

391. Kurt Maurer und Bruno Schiedt:
Die Synthese neuer Heterocyklen aus o-Diaminen und Zuckern.

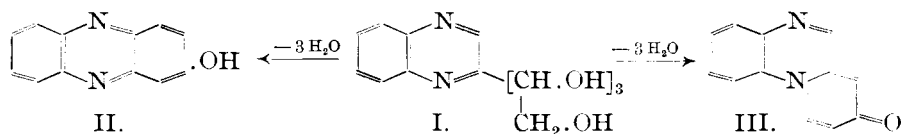
[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Jena.]

(Eingegangen am 2. November 1934.)

Peter Griess und Harrow¹⁾ haben vor 47 Jahren gezeigt, daß aromatische o-Diamine mit Zuckern der Hexosen-Reihe unter Bildung von Chinoxalin-Derivaten reagieren, wobei der Zucker in die Oxydationsstufe des Osos erhoben und der Sauerstoff-Ring geöffnet wird. Trotz der leichten Bildung dieser Verbindungen, die ihre Entstehung auch in der Natur möglich erscheinen läßt, ist der Zucker recht fest verankert und läßt sich nicht, wie aus Glucosiden oder Estern, leicht zurückgewinnen. Dagegen ist eine Spaltung der Zucker-Kette möglich, wie die Untersuchung von R. Kuhn und Bär²⁾ zeigt, die das Tetraoxybutyl-chinoxalin durch Bestrahlen mit aktivem Licht in Chinoxalin überführten. Einen anderen Abbau der Seitenkette des 2-Tetraoxybutyl-3-oxy-chinoxalins hat H. Ohle³⁾ beschrieben.

Außer abbauenden Reaktionen sind aber von den genannten Chinoxalin-Derivaten aus auch Synthesen denkbar. Sie sollen unter Erhaltung der Kohlenstoffkette des Zuckers zu Verbindungen führen, die von dem ursprünglichen Zucker nur noch die C-Kette erkennen lassen. Gerade die C₆-Kette spielt nicht nur in einfacheren Naturstoffen eine wichtige Rolle, sondern läßt sich auch in ganz komplizierten Gebilden herausfinden, wie die Betrachtungen Emdes⁴⁾ über die Genese von Alkaloiden dartun.

Praktisch betrachtet, erlaubt gerade die feste Verankerung des Zuckers an das Diamin chemische Eingriffe, die den freien oder locker gebundenen Zucker bereits zerstören würden. Wir untersuchten zunächst, wie sich das Tetraoxybutyl-chinoxalin gegen wasser-entziehende Mittel verhält. Entweder entsteht aus der Seitenkette ein stark ungesättigter Rest, oder die Reaktion führt zu einem Ringschluß, für den formal zwei Möglichkeiten naheliegend sind: 1) Unter Verlust von 3 Mol. Wasser wird das Phenazin-System gebildet (I → II), womit eine natürliche Bildungsweise dieser Verbindungsklasse gegeben wäre. Der Weg wäre folgender: Fructose + Ammoniak bilden Fructose-pyrazin, und dieses geht unter doppeltem Ringschluß in ein Phenazin-Derivat über. 2) Der Ringschluß erfolgt nach dem zum Tetraoxy-butyl-Rest benachbarten Stickstoffatom unter Bildung eines neuen Ringsystems (I → III), in dem ein Stickstoffatom zwei Ringen gemeinsam ist, eine Anordnung, die von den Alkaloiden des Berberin-Typs und anderen her bekannt ist:



Behandelt man 2-Tetraoxybutyl-chinoxalin mit starker Schwefelsäure, mit konz. HCl oder mit HCl in absol. Alkohol, so erhält man unter den

¹⁾ B. **20**, 2205 [1887].

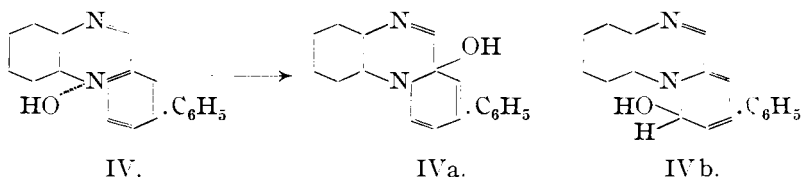
²⁾ B. **67**, 898 [1934].

