

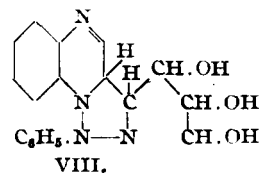
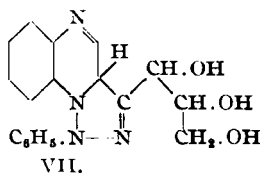
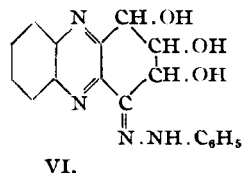
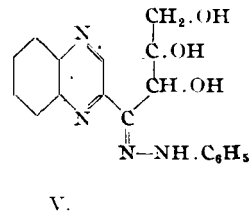
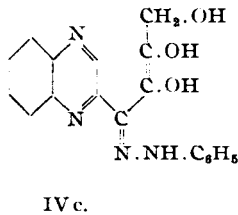
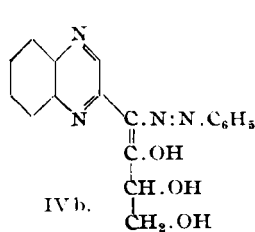
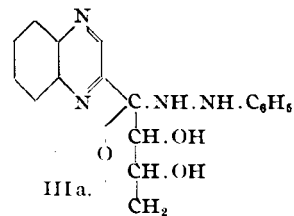
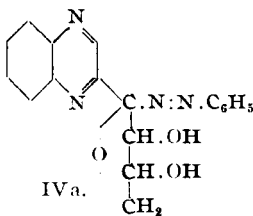
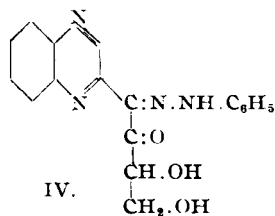
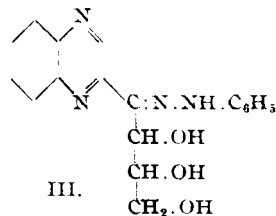
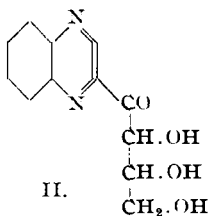
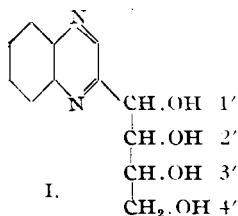
41. Heinz Ohle und Gabriel A. Melkonian: Flavazol, ein neuer Heterocyclus aus Zuckern, I. Mitteil.: 1-Phenyl-3-(*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol. Die Konstitution der Seitenkette.

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

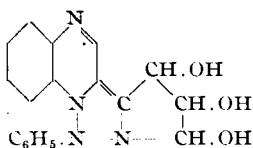
(Eingegangen am 19. Dezember 1940.)

Wie Ohle und Hielscher¹⁾ kürzlich berichteten, wird 3-(*d*-arabo-Tetraoxy-butyl)-chinoxalin (I) von Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung in eine Verbindung $C_{18}H_{16}O_3N_4$ (A) umgewandelt, wobei gleichzeitig 2 Mol. Phenylhydrazin reduktiv gespalten werden. Der Vorgang läßt sich mithin folgendermaßen formulieren: $C_{12}H_{14}O_4N_2 + 3 C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2 = C_{18}H_{16}O_3N_4 + 2 NH_3 + 2 C_6H_5 \cdot NH_2 + H_2O$.

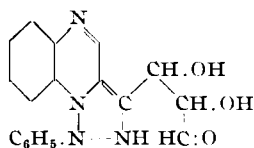
Die nächstliegende Annahme war, daß I zu dem Keton II dehydriert wird, das dann ein Hydrazone III bildet und durch eine 2. Dehydrierung in die Verbindung A übergeht. Für den Verlauf dieser letzten Etappe erschienen mehrere Möglichkeiten denkbar, die durch das Verhalten des 2-Oxy-3-(*d*-arabo-tetraoxy-butyl)-chinoxalins nahegelegt wurden.



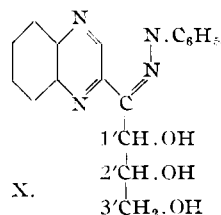
¹⁾ B. 74, 13 [1941].



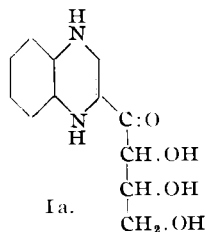
IX.



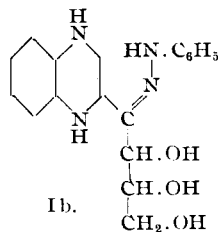
IX a.



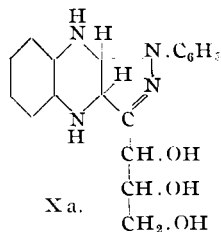
X.



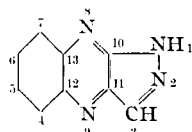
Ia.



Ib.



X a.



XI.

1. Die tautomere Hydrazo-lactol-Form von III (III a) könnte zu dem Azo-lactol IV a dehydriert worden sein. Dieses enthält zwar nur 2 freie Hydroxyl-Gruppen, doch wäre es denkbar, daß der Lactolring sehr leicht zu öffnen ist und sich so ein Triacetat oder Benzoat bilden könnte, welches sich entweder von der tautomeren Enolform IV b oder von dem Keto-hydrazon IV ableitet.

2. IV könnte in eine 2. Enol-Form IV c übergehen, die einen Ringschluß zu V erfährt. Diese Möglichkeit ist allerdings von vornherein auszuschließen, weil IV c keine *asymm.* C-Atome mehr enthält, bei dem Ringschluß zu V aber wieder 2 *asymm.* C-Atome neugebildet werden müßten. V sollte daher als optisch inaktives Gemisch von 2 Racem-Formen, aber nicht als optisch aktive Substanz anfallen. Lediglich wenn man die unwahrscheinliche Annahme macht, daß die 2. Dehydrierung direkt an der Carbinol-Gruppe 3' von III stattfindet, könnte man diese Formel zur Diskussion stellen.

3. Dann aber muß man auch die Möglichkeit im Auge behalten, daß die 2. Dehydrierung an der primären Carbinol-Gruppe erfolgen könnte, worauf Ringschluß zu VI eintritt. Dabei bleiben die beiden *asymm.* C-Atome von III unangetastet, aber es müßte ein 3. *asymm.* C-Atom entstanden sein. Man sollte dann die Bildung von 2 Stereoisomeren erwarten. Doch ist es keineswegs so ungewöhnlich, daß die Bildung eines der beiden sehr stark begünstigt ist.

