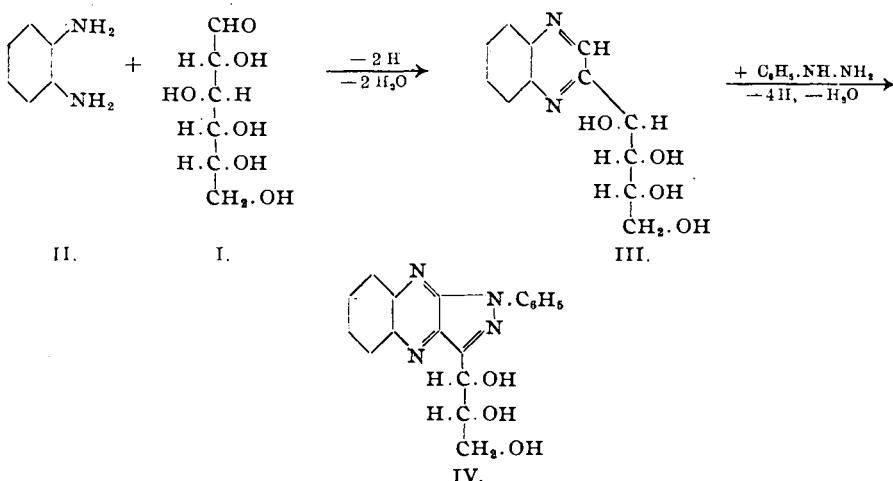


209. Heinz Ohle und Richard Liebig: Flavazole, III. Mitteil.*):
Flavazol-Derivate aus anderen Zuckern als Glucose. Verwendung
der Reaktion zur Konstitutions- und Konfigurations-Bestimmung in
der Zuckergruppe.

Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.

(Eingegangen am 20. Oktober 1942.)

Wie Grieß und Harrow¹⁾ festgestellt hatten, reagiert Glucose (I) mit *o*-Phenylendiamin (II) in essigsaurer Lösung unter Bildung von 3-[*d*-arabo-Tetraoxy-butyl]-chinoxalin (III), das nach Ohle und Melkonian*) mit Phenylhydrazin in saurer Lösung im Sinne des folgenden Schemas zum 1-Phenyl-3-[*d*-erythro-trioxy-propyl]-flavazol (IV) kondensiert werden kann:



Die Übertragung dieser Reaktion auf andere Zucker erschien zunächst wenig erfolgversprechend, da nach den Untersuchungen von Grieß und Harrow bei der Einwirkung von *o*-Phenyldiamin auf Galaktose und Arabinose nur Benzimidazol-, aber keine Chinoxalin-Derivate isoliert werden können. Diese Befunde mußten wir leider auch dann bestätigen, als wir das von Ohle und Hielscher²⁾ modifizierte Verfahren auf diese Zucker anwandten. Hier mißlang überhaupt die Abscheidung jeglichen Reaktionsproduktes in krystallisierter Form.

Verkocht man dagegen die nach Ohle und Hielscher erhaltenen Lösungen direkt mit Phenylhydrazin und Essigsäure, so bilden sich trotzdem die entsprechenden Flavazole, ein Beweis dafür, daß an sich alle reduzierenden Zucker mit *o*-Phenyldiamin auch Chinoxalin-Derivate zu bilden vermögen. Sie entstehen jedoch in relativ schlechter Ausbeute und haben sich offenbar wegen ihrer großen Löslichkeit und geringen Krystallisationsneigung bisher der Entdeckung entzogen. So wurden die folgenden Verbindungen erhalten: Aus *d*-Galaktose das 1-Phenyl-3-[*d-threo*-trioxy-propyl]-flavazol, aus *l*-Sorbose das Spiegelbild dieser Verbindung, das 1-Phenyl-3-[*l-threo*-trioxy-propyl]-flavazol, aus

^{*)} I. und II. Mitteil.: Ohle u. Melkonian, B. 74, 279, 398 [1941].

¹⁾ B. 20, 2205, 3111 [1887].

²⁾ B. 74, 13 [1941].

d-Xylose das 1-Phenyl-3-[*d*-dioxy-äthyl]-flavazol, aus *l*-Arabinose sein Antipode, das 1-Phenyl-3-[*l*-dioxy-äthyl]-flavazol und aus *l*-Rhamnose das 1-Phenyl-3-[*l*-*erythro*-1'2'-dioxy-propyl]-flavazol. Sie sind alle durch großes Krystallisationsvermögen und geringe Löslichkeit ausgezeichnet, sind daher trotz der schlechten Ausbeuten leicht von den großer Mengen amorpher Nebenprodukte abtrennbar. Sie lösen sich mit hellroter Farbe in konz. Schwefelsäure. Sie lassen sich leicht vollständig acetylieren. Die Chloroformlösungen der Acetyl-Verbindungen zeigen die charakteristische grüne Fluorescenz. Über ihre Schmelzpunkte und spezif. Drehungen unterrichtet Tafel 1.

Tafel 1.
Konstanten der 1-Phenyl-flavazole.