³⁾ B. **67**, 155 [1934].

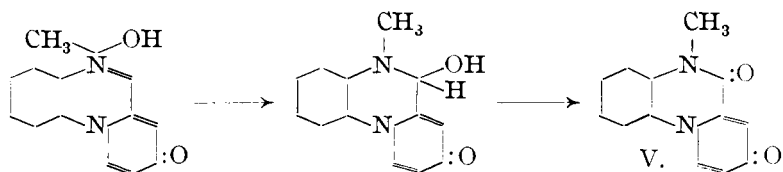
⁴⁾ Naturwiss. **17**, 699 [1929].

verschiedensten Reaktions-Bedingungen ein gut krystallisiertes Rohprodukt, das sich leicht in 2 Komponenten zerlegen läßt. Nach der Analyse entsteht das Hauptprodukt nach der Gleichung: $C_{12}H_{14}O_4N_2 - 3 H_2O = C_{12}H_8ON_2$, das Nebenprodukt nach der Gleichung: $C_{12}H_{14}O_4N_2 - 2 H_2O - 2 H = C_{12}H_8O_2N_2$. Dieses Resultat zeigt also, daß die Zahl der Kohlenstoffatome erhalten geblieben ist. Der Vergleich der neuen Verbindungen mit den aus der Literatur bekannten Oxy-phenazinen zeigt ferner, daß diese nicht als Reaktionsprodukte in Frage kommen. In dem stark sauren Reaktions-Milieu scheint die Reaktion vielmehr nach dem Schema $I \rightarrow III$ zu verlaufen, wie aus der Untersuchung der Verbindung $C_{12}H_8ON_2$ hervorgeht, über die im folgenden berichtet wird.

Die Substanz $C_{12}H_8ON_2$ krystallisiert ausgezeichnet, schmilzt bei 104^0 , ist bei gewöhnlichem Druck unzersetzt destillierbar, sublimiert im Vakuum und färbt sich beim Stehen an der Luft langsam gelb. Sie ist optisch inaktiv und reduziert Fehlingsche Lösung nicht, entfärbt aber Permanganat-Lösung rasch. Mit konz. Säuren bildet sie tiefrote Lösungen, aus der konz.-salzsauren Lösung läßt sich ein grüngelbes Chlorhydrat abscheiden, das bei 184^0 schmilzt. Die Verbindung enthält keine acylierbare Hydroxylgruppe, denn sie reagiert weder mit Essigsäure-anhydrid, noch mit Benzoylchlorid. Sie setzt sich aber auch nicht mit den gebräuchlichen Carbonyl-Reagenzien um. Deshalb wurde auf Grund der Genese und der angeführten Eigenschaften die Formel III aufgestellt. Das einzige Sauerstoffatom im Molekül gehört einem γ -Pyridon-Ring an, wodurch die Reaktions-Trägheit gegen die Keton-Reagenzien erklärt ist. Dieser Sauerstoff läßt sich aber durch Grignards Reagens erfassen; mit Phenyl-magnesiumbromid entsteht in glatter Reaktion eine Substanz mit dem Schmp. 149^0 , der die Formel IV zuerteilt wird. Da das Produkt in Wasser unlöslich ist und diesem keine alkalische Reaktion verleiht, liegt sicherlich die Pseudobase IVa vor. Von dieser läßt sich ein Acetylderivat darstellen. Anzeichen für weitere Umlagerungen, etwa unter Wanderung eines Wasserstoffatoms vom Sauerstoff zum Stickstoff und Ausbildung einer Carbonylgruppe, konnten nicht beobachtet werden. Möglich wäre ferner eine zweite Pseudoform unter Bildung einer sekundären Alkoholgruppe (IVb). Diese müßte leicht zu einem α -Pyridon-Derivat zu oxydieren sein, was aber nicht gelang.