4. Unter Wanderung des H-Atoms der Hydrazon-Gruppe von III an das C-Atom 3 des Chinoxalinringes könnte zunächst ein Triazolin-System VII entstanden sein, das sich in das tautomere Triazolidin-System VIII umlagert und schließlich zum Triazolin-System IX dehydriert wird. Auch hierbei müßte ein neues *asymm.* C-Atom entstehen. Da IX aber tautomer mit der Aldehyd-Form IX a ist, wäre hier die Bildung nur eines Stereoisomeren, nämlich des stabilsten, am leichtesten verständlich.

5. Schließlich könnte ein Pyrazolring durch Herausnahme je eines H-Atoms aus dem Chinoxalinring in 2-Stellung und aus der Hydrazon-Gruppe von III zustande kommen, was zu X führen würde. Auch für eine solche Bildung eines Pyrazolringes ist uns kein Analogiefall bekannt. Verständlicher wird eine solche Synthese, wenn man annimmt, daß I in einer tautomeren Form Ia reagiert, die sich also vom Dihydrochinoxalin ableitet, und deren Hydrazon Ib nunmehr den Ring zu einem Tetrahydrochinoxalin-System Xa schließt, das erst in letzter Phase zu X dehydriert wird. Der Übergang $Ib \rightarrow Xa$ wäre vergleichbar mit der Addition eines Amins an ein polares konjugiertes System $-\overset{+}{C}=\bar{C}-\overset{+}{C}=\bar{N}-$, ähnlich der 1. Phase der Skraup'schen Chinolin-Synthese. Ganz indiskutabel erscheint dagegen zunächst der Gedanke, daß ein normalerweise recht beständiges Tetrahydrochinoxalin-System von einem so milden Dehydrierungsmittel wie Phenylhydrazin zu X oxydiert werden sollte. Man muß allerdings dabei bedenken, daß dieses System nicht abgeschlossen, sondern mit einem partiell hydrierten Pyrazol-Komplex kondensiert ist, und von diesem die Instabilität des Tetrahydro-Produktes induziert werden könnte. Schließlich sei auf die — wenn auch entfernte — Analogie des Vorganges $I \rightarrow Ia$ mit der Amadori-Umlagerung hingewiesen, deren theoretische Deutung kürzlich von Weygand²⁾ gegeben worden ist.

Endlich kämen noch Formeln in Frage, die sich von I durch primäre Dehydrierung an der Carbinol-Gruppe 2' entwickeln lassen. In ihnen können aber nur 2 OH-Gruppen an benachbarten C-Atomen stehen.

Im Interesse einer möglichst kurzen Darstellung unserer Untersuchung und der eindeutigen Bezeichnung der neuen Verbindungen, deren Herstellung die Durchführung des Konstitutions-Beweises erforderte, sei das Ergebnis vorweggenommen: Die Verbindung A hat die Konstitution X, und ihr Bildungs-Mechanismus entspricht den unter 5. entwickelten Vorstellungen.

Für das der Verbindung A zugrunde liegende kondensierte Ringsystem, das den schleppenden Namen Pyrazolo-3'.4':2.3-chinoxalin³⁾ erhalten hat, schlagen wir die Bezeichnung Flavazol vor, die auf die gelbe Farbe der in Stellung 1 aromatisch substituierten Derivate hinweist. Wie der eine von uns nachträglich festgestellt hat, ist sie jedoch der Stamm-Substanz XI nicht eigentümlich. Aus Formel XI ist zugleich die Wahl der von uns gebrauchten Bezifferung der einzelnen Ringglieder ersichtlich. X bezeichnen wir demgemäß als 1-Phenyl-3-(d-erythro-1'.2'.3'-trioxy-propyl)-flavazol.

Bisher ist nur ein einziges Derivat dieser Verbindungs-Gruppe bekannt: das 1.3-Diphenyl-flavazol, das Sachs und Becherescu⁴⁾ durch Kondensation von 1.3-Diphenyl-4.5-dioxy-pyrazolin mit o-Phenylendiamin erhalten haben. Sachs und Barschall⁵⁾ haben außerdem noch ein Kondensationsprodukt aus 1-Phenyl-3-methyl-4.5-dioxy-pyrazolin und o-Phenylendiamin hergestellt. Wie wir in der II. Mitteilung dieser Reihe beweisen werden, handelt es sich jedoch nicht um 1-Phenyl-3-methyl-flavazol, sondern um ein Vorkondensations-Produkt.

Wir bringen in dieser Mitteilung zunächst den Beweis für den Bau der Seitenkette. Schon dadurch werden die oben diskutierten Formeln IV, V, VI und IX ausgeschlossen.

²⁾ B. **73**, 1259 [1940].

³⁾ Beilstein, IV. Aufl., Bd. 26, S. 380 [1937].

⁴⁾ B. **36**, 1135, 1136 [1903].

⁵⁾ B. **35**, 1437 [1902].

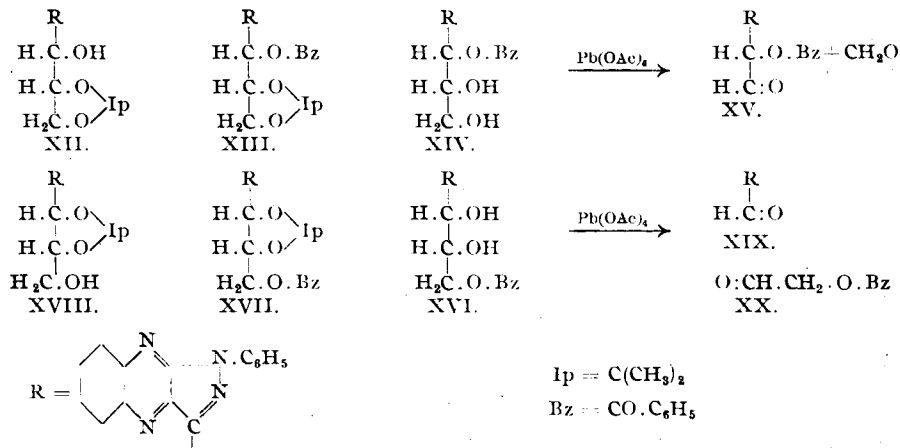
X gibt leicht eine Monotrityl-Verbindung, die zwar nur geringe Neigung zur Krystallisation zeigt, sich aber in ein gut definiertes Diacetyl-Derivat überführen läßt. Dieser Befund weist auf das Vorhandensein einer primären Carbinol-Gruppe hin. Damit steht bestens in Einklang, daß X bei der Umsetzung mit Aceton und konz. H_2SO_4 leicht und in guter Ausbeute als Hauptprodukt eine Monoaceton-Verbindung XII liefert, die nicht mehr mit Tritylchlorid reagiert. Die Isopropyliden-Gruppe muß also auch diejenige OH-Gruppe von X verschlossen haben, an der X trityliert wird. Der Acetonrest wird durch milde Hydrolyse mit verd. Essigsäure leicht wieder abgespalten. Dabei wird X zurückgewonnen, ein Beweis dafür, daß durch die Einwirkung der H_2SO_4 bei der Acetonierung das Skelett von X nicht verändert worden ist. Neben XII entsteht bei der Acetonierung von X in ganz untergeordneter Menge eine isomere Monoaceton-Verbindung, die sich aber nicht direkt als solche abtrennen läßt. Wir kommen darauf weiter unten zurück. XII gibt ein gut krystallisiertes Monobenzoat XIII, das bei der alkalischen Verseifung XII regeneriert. Bei der Hydrolyse mit verd. Essigsäure liefert XIII das 1'-Benzoyl-Derivat XIV.