Nr.	Derivat des 1-Phenyl-flavazols	Stammsubstanz		Ausbeuten in %		Acetyl-Derivate	
		Schmp.	[α] _D	A	B	Schmp.	[α] _D
1	<i>d</i> - <i>threo</i> -Trioxypropyl- (aus <i>d</i> -Galaktose)	194°	-53.0	10	33	97°	-38.0
2	<i>l</i> - <i>threo</i> -Trioxypropyl- (aus <i>l</i> -Sorbose)	194°	+53.5	3.3	(12)	97°	+37.8
3	<i>d</i> -Dioxyäthyl- (aus <i>d</i> -Xylose)	212°	+8.0	12	11.4	128°	+80.0
4	<i>l</i> -Dioxyäthyl- (aus <i>l</i> -Arabinose)	212°	+8.0	10	10	128°	-82.5
5	<i>l</i> - <i>erythro</i> -Dioxypropyl- (aus <i>l</i> -Rhamnose)	211°	+43.8	25	14	173°	-83.8

Tafel 2.
Analytische Belege zu Tafel 1.

Substanz Nr.	1 $C_{18}H_{18}O_3N_4$ 366.2	2 $C_{18}H_{18}O_3N_4$ 366.2	3 $C_{17}H_{14}O_2N_4$ 306.2	4 $C_{17}H_{14}O_2N_4$ 306.2	5 $C_{18}H_{18}O_2N_4$ 320.2
Einwaage in mg	4.605	4.873	5.522	4.900	5.084
mg CO_2	10.850	11.470	13.495	11.980	12.595
mg H_2O	2.090	2.140	2.290	2.010	2.310
% C gef.	64.28	64.22	66.67	66.71	67.60
% C ber.	64.29	64.29	66.64	66.64	67.50
% H gef.	5.08	4.92	4.64	4.59	5.09
% H ber.	4.76	4.76	4.55	4.55	5.00
Einwaage in mg	3.267	2.368	2.410	2.493	2.344
ccm N	0.486	0.335	0.382	0.391	0.352
T	22.5°	18.5°	22°	20°	22.5°
p	746 mm	756 mm	762 mm	756 mm	756 mm
% N gef.	16.86	16.48	18.38	18.17	17.26
% N ber.	16.67	16.67	18.30	18.30	17.50
Acetyl-Derivat .	$C_{24}H_{22}O_6N_4$ 492.2	$C_{21}H_{18}O_4N_4$ 390.2	$C_{21}H_{18}O_4N_4$ 390.2	$C_{22}H_{20}O_4N_4$ 404.2	
Einwaage in mg	31.8	29.9	32.3	28.9	
ccm n_{30}^{NaOH} .	6.27	4.63	5.06	4.34	
% Acetyl gef... .	28.3	22.2	22.5	21.5	
% Acetyl ber... .	27.9	22.1	22.1	21.3	

Man kann das Verfahren verbessern, wenn man bei der Flavazol-Reaktion an Stelle des freien Phenylhydrazins sein Hydrochlorid verwendet und nur den Säureüberschuß in Form von Essigsäure zuführt. Dadurch wird die Entstehung von Acetylphenylhydrazin fast vollständig verhindert. Bei der alten Ausführungsform der Reaktion sind dadurch beträchtliche Mengen Phenylhydrazin ihrer eigentlichen Bestimmung entzogen worden, denn das β -Acetyl-phenylhydrazin setzt sich mit Tetraoxybutylchinoxalin in essigsaurer Lösung nicht um, wie durch einen besonderen Versuch festgestellt wurde. In der neuen Ausführungsform kann man daher den Überschuß an Phenylhydrazin erheblich herabsetzen, nämlich auf 3.5 Mol. Phenylhydrazinhydrochlorid für 1 Mol. Chinoxalin-Derivat bzw. 1 Mol. Zucker. Beim Arbeiten mit schwerer zu gänglichen Hydrazinen fällt die dadurch erzielte Ersparnis an Hydrazin schon sehr erheblich ins Gewicht. Daß man das essigsäure Phenylhydrazin durch mineralesaure Salze dieser Base ersetzen kann, ohne die Mineralsäure durch Natriumacetat zu neutralisieren, unterscheidet die Flavazol-Reaktion grundlegend von der Osazon-Reaktion, bei der dieser Austausch mindestens eine erhebliche Herabsetzung der Ausbeute zur Folge hat.