Mit Jodmethyl liefert die Verbindung III ein sehr schön krystallisiertes rotes Jodmethylat, das bei 213^0 unt. Zers. schmilzt. Versetzt man es mit Natronlauge, so fällt zuerst ein Niederschlag, der sich in überschüssigem Alkali leicht löst. Gibt man nun Ferricyankalium zu, so scheidet sich sofort ein Oxydationsprodukt (V) ab, das in langen, gelben Nadeln krystallisiert und bei 181^0 schmilzt. Das folgende Reaktions-Schema gleicht der Bildung von α -Chinolon aus Chinolin-Jodmethylat:



Wäre das Jodmethylat an dem anderen, zur Verfügung stehenden N-Atom angelagert worden, so wäre die Oxydation ganz anders verlaufen. Die Verbindung V setzt sich wieder mit Phenyl-magnesiumbromid um, wobei zwei Reaktionsprodukte erhalten wurden, die näher untersucht werden.

Wenn die angeführten Reaktionen schon weitgehend die in Formel III angenommene Konstitution der neuen Verbindung belegen, so werden Oxydations-, Reduktions- und Substitutions-Produkte, von denen bereits eine Anzahl krystallisiert erhalten wurde, einen weiteren Einblick in das Molekül gestatten. Es ist ferner geglückt, das neue Ringsystem auf anderem Wege aufzubauen.

Die beschriebene Synthese ist, wie festgestellt wurde, nicht nur auf das Tetraoxybutyl-chinoxalin beschränkt, sondern auch auf analoge Verbindungen anwendbar. So liefert das von Ohle beschriebene 2-Tetraoxybutyl-3-oxy-chinoxalin bei Behandlung mit wasser-entziehenden Mitteln eine schön krystallisierte Substanz vom Schmp. 255°. Auch in alkalischem Medium ist, wie Vorversuche lehrten, eine Reaktion möglich, die zu neuen Reaktionsprodukten führt.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

2-Tetraoxybutyl-chinoxalin.

Zur Kondensation von *o*-Phenylendiamin kann sowohl Glucose¹⁾ und Fructose³⁾, als auch Rohrzucker verwendet werden. Letzterer ist vorzuziehen, da er neben einer Ausbeute-Steigerung — auf *o*-Phenylendiamin bezogen — auch ein reineres Produkt liefert. 200 g Rohrzucker werden mit 60 g frisch destilliertem *o*-Phenylendiamin in 800 ccm Wasser und 60 ccm Eisessig gelöst und die Lösung 2 Stdn. im gelinden Sieden gehalten. Über Nacht krystallisiert aus der dunklen Lösung das Kondensationsprodukt in Nadeln aus. Ausbeute 25–30 g. Aus heißem Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert, werden farblose Nadeln erhalten. Schmp. 188°.

Ringschluß mit konz. H₂SO₄: 15 g des Chinoxalin-Derivates werden mit 50 ccm konz. H₂SO₄ oder mit 90 ccm 80-proz. Schwefelsäure unter öfterem Umschütteln 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wird auf 500 g Eis gegossen, von einem schwarzen, flockigen Niederschlag abgesaugt und das Filtrat am besten im Extraktions-Apparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die roten Extrakte von 2 Ansätzen schüttelt man nun solange mit verd. Natronlauge durch, bis diese farblos bleibt. Die ersten, dunkelrot gefärbten Auszüge geben beim Neutralisieren mit Essigsäure einen gelbbraunen Niederschlag, der nach dem Trocknen im Hochvakuum sublimiert wird (bei 0.6 mm war die Sublimations-Temperatur 140°). Man erhält so 0.8–1 g der Verbindung in rotgelben Krystallen; aus Ligroin umkrystallisiert, ebenso gefärbte, dünne,

glänzende Nadeln vom Schmp. 159° (Substanz I). Gut löslich in allen organischen Lösungsmitteln, sehr wenig löslich in kaltem Wasser, löslich in Säuren und Alkalien.