Die Benzoylierung von X mit 3 Mol. Benzoylchlorid führt zu einem gut krystallisierten Tribenzoat. Auch die partielle Benzoylierung von X läßt sich durchführen. Bei Anwendung von nur 1 Mol. Benzoylchlorid erhält man neben wenig Dibenzoat und noch weniger Tribenzoat als Hauptprodukt ein Monobenzoat, das von XIV deutlich verschieden ist. In Anbetracht der Erfahrung, daß primäre Carbinol-Gruppen leichter verestert werden als sekundäre, wäre diesem Isomeren die Konstitution des 3'-Benzoats (XVI) zuzuschreiben. Durch Acetonierung erhält man daraus die 1'.2'-Aceton-3'-benzoyl-Verbindung XVII, die wiederum verschieden ist von XIII, aber identisch ist mit derjenigen Aceton-benzoyl-Verbindung, die man bei der Benzoylierung der rohen Aceton-Verbindung XII als Nebenprodukt isolieren kann. XVII leitet sich also von dem isomeren Aceton-Derivat XVIII ab, das bei der Acetonierung von X als Nebenprodukt entsteht, wie oben erwähnt. XVIII läßt sich aus XVII leicht durch Verseifung nach Zemplén gewinnen. Es hat die gleiche Krystall-Form wie XII und ganz ähnliche Löslichkeitsverhältnisse, aber einen viel höheren Schmelzpunkt, so daß es von XII durch fraktionierte Krystallisation nicht rein abgetrennt werden konnte.

Tafel 1. Konstanten der Derivate des 1-Phenyl-3-(*d-erythro*-trioxypropyl)-flavazols X.

Formel	Bezeichnung	Schmp.	$[\alpha]_D$	Lösungs- mittel
	Triacetyl-X	123—124°	+64.4	Chloroform
	Tribenzoyl-X	155.5°	+81.5	Pyridin
	1'.2'-Diacetyl-3'-trityl-X	163.5°	—74.2	Chloroform
XIII	1'-Benzoyl-2'.3'-aceton-X	163.5°	+65.7	„
XVII	1'.2'-Aceton-3'-benzoyl-X	132—133°	—35.4	„
XIV	1'.2'-Aceton-3'-benzoyl-X	161°	+22.3	„
XIV	1'-Benzoyl-X	183—184°	+11.5	„
XVI	3'-Benzoyl-X	185—186°	—50	„
XII	2'.3'-Aceton-X	147°	—40	Pyridin
XVIII	1'.2'-Aceton-X	200—201°	+1.3	Chloroform

Die Konstanten der hier aufgeführten Derivate von X sind zur besseren Übersicht in Tafel 1 zusammengestellt.



Das Vorkommen der Trityl-Verbindung, der beiden isomeren Monobenzoate, Aceton-Derivate und Benzoylaceton-Derivate sowie die Bildungsbedingungen dieser Stoffe steht zwar mit X besser im Einklang als mit den andern diskutierten Formeln, reicht aber noch nicht aus, um für A die Konstitution X endgültig zu beweisen. Dieses Ziel wurde nun durch Spaltung der beiden isomeren Benzoate nach Criegee mit Bleitetraacetat erreicht. Das 1'-Benzoat (XIV) zerfiel dabei entsprechend unsern Erwartungen in [1-Phenyl-flavazolyl-(3)]-O-benzoyl-glykolaldehyd (XV) und Formaldehyd. Das Auftreten des Formaldehyds ist nur vereinbar mit den Formeln IV, V und X. Der aus IV abgeleitete Aldehyd enthält kein *asymm.* Kohlenstoff-Atom mehr. Das Reaktionsprodukt besitzt aber eine starke Rechtsdrehung. Daher kommt auch Formel IV für A nicht mehr in Betracht. Ferner ist V sehr unwahrscheinlich geworden, denn der Acetonrest müßte mit einer Valenz die tertiäre Carbinol-Gruppe verschlossen haben. Aceton-Verbindungen dieses Typus sind aber — offenbar wegen der geringen Reaktionsfähigkeit tertiärer Carbinolgruppen — bisher nicht bekannt.

Das 3'-Benzoat XVI liefert bei der Criegee-Spaltung den verhältnismäßig beständigen 1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd (XIX) und den bisher noch unbekannten, sehr empfindlichen Benzoyl-glykolaldehyd (XX). Dieser war direkt nicht zu isolieren, auch nicht als Phenylhydrazon. Wir stellten ihn daher zunächst aus Dibenzoyl-erythrit her und fanden, daß er ein einigermaßen gut isolierbares 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone liefert⁶⁾. Nunmehr gelang es — wenn auch schwer —, die 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone von XIX und XX zu trennen. Damit ist auch Formel V definitiv als unrichtig erwiesen. Denn wenn das eine Monobenzoat von V Formaldehyd liefert, so muß das andere Monobenzoat die Benzoylgruppe entweder als tertiären Carbinolester enthalten und dürfte dann von Bleitetraacetat überhaupt nicht angegriffen werden, oder als primären Carbinolester, der aber nicht 2 Spaltstücke liefern kann.

⁶⁾ Vergl. die folgende Mitteilung.

