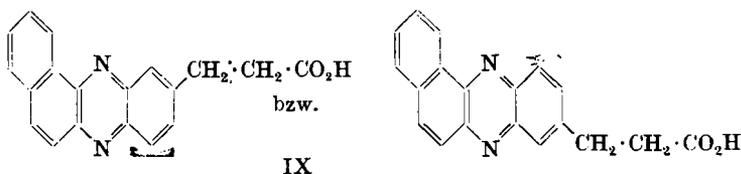
¹⁰⁾ Liebigs *Ann. Chem.* **566**, 162 [1950].

¹¹⁾ F. Kögl u. B. Tönnis, *Liebigs Ann. Chem.* **497**, 265 [1932]; G. R. Clämo u. H. McIlwain, *J. chem. Soc. [London]* **1935**, 738.

und Chinolin-carbonsäure-(8) (Schmp. 186—187.5°)¹² tiefer als Chinolin-carbonsäure-(7) (Schmp. 247°)¹²). Bei den genannten Verbindungen mit den tieferen Schmelzpunkten ist im Gegensatz zu den Säuren mit den höheren Schmelzpunkten die Ausbildung einer Protonenbrücke zum Ringstickstoff hin möglich.

Zur bakteriostatischen Untersuchung von Carbonsäuren, die sich von einem *p*-Diazin-Derivat mit kleinerem Molekularvolumen als die bisher genannten ableiten, stellten wir eine Chinoxalin-carbonsäure dar. Von den drei möglichen Säuren ist bisher nur die 2-Carbonsäure beschrieben worden¹³). Uns interessierte in erster Linie die Chinoxalin-carbonsäure-(6), da bei ihr ebenso wie bei den Phenazincarbonsäuren die Carboxygruppe am aromatischen Ring sitzt. Wir erhielten die Säure durch Kondensation von 3.4-Diamino-benzoesäure-äthylester mit Glyoxalhydrogensulfit und anschließende Verseifung des Esters.

Um zu prüfen, ob für den bakteriostatischen Effekt die Stellung der Carboxygruppe direkt am Ring wesentlich ist, synthetisierten wir aus 1.2-Naphthochinon und 3.4-Diamino-dihydrozimtsäure die 1.2-Benzo-phenazinpropionsäure-(6 oder 7) (IX), die in gelben weichen Nadeln vom Schmp. 212° kristallisiert.



Weiterhin stellten wir zum Vergleich im Bakterientest einige Hydrazide dar, und zwar das Phenazin-carbonsäure-(1)-hydrazid (X) (Schmp. 231°), das Phenazin-carbonsäure-(1)-benzolsulfo-hydrazid (XI) (Schmp. 233°), das 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7)-hydrazid, das Hydrazid der 2.3-Diphenyl-chinoxalin-carbonsäure-(6) (Schmp. 235°) und das in einem Patent¹⁴) bereits beschriebene Pyrazin-carbonsäure-(2)-hydrazid.

Die Ergebnisse der Bakterienteste sind in der Tafel auf S. 1299 zusammengestellt.

Die Prüfung der Phenazin-carbonsäure-(2)¹¹), die in derselben Konzentration wie die Phenazin-carbonsäure-(1) wirksam ist, zeigt, daß die Stellung der Carboxygruppe am Phenazinring für die tuberkulostatische Aktivität ohne Belang ist. Entgegen der Erwartung wies die Phenazin-dicarbonsäure-(1.5) keine Erhöhung, sondern eine Verminderung der Wirksamkeit auf; dieselbe Erscheinung tritt bei der 2.6-Dicarbonsäure zutage. Auf Grund dieser Beobachtungen ist es wenig wahrscheinlich, daß die Möglichkeit zur Bildung von Protonenbrücken für die Hemmwirkung verantwortlich zu machen ist.

Die Testergebnisse lassen erkennen, daß die tuberkulostatische Wirkung der geprüften Carbonsäuren mit zunehmender Größe des heterocyclischen

¹²) Zd. H. Skraup u. Ph. Brunner, Mh. Chem. 7, 152, 519 [1886].

¹³) K. Maurer u. B. Boettger, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1390 [1938].

¹⁴) Dtsch. Reichs-Pat. 632257 (O. Dalmer u. E. Walter), zit. in C. 1936 II, 1579.