Die ursprüngliche, nunmehr rotgelbe Äther-Lösung wird nach dem Trocknen und Schütteln mit Tierkohle eingedampft und der Rückstand aus verd. Alkohol umgelöst. Hellgelbe Krystalle vom Schmp. 103° . Ausbeute: 5.5–6 g. Zur Analyse wurde im Vakuum sublimiert (120° bei 1 mm) und die erhaltenen, fast farblosen Krystalle nochmals aus Alkohol umgelöst. Schmp. 104° (Substanz II). Leicht löslich in Benzol, Äther, Aceton, Chloroform und heißem Alkohol; schwer löslich in heißem Wasser.

4.632 mg Subst. II: 12.450 mg CO_2 , 1.760 mg H_2O . — 4.568 mg Subst.: 0.575 ccm N (20° , 750 mm). — 4.078 mg Subst.: 0.515 ccm N (23° , 750 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ON}_2$ (196). Ber. C 73.47, H 4.11, N 14.29.

Gef. „ 73.30, „ 4.25, „ 14.47, 14.42.

Chlorhydrat: 1 g wird in 10 ccm konz. Salzsäure heiß gelöst; beim Erkalten krystallisieren aus der tief gelbten Lösung 0.8 g des Chlorhydrates in grüngelben Nadeln vom Schmp. 184° . Es ist leicht löslich in Alkohol, mit Wasser tritt Hydrolyse ein.

0.3055 g Subst.: 0.1894 g AgCl.

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$ (232.5). Ber. Cl 15.25. Gef. Cl 15.34.

Umsetzung mit Phenyl-magnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 4 g Brom-benzol, 0.6 g Mg und 20 ccm Äther werden 3 g Substanz II, in 80 ccm Äther gelöst, zugegeben, wobei sofort ein roter Niederschlag entsteht. Man hält den Kolben-Inhalt noch 20 Min. im Sieden, versetzt nach dem Erkalten mit genügenden Mengen gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und äthert erschöpfend aus. Die gelbe Lösung wird mit Tierkohle geschüttelt und der Äther abgedampft; es bleibt ein Öl zurück, das beim Reiben durchkrystallisiert. Man verrührt den Brei mit etwas Ligroin und saugt ab. Ausbeute: 3.5–3.7 g intensiv gelbe Krystalle. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in wenig heißem Benzol gelöst; beim Stehen über Nacht erstarrt die Hauptmenge der Verbindung in schönen, gelben Krystallen, der Rest scheidet sich auf Zusatz von Petroläther ab. Die Substanz schmilzt bei 149° ; sie ist leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln, außer Petroläther; mit Säuren färbt sie sich rot.

3.420 mg Subst.: 0.310 ccm N (22° , 747 mm). — 3.955 mg Subst.: 0.358 ccm N (22° , 747 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ (274). Ber. N 10.22. Gef. N 10.31, 10.29.

Chlorhydrat: Wird die Substanz mit wenig konz. Salzsäure erhitzt und das Ungelöste abfiltriert, so scheidet sich beim Erkalten ein Chlorhydrat in fast schwarzen, glänzenden Krystallen aus. Sie lösen sich in Alkohol mit tieferer Farbe, sintern bei 122° und schmelzen bei 130° .

Pikrat: Beim Vermischen einer benzolischen Lösung der Substanz mit benzolischer Pikrinsäure tritt eine dunkelrote Farbe auf, und nach kurzem Stehen krystallisiert das Pikrat in schönen, dunkel-carminroten Krystallen quantitativ aus. Schmp. 139° unt. Zers.

3.012 mg Subst.: 6.358 mg CO_2 , 0.970 mg H_2O . — 4.17 mg Subst.: 0.518 ccm N (22° , 740 mm) — 4.19 mg Subst.: 0.510 ccm N (21° , 745 mm).

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}_5$ (503). Ber. C 57.26, H 3.33, N 13.92.

Gef. „ 57.58, „ 3.60, „ 14.00, 13.85.

Jodmethylat: Wird die Substanz in wenig Benzol mit Jodmethyl erhitzt, so erhält man einen dunkel-rotviolettten Körper, der nicht in gut krystallisierte Form zu bringen war. Schmp. etwa 96° unt. Zers.