Selbst bei vorsichtigster Wertung aller dieser Ergebnisse folgt daraus, daß in der Verbindung A alle 3 Hydroxylgruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen müssen, ferner, daß eine davon in einer primärer Carbinol-Gruppe enthalten sein muß und mithin diese 3 Kohlenstoffatome nur in Form einer Seitenkette vorliegen können, wie sie Formel X vorsieht. Damit blieb auch für das Ringsystem keine andere Wahl, zumal das „Phenylhydrazon“ von XIX gänzlich verschieden war von dem Chinoxalyl-(2)-glykolaldehyd-phenylosazon von Maurer und Boettger⁷⁾. Zweifel an diesem Bau des Ringsystems ergaben sich erst aus dem Verhalten der Aldehyde XV und XIX gegen Hydrazine und primäre Amine, worüber wir später berichten werden. Sie sind jedoch beseitigt worden durch die Umwandlung von XIX in 1-Phenyl-flavazol und dessen Synthese aus 1-Phenyl-4.5-dioxopyrazolin, die wir in der II. Mitteilung behandeln werden.

Alle hier angeführten Derivate des 1-Phenyl-flavazols sind von intensiv gelber Farbe wie die Osazone, wenn sie in der Seitenkette freie OH-Gruppen enthalten, dagegen grünstichig hellgelb, wenn der Sauerstoff der Seitenkette in äther- oder esterartiger Bindung oder als CO-Gruppe vorliegt. Diese Derivate zeigen auch in Lösung eine mehr oder weniger kräftige grüne Fluorescenz, die aber durch freie OH-Gruppen aufgehoben wird. Ferner lösen sich alle Derivate des 1-Phenyl-flavazols in konz. H_2SO_4 mit mehr oder weniger intensiver roter bis rotbrauner Farbe, wodurch sie sich von den Phenylhydrazonen der Chinoxalin-Derivate mit 2- bzw. 3-ständiger CO-Gruppe, z. B. dem Chinoxalin-3-aldehyd-phenylhydrazon leicht unterscheiden lassen, die, wie früher mitgeteilt, grüne bis blaugüne Farbtöne geben.

Das ausgezeichnete Krystallisationsvermögen dieser Stoffe und ihre sehr geringe Löslichkeit in Wasser gestattet ihre Isolierung auch aus recht verdünnten und stark verunreinigten Flüssigkeiten. Sie erscheinen daher sehr geeignet, um aus den bei der Holzhydrolyse anfallenden Restlaugen den Zucker in einer nutzbaren Form abzuscheiden. Da die Flavazol-Reaktion nicht auf die Zucker Glucose, Mannose und Fructose einerseits, auf *o*-Phenylendiamin und Phenylhydrazin andererseits beschränkt ist, eröffnet sich hier ein neues, großes Arbeitsfeld, bei dessen Beackerung wahrscheinlich auch praktisch verwertbare Flavazol-Abkömmlinge geerntet werden können. Die — wenn auch entfernte — Ähnlichkeit mit dem Lactoflavin regt dazu an, nach biologisch aktiven Vertretern dieser Gruppe zu suchen. Für die Farbstoff-Chemie dürften besonders die Aldehyde vom Typ XV und XIX interessant werden.

Beschreibung der Versuche.

1-Phenyl-3-(*d-erythro*-trioxy-propyl)-flavazol (X).

Für die Darstellung dieser Verbindung ist es vorteilhaft, die Essigsäuremenge gegenüber den Angaben von Ohle und Hielscher zu verdoppeln statt zu kochen, im Wasserbad zu erhitzen, um das lästige Stoßen zu vermeiden und die Erhitzungsdauer auf 40 Stdn. zu erhöhen. An Stelle des H_2 -Stromes kann man selbstverständlich auch einen CO_2 -Strom verwenden. Wir haben so Ausbeuten bis zu 97% an Rohprodukt vom Schmp. 212—213° erhalten. Aus den wäßrigen Mutterlaugen scheidet sich nach längerem Stehenlassen der größte Teil des überschüssigen Phenylhydrazins als Acetylphenylhydrazin ab.

⁷⁾ B. 71, 1383 [1938].

1-Phenyl-3-(3'-trityl-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol.

0.96 g X und 0.85 g Tritylchlorid wurden in 10 ccm absol. Pyridin gelöst und über Nacht bei etwa 20° aufbewahrt. Beim Eintropfen in Eiswasser fiel ein Harz aus, das sich nur z. Tl. in Äther löste. 0.4 g Ausgangsmaterial blieben ungelöst. Beim Eindampfen des mit CaCl_2 getrockneten Äthers blieb das Trityl-Derivat als gelber Sirup zurück, der sich nicht zur Krystallisation bringen ließ. Er wurde daher in bekannter Weise mit 10 ccm Pyridin und 2 ccm Acetanhydrid in das Diacetyl-Derivat übergeführt. Dieses krystallisiert aus Äthanol in hellgelben Nadeln vom Schmp. 163.5°. $[\alpha]_D^{19}$: + 65.7 (Chlf., $c = 1.294$).

5.251 mg Sbst.: 14.290 mg CO_2 , 2.400 mg H_2O . — 2.721 mg Sbst.: 0.204 ccm N (23°, 750 mm).

$\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_4$ (662.3). Ber. C 74.30, H 5.17, N 8.46. Gef. C 74.76, H 5.15, N 8.59.

Durch Verseifung des Diacetats wurde die freie Trityl-Verbindung durch langsames Eindunsten der Lösung in Chloroform nach Zusatz von Benzin in undeutlichen Krystallen vom Schmp. 108—110° gewonnen.

1-Phenyl-3-(2'.3'-aceton-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol (XII).

Man schüttelte eine Suspension von 2 g X in 40 ccm trockenem Aceton nach Zusatz von 2 ccm konz. H_2SO_4 bis das gelbe Pulver restlos gelöst war und goß die rote Lösung nach 4-stdg. Stehenlassen bei 20° in dünnem Strahl unter Turbinieren in 20 ccm eiskalte 4-*n*. NaOH. Der Niederschlag war nach 1-stdg. Stehenlassen in Eis durchkrystallisiert. Aus Methanol schied sich die Verbindung bei raschem Kühlen in Nadeln, bei langsamem Abkühlen in Stäbchen ab, die aber erst nach 5-maligem Umkrystallisieren aus Methanol ihren höchsten Schmp. 147° erreichten. $[\alpha]_D^{18}$: + 1.3° (Chlf.; $c = 2.38$).

4.511 mg Sbst.: 11.100 mg CO_2 , 2.210 mg H_2O . — 2.842 mg Sbst.: 0.372 ccm N (24.5, 755 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_4$ (378.2). Ber. C 66.99, H 5.36, N 14.90. Gef. C 67.12, H 5.48, N 14.93.

Aus den Mutterlaugen ließen sich Fraktionen mit höherer positiver Drehung isolieren, die das Isomere XVIII enthielten.