Kernes (Pyrazin, Chinoxalin, Phenazin) ansteigt. Im Phenazinkern ist das Maximum der Wirksamkeit erreicht. Die Angliederung eines weiteren Benzolkernes steigert die Aktivität nicht mehr, wie die Hemmwerte der 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäuren zeigen. Von den geprüften Carbonsäure-hydraziden ist das Phenazincarbonsäure-(1)-hydrazid ebenfalls am aktivsten. Da die 1.2-Benzo-phenazin-propionsäure-(6 oder 7) dieselbe Wachstumshemmung aufweist wie die 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäuren, ist es offenbar belanglos, ob die Carboxygruppe direkt am Kern sitzt oder nicht.

Tafel. Bakterienteste

Die Werte der Tafel geben an, wieviel g/ccm der einzelnen Substanzen erforderlich waren, um das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis*, typ. *gallinaceus* (Stamm Stein) im flüssigen Dubos-Nährboden bei 37° während 28 Tagen völlig zu unterdrücken

Name der Substanz	Konzentration in g/ccm
Phenazin-carbonsäure-(1) (I)	1 × 10 ⁻⁴
Phenazin-carbonsäure-(2)	1 × 10 ⁻⁴
Phenazin-dicarbonensäure-(1.5) (II)	1 × 10 ^{-3*}
Phenazin-dicarbonensäure-(2.6)	1 × 10 ^{-3*}
Pyrazin-carbonsäure-(2)	2 × 10 ^{-4**}
Chinoxalin-carbonsäure-(6)	2 × 10 ^{-4**}
2.3-Diphenyl-chinoxalin-carbonsäure-(6)	2 × 10 ^{-4***}
1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(8) (VII)	1 × 10 ⁻⁴
1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7) (VIII a)	1 × 10 ⁻⁴
1.2-Benzo-phenazin-propionsäure-(6 oder 7) (IX)	1 × 10 ⁻⁴
Pyrazin-carbonsäure-(2)-hydrazid	1 × 10 ⁻⁴
2.3-Diphenyl-chinoxalin-carbonsäure-(6)-hydrazid	6 × 10 ^{-5*}
1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7)-hydrazid	3 × 10 ^{-5*}
Phenazin-carbonsäure-(1)-benzolsulfo-hydrazid (XI)	3 × 10 ^{-5*}
Phenazin-carbonsäure-(1)-hydrazid (X)	3 × 10 ⁻⁵
1-Amino-phenazin (VI)	6 × 10 ⁻⁵
Phenazin-hydroxamsäure-(1) (V)	3 × 10 ⁻⁵
Phenazin-aldehyd-(1)-thiosemicarbazon	3 × 10 ⁻⁵

*) Keine Hemmung, eine höhere Konzentration konnte wegen zu geringer Löslichkeit nicht angewandt werden.

***) Keine Hemmung; wurde nicht höher getestet.

***) Nach 14 Tagen keine Hemmung mehr.

Die Einführung eines stickstoffhaltigen Substituenten bewirkt stets eine mehr oder weniger große Steigerung des Effektes. Das 1-Amino-phenazin, die Phenazin-hydroxamsäure-(1), das Phenazin-carbonsäure-(1)-hydrazid und das bereits früher von uns dargestellte Phenazin-aldehyd-(1)-thiosemicarbazon⁸⁾ zeigen in dieser Reihe die höchste tuberkulostatische Aktivität.

Frau A. Birkofer danken wir für die bakteriostatische Prüfung der Substanzen.

Beschreibung der Versuche

Phenazin-dicarbonensäure-(1.5) (II): 13 g Anthranilsäure, 16 g *o*-Nitrobenzoesäure und 25 g feingepulvertes Kaliumhydroxyd wurden gut durchgemischt und in einem Rundkolben mit aufgesetztem Steigrohr in ein Ölbad von 50° gebracht. Die Temperatur wurde langsam gesteigert, bis die Masse zu schmelzen begann (etwa 85°). Nach dem Erkalten wurde sie mit Wasser herausgelöst und zu einem dickflüssigen Brei eingedampft. Beim Erkalten schied sich das Kaliumsalz der Dicarbonensäure aus, das

durch eine Glasfritte abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurde. Nach Auflösen in Wasser und Filtrieren wurde durch Ansäuern mit Essigsäure die Dicarbonsäure als gelbgrüner Niederschlag ausgefällt; Rohausb. 1.5 g, löslich in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe. Sehr wenig löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Bei etwa 300–320° begann die Säure zu verkohlen, ohne zu schmelzen.