Acetylverb.: 1 g des Grignadierungsproduktes wird mit 10 ccm Pyridin-Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen und dann in Wasser gegossen; das ausfallende Öl erstarrt nach kurzer Zeit. Aus verd. Alkohol werden farblose, rhombische Krystalle erhalten. Schmp. 176°. Mit verd. Säuren, in welchen das Acetat kaum löslich ist, tritt keine Verfärbung auf, wohl aber beim Erhitzen.

4.390 mg Sbst.: 0.353 ccm N (22°, 750 mm). — 4.203 mg Sbst.: 0.335 ccm N (21°, 751 mm).

$C_{20}H_{16}O_2N_2$ (316). Ber. N 8.92. Gef. N 9.19, 9.16.

Umsetzung mit Benzyl-magnesiumchlorid.

Zu einer Grignard-Lösung aus 3 g Benzylchlorid, 0.6 g Magnesium und 10 ccm Äther werden 3 g Substanz II, in Äther gelöst zugegeben, und wie oben aufgearbeitet. Das nach Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl wird nach kurzem Stehen fest. Aus Benzol + Petroläther werden gelbe Krystalle erhalten, die denen der Phenylverbindung in Aussehen und Eigenschaften entsprechen. Schmp. 132°. Ausbeute 3.5 g.

3.836 mg Sbst.: 0.320 ccm N (21°, 751 mm).

$C_{19}H_{16}ON_2$ (288). Ber. N 9.72. Gef. N 9.60.

Pikrat: Das auf analoge Weise in benzolischer Lösung hergestellte Pikrat krystallisiert in glänzenden, carminroten Blättchen vom Schmp. 128° unt. Zers.

3.672 mg Sbst.: 0.430 ccm N (23°, 736 mm).

$C_{25}H_{19}O_8N_5$ (517). Ber. N 13.54. Gef. N 13.68.

Acetylverb.: Die Substanz wird in der üblichen Weise mit Pyridin-Acetanhydrid stehen gelassen und dann in Wasser gegossen. Das ausfallende Öl erstarrt erst nach längerem Stehen, schneller beim Verreiben mit Alkohol. Aus verd. Alkohol werden farblose Krystalle erhalten. Schmp. 139°.

3.960 mg Sbst.: 0.302 ccm N (22°, 747 mm).

$C_{21}H_{18}O_2N_2$ (330). Ber. N 8.49. Gef. N 8.67.

Darstellung des Jodmethylats und dessen Oxydation.

2 g der Substanz II werden mit 4 ccm Methyljodid im Einschmelzrohr 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der krystallisierte Rohrinhalt mit Benzol herausgespült und abgesaugt. Durch Umlösen aus Wasser erhält man das Jodmethylat in langen, glänzenden, rotbraunen Nadeln. Schmp. 213° unt. Zers.

0.1012 g Sbst.: 0.0708 g AgJ.

$C_{13}H_{11}ON_2J$ (338). Ber. J 37.55. Gef. J 37.82.

Perchlorat: Aus einer wäßrigen Lösung des Jodmethylats fällt Perchlorsäure ein Perchlorat in gelbbraunen Blättchen, die goldigen Oberflächenglanz zeigen. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser ist der Schmp. 208° unt. Zers.

Das auf gleiche Weise zu erhaltende Pikrat krystallisiert in ockergelben, dünnen Nadeln und schmilzt bei 200°.

Zur Darstellung des Oxydationsproduktes werden 2 g Jodmethylat in 300 ccm Wasser heiß gelöst; die Lösung wird etwas abgekühlt und in 200 ccm einer alkalischen 3-proz. Ferricyankalium-Lösung langsam eingegossen, wobei sich sofort ein gelber, voluminöser Niederschlag bildet. Aus verd. Alkohol erhält man die Verbindung in langen, dünnen, hellgelben Nadeln, die seidig glänzen. Schmp. 181°. Ausbeute: 1 g.