1-Phenyl-3-(1'-benzoyl-2',3'-aceton-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol (XIII).

0.5 g XII und 0.25 g Benzoylchlorid in 5 ccm Pyridin lieferten in 20 Stdn. bei 20° und Eingießen in Eiswasser ein bald krystallisierendes Harz, das am besten zum erstenmal aus Benzin umkrystallisiert wird. Ausb. 0.3 g. Schmp. 128—130°. Durch weiteres Umkrystallisieren aus Isopropanol erhielt man sie in kurzen Prismen vom Schmp. 132—133° und $[\alpha]_D^{20}$: —35.4° (Chlf.; $c = 2.202$).

4.726 mg Sbst.: 12.125 mg CO_2 , 2.090 mg H_2O . — 2.198 mg Sbst.: 0.225 ccm N (25.5°, 770 mm).

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4$ (480.2). Ber. C 69.97, H 5.04, N 11.67. Gef. C 70.00, H 4.95, N 11.87.

Aus den Benzin-Mutterlaugen von XIII krystallisierten lange dünne Nadeln, die durch Umkrystallisieren aus Isopropanol gereinigt wurden, bis der Schmp. auf 161° gestiegen war. Man erhielt so das isomere

1-Phenyl-3-(1'.2'-aceton-3'-benzoyl-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol (XVIII).

$[\alpha]_D^{25} + 22.3^0$ (Chlf.; $c = 0.806$).

5.043 mg Sbst.: 12.945 mg CO₂, 2.280 mg H₂O. — 2.383 mg Sbst.: 0.267 ccm N (26°, 752 mm).

C₂₈H₂₄O₄N₄ (480.2). Ber. C 69.97, H 5.04, N 11.67. Gef. C 70.04, H 5.06, N 11.68.

1-Phenyl-3-(1'-benzoyl-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol (XIV).

2 g XIII wurden in 20 ccm heißem Eisessig gelöst. Zu dieser in gelindem Sieden gehaltenen Flüssigkeit tropfte man unter Turbinieren im Laufe 1/2 Stde. 20 ccm Wasser. Jeder Tropfen erzeugte zunächst eine milchige Abscheidung des Ausgangsmaterials, die sich aber sogleich wieder auflöste. Nach einiger Zeit fiel aus der Lösung ein krystallisierter Niederschlag aus, der sich rasch vermehrte. Nach 2-stdg. Erhitzen saugte man ab. Die gelben Krystalle schmolzen bei 183—184°. Durch Umkrystallisieren aus Benzol, Essigester oder Isopropylalkohol fiel der Schmp. der nunmehr in feinen Nadeln vorliegenden Substanz auf 175—177° und wurde unscharf, trotzdem sich durch Trocknen in der Pistole kein Krystall-Lösungsmittel nachweisen ließ. Die rekrystallisierte Schmelze verflüssigte sich wieder bei 182°. Eine Mischung der Präparate vom Schmp. 184° und 177° schmolz bei 182. Die Drehung der bei 183—184° schmelzenden Form betrug $[\alpha]_D^{25} + 11.48^0$ (Chlf.; $c = 1.220$), die der tiefer schmelzenden etwa $+3^0$. Vielleicht war beim Umkrystallisieren in geringem Umfang eine Acylwanderung eingetreten. Bei der Acetonierung geben beide Modifikationen die gleiche Aceton-Verbindung XIII.

4.143 mg Sbst., Schmp. 183: 10.320 mg CO₂, 1.750 mg H₂O. — 2.355 mg Sbst., Schmp. 183: 0.261 ccm N (23°, 767 mm). — 4.524 mg Sbst., Schmp. 176°: 11.370 mg CO₂, 1.940 mg H₂O. — 3.008 mg Sbst., Schmp. 176°: 0.335 ccm N (22°, 746 mm).

C₂₅H₂₀O₄N₄ (440.2). Ber. C 68.18, H 4.58, N 12.73.

Für Sbst. Schmp. 183° Gef. „ 67.96. „ 4.73. „ 12.89.

Für Sbst. Schmp. 176°. Gef. „ 68.58. „ 4.80. „ 12.82.

1-Phenyl-3-(tribenzoyl-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol.

Eine Lösung von 0.5 g X in 5 ccm Pyridin und 1 g Benzoylchlorid blieb über Nacht bei 20° stehen und wurde anschließend noch 1 Stde. auf 100° erwärmt. Beim Eingießen in Eiswasser schied sich das Tribenzoat sofort krystallinisch ab. Es löste sich gut in Alkohol, Essigester, Isopropylalkohol und ließ sich am besten aus Eisessig zu derben Doppelkeilen umkrystallisieren, die bei 155—155.5° schmolzen. $[\alpha]_D^{15} - 74.2^0$ (Chlf.; $c = 1.204$).

2.571 mg Sbst.: 0.195 ccm N (20°, 759 mm).

C₃₉H₂₈O₆N₄ (648.2). Ber. N 8.64. Gef. N 8.64.

1-Phenyl-3-(3'-benzoyl-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol (XVI).

Eine Lösung von 1.5 g X in 20 ccm Pyridin wurde unter Eiskühlung mit 0.64 g Benzoylchlorid versetzt und dann 15 Stdn. bei 20° belassen. Beim Eingießen in Eiswasser schied sich das Produkt ölig ab, erstarrte aber allmählich krystallinisch. Rohprodukt 1.7 g. Dieses wurde durch Umkrystallisieren aus Äthanol in 3 Fraktionen zerlegt. Zuerst schied sich unreines 3'-Benzoat ab, dessen Schmp. (180—183°) durch Umlösen aus Isopropanol auf 185—186° gebracht werden konnte. Es gab mit dem 1'-Benzoat vom

Schmp. 183—184°, das in Alkohol noch schwerer löslich ist als das 3'-Isomere, eine Schmelzpunkts-Erniedrigung von etwa 20°. Ausbeute an reinem 3'-Benzoat 0.2 g hellgelbe Nadeln. $[\alpha]_D^{20}$: -40° (Pyridin; $c = 1.149$). In Chloroform ist die Verbindung verhältnismäßig schwer löslich. Eine Lösung von 125 mg in 10 ccm Chloroform trübt sich bald, so daß die Drehung nicht sicher bestimmt werden kann. $[\alpha]_D^{20}$: etwa -50° .

4.713 mg Sbst.: 11.765 mg CO₂, 2.016 mg H₂O — 2.164 mg Sbst.: 0.229 ccm N (23°, 766 mm).

C₂₅H₂₀O₄N₄ (440.2). Ber. C 68.18, H 4.58, N 12.72. Gef. C 68.08, H 4.77, N 12.29.