Diäthylester von II (IIa)¹⁵: 1.5 g Säure wurden in 20 ccm 100-proz. Schwefelsäure gelöst und nach wenigen Minuten in 150 ccm kaltes absol. Äthanol gegossen. Die Hauptmenge des Alkohols wurde i. Vak. entfernt, etwa 50 ccm Wasser zugefügt und nochmals Alkohol abgedampft. Nach weiterem Verdünnen mit Wasser und vorsichtigem Neutralisieren mit Natriumhydroxyd (p_H etwa 8–9) wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der beim Vertreiben des Äthers zurückbleibende rote Rückstand aus Alkohol unter Tierkohlezusatz umkristallisiert. Grüngelbe Nadeln vom Schmp. 143°; Ausb. 1 g.

$C_{18}H_{18}O_4N_2$ (324.1) Ber. C 66.64 H 4.98 N 8.64 Gef. C 66.50 H 4.78 N 8.93

Phenazin-hydroxamsäure-(1) (V): In die Lösung von 0.8 g Natrium in 20 ccm Methanol wurden 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid eingetragen und vom abgetrennten Natriumchlorid abfiltriert. Zu dieser methanolischen Hydroxylaminlösung wurden 0.6 g Phenazin-carbonsäure-(1)-methylester⁸) gegeben, der sich nach wenigen Minuten Schütteln löste. Nach kurzer Zeit schied sich das braunrote Natriumsalz ab, das nach dem Abfiltrieren in Wasser gelöst wurde. Beim Versetzen mit verd. Salzsäure fiel die Phenazin-hydroxamsäure aus. Gelbe Nadeln aus Alkohol-Dioxan; Schmp. 207°.

$C_{13}H_9O_2N_3$ (239.2) Ber. C 65.26 H 3.79 N 17.57 Gef. C 64.90 H 3.70 N 17.62

1-Amino-phenazin (VI): In einer Lösung von 9 g Natriumhydroxyd in 240 ccm Wasser wurden 2.5 g Brom eingetragen und unter Rühren 3.5 g feingepulvertes Phenazin-carbonsäure-(1)-amid teilweise zugefügt. Dann wurde die Temperatur auf 70° gesteigert, 5 Min. gehalten und unter Rühren erkalten lassen. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde filtriert und das Aminophenazin mit Ammoniak ausgefällt. Aus Alkohol rote Nadeln vom Schmp. 176° (Lit. 172°⁹); Ausb. 2.2 g (74% d. Th.).

VI-N-d-Glucosid: 2 g wasserfreie Glucose und 0.5 g 1-Amino-phenazin wurden in 30 ccm absol. Methanol unter Zusatz von 20 mg Ammoniumchlorid¹⁶) als Katalysator 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Bereits nach 15 Min. schieden sich am Rande des Kolbens gelbbraune Kristalle aus. Nach Abdampfen des Methanols i. Vak. wurde der Rückstand zunächst mit Äther, dann Wasser extrahiert und anschließend aus Alkohol umkristallisiert. Zinnoberrote Nadeln vom Schmp. 195°; Ausb. 0.4 g (etwa 50% d. Th.).

Tetraacetyl-Verbindung: 0.4 g des Glucosids wurden nach dem Lösen in 10 ccm absol. Pyridin mit 5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich die zunächst tiefrote Lösung nach Gelbroth verfärbte. Nach dem Abkühlen wurde in Eiswasser gegossen und der Niederschlag aus Toluol-Petroläther (1:2) unter Tierkohlezusatz umkristallisiert. Ausb. 0.3 g; Orange Nadeln vom Schmp. 181°.

$C_{28}H_{27}O_9N_3$ (525.5) Ber. C 59.42 H 5.18 N 8.00 Gef. C 59.50 H 5.34 N 7.98

1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(8) (VII): 5 g o-Nitro-benzoesäure und 4.4 g β -Naphthylamin wurden mit 15 g gepulvertem Kaliumhydroxyd gut gemischt und in einem mit Steigrohr versehenen Kolben in ein Ölbad von 80° gebracht. Jeweils nach 20 Min. wurde die Temperatur um 5° erhöht. Es entstand allmählich ein schwarzviolett gefärbter Kuchen. Als die Temperatur 130° erreicht hatte, wurde etwa 3 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt in Wasser aufgenommen, filtriert, mehrmals ausgeäthert, die wäßrige Lösung auf dem Dampfbad weitgehend eingeengt, mit wenig Methanol versetzt und auf einer Glasfritte abgesaugt. Das Kaliumsalz der Säure wurde in Wasser gelöst, filtriert und die freie Säure durch Ansäuern mit Essigsäure ausgefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dioxan gelbe Nadeln vom Schmp. 256°.

$C_{17}H_{10}O_2N_2$ (274.3) Ber. C 74.44 H 3.68 N 10.21 Gef. C 74.52 H 3.98 N 10.27

¹⁵) Nach der Methode von M. S. Newman, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2431 [1941].