4.010, 3.865 mg Sbst.: 10.129, 9.795 mg CO_2 , 1.666, 1.659 mg H_2O . — 4.100 mg Sbst.: 0.437 ccm N (21°, 751 mm).

$C_{13}H_{10}O_2N_2$ (226). Ber. C 69.02, H 4.46, N 12.3.

Gef. „ 69.32, 69.12, „ 4.65, 4.80, „ 12.23.

Umsetzung mit Phenyl-magnesiumbromid: Zur Grignard-Lösung aus 4 g Brom-benzol, 0.6 g Magnesium und 20 ccm Äther werden 2 g der eben beschriebenen Substanz, in Benzol gelöst, zugegeben. Die Mischung färbt sich dunkel und trübt sich beim Erhitzen; sie wird $\frac{1}{2}$ Stde. im Sieden gehalten, dann mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Benzol erschöpfend extrahiert. Die dunkelrote Benzol-Lösung wird mit Tierkohle etwas aufgehellt und dann eingedampft. Der zurückbleibende Sirup krystallisiert beim Reiben teilweise; er wird mit Äther verrieben, worin sich der krystallisierte Anteil nicht löst und leicht abgetrennt werden kann. Er ist in heißem Alkohol schwer löslich und krystallisiert daraus in hellgelben, verfilzten Nadelchen. Schmp. 264°.

Die ätherische Mutterlauge wird eingedampft, mit Benzol aufgenommen und mit benzolischer Pikrinsäure versetzt. Es beginnt sofort die Krystallisation eines ziegelroten Pikrates, das nach einigen Stunden abgesaugt werden kann. In heißem Alkohol gelöst, krystallisiert es beim Erkalten in rotbraunen, glänzenden Täfelchen. Schmp. 170° unt. Zers.

392. Giovanni Devoto: Über die Bedeutung der Messung von Dielektrizitätskonstanten in wäßriger Lösung.

[Aus d. Istituto di Chimica Industriale d. Kgl. Universität Mailand.]

(Eingegangen am 19. Oktober 1934.)

Wegen meiner Abwesenheit von Europa fand ich erst jetzt im September-Heft der Berichte eine Mitteilung von W. Kuhn und H. Martin¹⁾ über die Möglichkeit, Messungen der Dielektrizitätskonstante in wäßrigen Lösungen zur Bestimmung der molekularen Struktur von Amino-säuren zu verwenden.

Die genannten Autoren entscheiden die Frage in negativem Sinne; aber, um zu einem objektiven Urteil zu gelangen, scheint es mir nötig, eine Reihe von experimentellen Tatsachen zu erläutern, die von Kuhn und Martin nicht erwähnt worden sind.

Sie glauben vor allem nicht, daß ein hoher Wert für $d\epsilon/dc$ auch auf ein erhöhtes elektrisches Moment hindeutet. Als Beweis führen sie eine Bestimmung des Dipolmoments des Hexaglycyl-glycins ($d\epsilon/dc$ in Wasser = + 234) nach der klassischen Formel von Debye an, die für nicht-polare Lösungsmittel anwendbar ist. Das Resultat der Berechnung ist $\mu = 3.4 D$ ($= 3.4 \times 10^{-18}$). Wenn es sich auch nur um eine Überschlags-Rechnung handelt — sagen Kuhn und Martin —, so unterscheidet sich ein solcher Wert doch zu sehr von dem von etwa 180 D, der sich von einer geraden, gestreckten polaren Form ableiten würde. Ebert würde einfach den durch Moleküle mit kleinen elektrischen Momenten verursachten hohen Wert für $d\epsilon/dc$ mit der hohen Dielektrizitätskonstante des Wassers erklären.

Hierauf ließe sich erwidern, daß Wyman²⁾ aus experimentellen Ergebnissen eine ganz andere Formel abgeleitet hat, durch die elektrische Momente erhalten werden, die auf das genaueste der Größenordnung entsprechen, die aus linearen, gestreckten Formen zu erwarten ist.

¹⁾ B. 67, 1526 [1934].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 56, 536 [1934].