Aus den Mutterlaugen der 1. Fraktion schieden sich Krystallgemische ab, die bei 120—130° schmolzen. Aus diesen konnte durch wiederholtes Umlösen aus Alkohol eine in Nadeln vom Schmp. 159° krystallisierende Verbindung isoliert werden, deren Analyse auf ein Dibenzoat von X stimmte. Die Stellung der Benzoyl-Gruppen ist ungewiß. Die eine wird höchstwahrscheinlich am C-Atom 3' stehen.

2.555 mg Sbst.: 0.231 ccm N (21.5°, 759 mm).

C₃₂H₂₄O₆N₄ (544.2). Ber. N 10.30. Gef. N 10.23.

Aus der 3. Fraktion wurde eine ähnlich schmelzende Substanz isoliert, die aber im Gegensatz zu dem Mono- und Dibenzoat eine starke grüne Fluoreszenz aufwies, mit dem Dibenzoat eine starke Schmelzpunkts-Erniedrigung zeigte, aber nicht mit dem oben beschriebenen Tribenzoat.

1-Phenyl-3-(1',2'-aceton-3'-benzoyl-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol (XVII).

0.1 g XVI wurde in 20 ccm trockenem Aceton suspendiert. Auf Zusatz von 5 Tropfen konz. H₂SO₄ löste sich XVI beim Schütteln bald auf. Nach 4 Stdn. ließen wir die dunkelrote Lösung in 100 ccm Eiswasser, das eine ausreichende Menge NaOH enthielt, eintropfen, wobei die Aceton-Verbindung ausflockte und nach 12-stdg. Stehenlassen unter Wasser durchkrystallisierte. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Isopropanol erhielten wir lange dünne Nadeln vom Schmp. 160°, die mit dem aus den Mutterlaugen von XIII isolierten Präparat vom Schmp. 161° keine Erniedrigung gaben.

1-Phenyl-3-(1',2'-aceton-*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazol (XVIII).

0.1 g XVII wurde in 20 ccm absol. Methanol gelöst, mit einem Körnchen Natrium versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Einengen krystallisierten 50 mg dunkelgelbe Nadeln, die nach Umlösen aus Methanol bei 200—201° schmolzen.

4.745 mg Sbst.: 11.630 mg CO, 2.310 mg H₂O. — 2.530 mg Sbst.: 0.325 ccm N (24°, 760 mm).

C₂₁H₂₀O₃N₄ (378.2). Ber. C 66.99, H 5.36, N 14.90. Gef. C 67.08, H 5.46, N 14.76.

Spaltung des 3'-Benzoats mit Bleitetraacetat.

[1-Phenyl-flavazolyl-(3)]-*O*-benzoyl-glykolaldehyd (XV).

Als Lösungsmittel für diese Spaltung eignet sich am besten Benzol (thiophenfrei), trotzdem XIV darin nur wenig löslich ist. Beim ersten Versuch wurden 3.7 g XIV und 4.3 g Bleitetraacetat (20% Überschuß) in 150 ccm Benzol 1 Stde. gekocht. XIV löste sich schnell auf, und nach etwa 10 Min. war die

Farbe der Lösung von Gelb in Orange umgeschlagen, während reichlich Bleidiacetat gebildet worden war. Der entstandene Formaldehyd wurde durch einen getrockneten Luftstrom in eine mit Eiswasser beschickte Vorlage geleitet. Trotzdem ließ sich nicht vermeiden, daß sich im Kühler erhebliche Mengen als Paraformaldehyd absetzten. Die Titration der wäßrigen Formaldehyd-Lösung mit Hypojodid nach Tollens ergab eine Ausbeute von etwa 60% d. Theorie. Aus der Benzol-Lösung ließ sich XV nicht mehr krystallisiert abscheiden. Es zeigte sich bei der weiteren Untersuchung, daß XV sich schon beim Kochen mit Benzol unter Bildung harziger Produkte zersetzt, und daß der Farbumschlag von Gelb nach Orange diese Zersetzungs-Reaktion anzeigt. Zur Darstellung von XV sind wir daher folgendermaßen vorgegangen.

1.12 g XIV wurden in 73 ccm absol. Benzol gelöst. Dann wurde die Heizung abgestellt und durch einen seitlichen Ansatz 1.13 g Bleitetraacetat (1 Mol.) in einem kleinen Schiffchen aus Aluminiumfolie eingetragen. Es trat augenblicklich eine stürmische Reaktion ein. Man ließ das Reaktionsgemisch freiwillig abkühlen, saugte das Bleidiacetat ab (98.6% d. Th.), schüttelte die Benzol-Lösung zur Entfernung der störenden Essigsäure mit Bicarbonat-Lösung, dann mit Wasser aus, trocknete mit CaCl_2 und dampfte im Vak. bei etwa 20° ein. Dabei schied sich der Aldehyd in langen hellgelben Nadeln ab. Es erwies sich als zweckmäßig, nicht alles Benzol abzudestillieren, da es die verharzten Anteile in Lösung hält. Man saugt ab, spült den Kolben mit Benzin aus und wäscht auf der Nutsche mit eiskaltem Methanol nach. Die so gewonnenen Präparate sind meist schon analysenrein und schmelzen bei 147°. Ausb. 65% d. Theorie. Kleine Mengen können bei schnellem Arbeiten aus Methanol umkrystallisiert werden. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +101.1° (Chlf.; $c = 1.068$).

5.009 mg Sbst.: 12.980 mg CO_2 , 1.880 mg H_2O . — 3.092 mg Sbst.: 0.362 ccm N (24.5°, 769 mm).

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_4$ (409.2). Ber. C 70.40, H 4.19, N 13.69. Gef. C 70.70, H 4.20, N 13.59.

Der Aldehyd rötet Fuchsin-schweflige Säure und reduziert Tollenssche Silber-Lösung. Mit Phenylhydrazin gibt er in der Kälte ein äußerst empfindliches Hydrason. Mit einem Überschuß von Phenylhydrazin in Gegenwart von Essigsäure entsteht nicht das erwartete Osazon, sondern eine Verbindung, die ein Mol. Benzoesäure weniger enthält als das Hydrason. Mit der Aufklärung dieser merkwürdigen Reaktion sind wir noch beschäftigt.