¹⁶) R. Kuhn u. R. Ströbele, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 773 [1937].

1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7)-äthylester(VIII): 2 g 1.2-Naphthochinon und 2.4 g 3.4-Diamino-benzoesäure-äthylester wurden in je 20 ccm Eisessig heiß gelöst und die beiden Lösungen vereinigt. Es entstand sofort ein dicker gelber Brei, der abgosaugt und mit Eisessig, Methanol und Wasser gewaschen wurde. Ausb. 3 g (etwa 80% d.Th.); gelbe Nadeln vom Schmp. 205° aus heißem Alkohol.

$C_{19}H_{14}O_2N_2$ (302.3) Ber. C 75.48 H 4.67 N 9.27 Gef. C 75.88 H 4.78 N 9.85

1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7) (VIIIa): Der Ester VIII wurde mit 30-proz. wäßrigem Kaliumhydroxyd bis zur völligen Lösung erhitzt, nach dem Abkühlen filtriert und mit Eisessig angesäuert. Die ausgefallene Säure wurde nach dem Waschen mit Methanol und Wasser aus Eisessig umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 366°.

$C_{17}H_{10}O_2N_2$ (274.3) Ber. C 74.44 H 3.68 N 10.21 Gef. C 74.55 H 4.01 N 9.94

1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7)-hydrazid: 0.5 g 1.2-Benzo-phenazin-carbonsäure-(6 oder 7)-äthylester wurden in einer Mischung von 15 ccm Dioxan und 5 ccm Äthanol mit 6 ccm 40-proz. Hydrazinhydrat 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das beim Abkühlen auskristallisierende Hydrazid wurde mit Alkohol und Wasser gewaschen und aus Dioxan-Methanol umkristallisiert. Gelbe, weiche Nadelchen, die sich bei 270° dunkel färbten und ab 320° allmählich verkohlten.

$C_{17}H_{12}ON_4$ (288.3) Ber. C 70.82 H 4.20 N 19.44 Gef. C 71.15 H 4.55 N 19.54

1.2-Benzo-phenazin-propionsäure-(6 oder 7) (IX): 0.52 g 1.2-Naphthochinon und 0.6 g 3.4-Diamino-dihydrozimtsäure wurden in je 10 ccm Eisessig heiß gelöst und die vereinigten Lösungen 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zufügen von Wasser bis zur auftretenden Trübung fiel beim Abkühlen die Säure aus. Gelbe, weiche Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 212°. Löslich in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe.

$C_{19}H_{14}O_2N_2$ (302.3) Ber. C 75.48 H 4.67 N 9.27 Gef. C 75.75 H 4.64 N 9.21

Chinoxalin-carbonsäure-(6)-äthylester: 1.5 g 3.4-Diamino-benzoesäure-äthylester und 2.5 g Glyoxal-natriumhydrogensulfit wurden in 15 ccm Wasser 60 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser auf das doppelte Vol. verdünnt, filtriert und die Lösung mit festem Kaliumcarbonat bis zur Sättigung versetzt. Nach kurzer Zeit trat ein gelblich-weißer flockiger Niederschlag auf, der nach dem Absaugen mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen wurde. Aus Alkohol-Wasser weiße Nadelchen vom Schmp. 66°; Ausb. 0.9 g (54% d.Th.).

$C_{11}H_{10}O_2N_2$ (202.2) Ber. C 65.33 H 4.98 N 13.86 Gef. C 65.66 H 4.35 N 13.13

Chinoxalin-carbonsäure-(6): Der Ester wurde mit 30-proz. wäßrigem Kaliumhydroxyd bis zur völligen Lösung gekocht und nach dem Abkühlen durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure die freie Säure ausgefällt. Aus Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 266°.

$C_9H_6O_2N_2$ (174.2) Ber. C 62.07 H 3.47 N 16.09 Gef. C 62.31 H 3.39 N 16.32

2.3-Diphenyl-chinoxalin-carbonsäure-(6)-hydrazid: 1 g des 2.3-Diphenyl-chinoxalin-carbonsäure-(6)-äthylesters¹⁷⁾ wurde in 30 ccm Äthanol mit 15 ccm 40-proz. Hydrazinhydrat 5 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten schied sich das Hydrazid aus. Aus Methanol weiße Nadelchen vom Schmp. 235°.