Das Phenylhydrazon stellt man am besten durch Zusammengießen der Benzol-Lösungen äquimolekularer Mengen XV und Phenylhydrazin her. Es scheidet sich dabei als hellgelber voluminöser, aus mikroskopischen Nadelchen bestehender Niederschlag ab, der zuerst mit Benzin, dann mit Äther gewaschen wird. Schmp. 124—125° unter Zersetzung. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: —30.8° (Pyridin; $c = 1.100$). Die Pyridin-Lösung ist nicht haltbar, sie färbt sich schon über Nacht rot. Noch empfindlicher ist das Hydrason gegen Chloroform, in dem es sich sofort dunkelrot färbt.

2.521 mg Sbst.: 0.365 ccm N (24°, 759 mm).

$\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_6$ (498.2). Ber. N 16.86. Gef. N 16.60.

Die leichte Veränderlichkeit des Phenylhydrazons beruht offenbar auf einer starken Lockerung des H-Atoms der Hydrason-Gruppe, denn das Methylphenylhydrazon ist eine sehr beständige Verbindung. Sie wurde

analog dargestellt wie das Hydrazon. Gelbe mikroskopische Nadelchen vom Schmp. 110.5—111°, die aber erst auf Zusatz von Äther zu der Benzol-Lösung ausfallen. $[\alpha]_D^{25}$: —152.1° (Chf.; c = 0.730).

4.718 mg Sbst.: 12.535 mg CO₂, 2.020 mg H₂O. — 2.516 mg Sbst.: 0.359 ccm N (21.5°, 763 mm).

C₃₁H₂₄O₂N₆ (512.2). Ber. C 72.62, H 4.72, N 16.41. Gef. C 72.66, H 4.80, N 16.60.

Setzt man XV mit Methylphenylhydrazin unter den Bedingungen der Osazon-Bildung um, so beobachtet man zunächst kein anomales Verhalten. 80 mg Aldehyd XV und 120 mg Phenylhydrazin wurden in einigen ccm Methanol gelöst, mit 0.13 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt und kurze Zeit gekocht. Beim Abkühlen krystallisieren 75 mg einer gelben Substanz, die unter dem Mikroskop in länglichen, scharfkantigen Blättchen, teilweise von rhombischer Gestalt, erscheint. Sie ist leicht löslich in Benzylalkohol und Benzol, fast unlöslich in aliphatischen Alkoholen und in Pyridin und läßt sich am besten aus Essigester umkrystallisieren. Schmp. 162—163° nach Verfärbung. Sie ist anscheinend optisch inaktiv, jedoch hatten wir zu geringe Mengen in der Hand, um hochkonzentrierte Lösungen zu prüfen. Die Analysenzahlen stimmen aber nicht gut auf ein Osazon, sondern besser auf ein Dihydroosazon.

4.892 mg Sbst.: 12.930 mg CO₂, 2.440 mg H₂O. — 2.380 mg Sbst.: 0.443 ccm N (20°, 759 mm).

C₃₁H₂₆N₈ (510.3). Ber. C 72.90, H 5.14, N 21.96.

C₃₁H₂₈N₈ (512.3). Ber. C 72.65, H 5.51, N 21.89. Gef. C 72.38, H 5.60, N 21.65.

Noch empfindlicher als das Phenylhydrazon ist das Dinitrophenylhydrazon von XV. 57 mg XV wurden in wenig warmem Eisessig gelöst, die Lösung auf 40° abgekühlt und mit einer Lösung von 30 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in der eben ausreichenden Menge Eisessig vermischt. Beim Anreiben fiel das Hydrazon in langen, verfilzten gelben Nadeln aus. Ausb. 78 mg. Es zersetzte sich schon beim Umkrystallisieren aus Eisessig und färbte sich beim Aufbewahren an der Luft bald dunkel. Es schmolz bei 230° unter lebhafter Zersetzung.

2.220 mg Sbst.: 0.368 ccm N (27°, 750 mm).

C₃₀H₂₀O₆N₈ (588.2). Ber. N 19.04. Gef. N 18.62.

Spaltung des 3'-Benzoats mit Bleitetraacetat.

1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd (XIX).

1.35 g XVI und 1.40 g Bleitetraacetat wurden mit 100 ccm thiophenfreiem Benzol etwa 1/4 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man kühlte ab, filtrierte das Bleidiacetat ab und schüttelte die Benzol-Lösung mit Natriumbicarbonat-Lösung zur Entfernung der störenden Essigsäure. Nach nochmaligem Waschen mit Wasser trocknete man mit CaCl₂ und engte die Benzol-Lösung im Vak. stark ein. Dabei krystallisierte der Aldehyd größtenteils aus. Auch hier empfiehlt es sich nicht, das Benzol restlos abzudampfen, da es den Benzoylglykolaldehyd in Lösung hält. Nachwaschen mit Benzin. Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol in hellgelben Blättchen, aus 5 Tln. Eisessig in bräunlich-gelben schiefen Tafeln, die bei 144° zu einer dunkelroten Flüssigkeit schmelzen. Sie ist leicht löslich in Propanol, Essigester, weniger in Alkohol oder Methanol, unlöslich in Benzin.

4.801 mg Sbst.: 12.335 mg CO₂, 1.650 mg H₂O. — 2.081 mg Sbst.: 0.377 ccm N (22°, 741 mm).

C₁₆H₁₀ON₄ (274.1). Ber. C 70.04, N 3.68, N 20.44. Gef. C 70.10, H 3.85, N 20.44.

Fügt man zu der bei der Spaltung von XVI anfallenden Benzol-Lösung nach Abfiltrieren des Bleidiacetats die berechnete Menge Phenylhydrazin und erwärmt damit kurz auf dem Wasserbad, so schlägt die Farbe von Gelb nach Orangerot um, die Flüssigkeit trübt sich, und beim Abkühlen krystallisieren hellrote Nadeln aus, die nach Umkrystallisieren aus Benzol bei 196—197° schmelzen. Ausb. 70% d. Theorie. Sie sind löslich in Benzol, Methanol und Essigester, unlöslich in Benzin und haben die Zusammensetzung eines Hydrazons von XIX.

4.472 mg Sbst.: 11.840 mg CO₂, 1.800 mg H₂O. — 2.102 mg Sbst.: 0.451 ccm N (23.5°, 763 mm).

C₂₂H₁₆N (364.2). Ber. C 72.49, H 4.43, N 23.08. Gef. C 72.64, H 4.53, N 22.81.

Die rote Farbe spricht aber gegen das Vorliegen eines normalen Hydrazons. Offenbar handelt es sich um eine tautomere Azo-Form. Sie unterscheidet sich von dem um 2 Atome H-reicheren Phenylsazon des Chinoxalyl-2-glykolaldehyds von Maurer und Boettger 1. durch die Farbe und 2. durch den Schmelzpunkt. Dieser Stoff ist gelb und schmilzt bei 243°.