$C_{21}H_{16}ON_4$ (340.4) Ber. C 74.10 H 4.74 N 16.46 Gef. C 74.32 H 4.82 N 16.63

Phenazin-carbonsäure-(1)-hydrazid (X): 4.8 g Phenazin-carbonsäure-(1)-methylester⁸⁾ wurden in 70 ccm Methanol unter Erhitzen gelöst und 20 ccm 50-proz. Hydrazinhydrat zugefügt. Es fiel nach wenigen Sek. ein dicker Niederschlag aus. Nach 3 Min. langem Kochen wurde erkalten lassen, abgosaugt, mit wenig Methanol, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Aus 70-proz. Alkohol seidenglänzende, gelbe Nadeln vom Schmp. 231°.

$C_{13}H_{10}ON_4$ (238.1) Ber. C 65.52 H 4.23 N 23.53 Gef. C 65.18 H 4.08 N 23.03

¹⁷⁾ Dargest. nach A. Zehra, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 3627 [1890].

Phenazin-carbonsäure-(1)-benzolsulfo-hydrazid(XI): Zu einer Suspension von 5.5 g Phenazin-carbonsäure-hydrazid in 20 ccm Pyridin ließ man 6 ccm Benzol-sulfochlorid langsam eintropfen, wobei Erwärmung und Lösung eintrat. Nach 3 stdg. Kochen unter Rückfluß wurde das Pyridin i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Benzol-Pyridin (1:1) umkristallisiert. Ausb. 7.2 g (80% d.Th.); lanzettförmige, blaß-gelbe Nadeln vom Schmp. 233°.

$C_{19}H_{14}O_3N_4S$ (378.2) Ber. C 60.29 H 3.73 N 14.82 Gef. C 59.87 H 3.83 N 14.41

213. Kurt Alder, Joseph Haydn und Wilhelm Vogt: Über das Dimere des α -Phenyl-butadiens. Zur Kenntnis der Dien-Synthese mit unsymmetrischen Addenden*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rh.]

(Eingegangen am 27. Juli 1953)

Die Konstitution und Konfiguration eines *trans*-1-Phenyl-2-styryl- Δ^5 -cyclohexens für das Dimerisationsprodukt aus α -Phenyl-butadien wurde bewiesen. Die Dimerisation stellt eine „partielle 1.4-Addition“ vor. Die *ortho*-Stellung der Substituenten Phenyl und Styryl im Dimeren folgt den allgemeinen Regeln, die für Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden gelten.

Das Dimere des *trans*- α -Phenyl-butadiens (I) ist, seit es von C. Liebermann¹⁾ und C. N. Riiber²⁾ und von C. v. d. Heide³⁾ zum ersten Male aus seinem Monomeren erhalten wurde, wiederholt untersucht worden.

Es ist hier nicht der Ort, im einzelnen die Formeln wiederzugeben, die im Laufe dieser Entwicklung für den Kohlenwasserstoff vorgeschlagen worden sind. Sie entbehren der experimentellen Begründung und entstammen einer Zeit, in der kaum Analogien bekannt waren. Daher mag es genügen, nur auf zwei frühere Interpretationen hinzuweisen, die für das Folgende von Interesse sind.

S. W. Lebedew⁴⁾ hat durch die Darstellung einer Tetrahydro-Verbindung auf die Anwesenheit von zwei Doppelbindungen im Molekül des Dimeren geschlossen. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat erhielt er — neben Benzaldehyd und Benzoesäure — eine unbekannte Tricarbonsäure $C_{13}H_{14}O_6$, die er als „ α -Phenyl- γ -carboxy-adipinsäure“ $HO_2C \cdot HC(C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CH(CO_2H) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ ansprach. Diese Beobachtungen waren es, auf die Lebedew seinen Vorschlag für die Struktur des dimeren α -Phenyl-butadiens als eines 1-Phenyl-3-styryl- Δ^5 -cyclohexens (X) begründete. Es wird unten gezeigt werden, daß er — abgesehen von der Lage der Substituenten Phenyl und Styryl zueinander — damit das Richtige getroffen hatte.

Wesentlich jüngeren Datums ist eine zweite Interpretation, die E. Bergmann⁵⁾ für die Dimerisation des α -Phenyl-butadiens gegeben hat. Danach wird der Vorgang einge-

*) Zur Kenntnis der Dien-Synthese, XXXVI. Mittel.; Dissertat. J. Haydn, Köln 1951; XXXV. Mittel.: Liebigs Ann. Chem. 571, 157 [1951].

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 2696 [1902].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 2272 [1904].

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 2101 [1904].

⁴⁾ J. russ. physik.-chem. Ges. 45, 1249 [1913]; J. W. Lebedew u. A. A. Iwanow, ebenda 48, 997 [1916]; vergl. C. 1914, 1407, 1923 I, 1539.

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1935, 1359.