Außerdem ist unser „Phenylhydrazon“ noch dadurch ausgezeichnet, daß es bei Behandlung mit alkoholischer Salzsäure oder beim Kochen mit Eisessig, also offenbar durch H-Ionen, in eine violettrote Verbindung gleicher Zusammensetzung umgelagert wird, die aus Eisessig in Nadeln vom Schmp. 225° krystallisiert und sich nicht wieder in die hellrote Verbindung zurückverwandeln läßt. Diese violettrote Modifikation entsteht auch beim Schmelzen der hellroten. Erhitzt man die abgekühlte und rekrystallisierte Schmelze von neuem, so verflüssigt sie sich erst bei 223°. Die violettrote Substanz ist viel schwerer löslich als die hellrote, löst sich aber gut in Pyridin.

5.067 mg Sbst.: 13.340 mg CO₂, 2.030 mg H₂O. — 1.990 mg Sbst.: 0.390 ccm N (21°, 759 mm).

C₂₂H₁₆N₆ (364.2). Ber. C 72.49, H 4.43, N 23.08. Gef. C 72.11, H 4.50, N 22.72.

Das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XIX zeigt wieder ein normales Verhalten. Zu einer heißen Lösung von 0.1 g XIX in Eisessig setzte man eine heiße Lösung von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in Eisessig, wobei zunächst ein amorpher orangeroter Niederschlag ausfiel. Bei fortgesetztem Kochen löste sich der Niederschlag wieder auf, und die Farbe schlug nach Gelb um. Beim Abkühlen krystallisierten dann 120 mg lange, sehr dünne gelbe Nadeln, die nach Umkrystallisieren aus viel Benzol bei 271—272° schmolzen. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, Alkalien, verd. und konz. Mineralsäuren, sehr schwer löslich in Methanol und anderen aliphatischen Alkoholen sowie in Essigester, löslich in viel heißem Eisessig oder Benzol.

5.031 mg Sbst.: 10.750 mg CO₂, 1.480 mg H₂O. — 2.047 mg Sbst.: 0.439 ccm N (23.5°, 752 mm).

C₂₂H₁₄O₄N₈ (454.2). Ber. C 58.13, H 3.11, N 24.67. Gef. C 58.30, H 3.29, N 24.43.

Die Verbindung läßt sich auch durch stundenlanges Kochen mit Eisessig nicht in eine rote Modifikation umwandeln.

Die Isolierung des 2.4-Dinitro-phenylhydrazons des Benzoylglykolaldehyds aus den Spaltungs-Ansätzen gelingt auf Grund der Löslichkeits-Unterschiede der beiden Hydrazone in 50-proz. Essigsäure, worin das von XIX nicht löslich ist. Die nach der Spaltung anfallende, filtrierte Benzol-Lösung wird mit der 2-Mol. entsprechenden Menge 2.4-Dinitro-phenylhydrazin versetzt und einige Zeit gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich

ein gelber voluminöser Niederschlag ab, der die ganze Flüssigkeit erfüllt. Unter dem Mikroskop sind deutlich die beiden verschiedenen, charakteristischen Krystall-Formen der Dinitro-phenylhydrazone von XIX und XX zu erkennen. Das Gemisch wird zuerst aus Eisessig umkrystallisiert. Den ausgefallenen Niederschlag, der hauptsächlich aus dem Dinitro-phenylhydrazon von XIX besteht, kocht man nochmals mit 50-proz. Essigsäure aus, vereinigt die beiden Filtrate, dampft sie im Vak. ein, extrahiert den Rückstand abermals mit heißer 50-proz. Essigsäure und wiederholt den Vorgang so oft, bis aus der heißen 50-proz. Essigsäure das reine 2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XX in prismatischen Krystallen vom Schmp. 185° herauskommt. Mit dem aus Dibenzoyl-erythrit gewonnenen Präparat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Die Darstellung von XIX gelingt auch durch direkte Spaltung von X mit Bleitetraacetat. X verhält sich in dieser Hinsicht wie Tetraoxybutylchinoxalin, das nach Müller und Varga gleichfalls vorwiegend zwischen den C-Atomen 1' und 2' der Seitenkette angegriffen wird. Wir erzielen dabei bisher eine Ausbeute von 72% d. Th., doch läßt sie sich wahrscheinlich noch verbessern. Dadurch ist der Aldehyd XIX sehr leicht zugänglich geworden.

42. Heinz Ohle und Gabriel A. Melkonian: Die Benzoylierung des Erythrits und Darstellung von Derivaten des *O*-Benzoyl-glykolaldehyds.

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

(Eingegangen am 19. Dezember 1940.)

Die in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ beschriebene Konstitutions-Aufklärung des 1-Phenyl-3-[trioxy-propyl]-flavazols machte die Darstellung des *O*-Benzoyl-glykolaldehyds erforderlich, über den bisher in der Literatur nichts bekannt ist. Als einfachster Weg kam dafür — in Analogie zur Gewinnung des Dibenzoyl-glycerinaldehyds von Brigl und Grüner²⁾ — die Spaltung des 1.4-Dibenzoyl-erythrits mit Bleitetraacetat in Betracht. Auch die Benzoate des Erythrits sind noch unbekannt. Wir haben sie daher dargestellt und zwar aus dem *i*- bzw. *Meso*-Erythrit, von dem uns gerade eine größere Menge zur Verfügung stand.

Mit einem Überschuß von Benzoylchlorid erhält man beim Arbeiten in Pyridin ohne Schwierigkeit den gut krystallisierten Tetra-benzoyl-*i*-erythrit vom Schmp. 188—188.5°. Bei der partiellen Benzoylierung mit 2 Mol. Benzoylchlorid bilden sich mindestens 4 Verbindungen. Auch hier reagieren die primären Carbinol-Gruppen bevorzugt wie beim Mannit³⁾, so daß man den 1.4-Dibenzoyl-*i*-erythrit mit dem Schmp. 148° als Hauptprodukt gewinnt.

Daneben scheint in ganz untergeordneter Menge ein isomeres Dibenzoat vom Schmp. 142° zu entstehen, das sich vom 1.4-Dibenzoat nie ganz abtrennen läßt und ebensowenig durch fraktionierte Krystallisation als solches isolierbar ist. Dagegen fällt es nach der Oxydation des 1.4-Dibenzoats mit Bleitetraacetat sofort in reinem Zustand an. Es unterscheidet sich von

¹⁾ B. 74, 279 [1941].

²⁾ B. 66, 931 [1933].

³⁾ Vergl. Brigl u. Grüner, B. 65, 641 [1932].