Versuche, eine weitere Verbesserung dadurch zu erzielen, daß man bei der 1. Stufe der Reaktion, der Chinoxalin-Bildung, an Stelle von Hydrazin ein Derivat dieser Base verwendet, hatten keinen nennenswerten Erfolg. Wir haben folgende Hydrazine geprüft: Methylhydrazin, *symm.* und *asymm.* Dimethylhydrazin, *symm.* und *asymm.* Methylphenylhydrazin sowie *symm.* und *asymm.* Diphenylhydrazin, Phenylhydrazin und Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure. Hydrazobenzol hat überhaupt keine Wirkung, ebensowenig die beiden anderen *symm.* substituierten Hydrazine. Am geeignetsten hat sich noch das *asymm.* Methylphenylhydrazin erwiesen, doch sind die Ausbeuten an Flavazolen auch nicht erheblich besser als bei Verwendung von Hydrazin selbst, so daß es also keinen Vorteil bedeutet. Mit Diphenylhydrazin treten offenbar Komplikationen ein. Aus Glucose erhält man neben wenig Tetraoxybutylchinoxalin dunkelgelbe Krystalle einer Verbindung $C_{24}H_{22}O_3N_4$, die also aus 1 Mol. Glucose, 1 Mol. *o*-Phenyldiamin und 1 Mol. Diphenylhydrazin aufgebaut ist, eine blaugrüne Schwefelsäure-Reaktion gibt und sich damit als ein Abkömmling des Chinoxalinaldehyds ausweist. Eine genauere Untersuchung dieser Verbindung steht noch aus.

Eine wirkliche, mitunter sogar sehr erhebliche Verbesserung der Reaktion kann man in manchen Fällen erzielen, wenn man die beiden Stufen der Flavazolreaktion gleichzeitig ablaufen läßt, die Herstellung also in einem einzigen Gange vornimmt, indem man je 1 Mol. Zucker und *o*-Phenyldiamin mit 5 Mol. Phenylhydrazinhydrochlorid und 2 Mol. Essigsäure kocht (Verfahren B). Dabei lieferte überraschenderweise Galaktose die besten Ausbeuten, dann folgen Fructose, Rhamnose, Xylose und Arabinose. Bei der Sorbose versagt diese Ausführungsform mitunter ganz. Zu den Ausbeuteangaben der Tafel 1 ist noch zu bemerken, daß die Rohausbeute an Flavazolen weit besser ist, als in der Tafel angegeben. Es dürfte sich daher für Zwecke der Identifizierung empfehlen, die Rohprodukte direkt zu acetylieren und erst die Acetyl-Derivate völlig zu reinigen.

Mit einer der hier angeführten Modifikationen der Flavazol-Reaktion wird man wohl bei allen Monosacchariden zum Ziel kommen. Man kann

also darauf eine neue Methode der Konfigurations-Bestimmung gründen. Während bei der Osazon-Reaktion der Aldosen nur 1 asymm. C-Atom ausfällt, werden bei der Flavazol-Reaktion 2 benachbarte asymm. C-Atome ausgeschaltet. Geben also 2 Zucker verschiedene Osazone, aber die gleichen oder die spiegelbildlichen Flavazole, so haben sie vom C-Atom 4 der Kohlenstoffkette des Zuckers ab die gleiche Konstitution und die gleiche bzw. enantiostereomere Konfiguration. Die Bestimmung beruht also auf der gleichen Grundlage wie die Methode von Diels³⁾, die sich der Anhydro-osazone bedient. Doch dürfte unser Verfahren trotz schlechterer Ausbeuten wegen der großen Krystallisationsneigung der 1-Phenyl-flavazole und der bequemen Ausführungsform der Reaktion in den meisten Fällen vorzuziehen sein.

Eine noch größere Bedeutung dürfte die Methode für die Konstitutions-Aufklärung von Zucker-Derivaten, besonders partieller Äther, sowie der reduzierenden Di- und Oligosaccharide gewinnen. Soweit unsere, vorläufig allerdings noch spärlichen Erfahrungen reichen, reagieren in 3- oder in 4-Stellung substituierte Zucker, z. B. 3-Methyl-glucose, 3-Methyl-fructose, Maltose und Lactose abweichend, während in 5- und 6-Stellung substituierte vermutlich normal reagieren werden. Darüber wird zu gegebener Zeit ausführlich berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung der 1-Phenyl-flavazole nach Verfahren A.

$\frac{1}{100}$ Mol des Zuckers wird in 20 ccm Wasser mit 1.1 g (etwa $\frac{1}{100}$ Mol) o-Phenyldiamin, 0.5 ccm Hydrazinhydrat ($\frac{1}{100}$ Mol), 1.2 g Borsäure ($\frac{2}{100}$ Mol) und $\frac{1}{100}$ Mol Essigsäure (1.2 ccm 50-proz. Säure) $4\frac{1}{2}$ Stdn. im CO_2 -Strom auf dem Wasserbad erhitzt. Die mehr oder weniger dunkelbraun gewordene Lösung mischt man nun mit einer Lösung von 3.8 g Phenylhydrazin ($\frac{3.5}{100}$ Mol) in 30 ccm n-Salzsäure, 4.8 ccm 50-proz. Essigsäure und 45 ccm Wasser und kocht über Nacht (etwa 18—24 Stdn.) im CO_2 -Strom, wobei die Ölbadtemperatur 115° möglichst nicht übersteigen soll, weil die Flüssigkeit sonst stark stößt. Am Boden des Gefäßes hat sich dann ein schwarzbraunes, mit Krystallen durchsetztes Harz abgeschieden. Nach dem Abkühlen gießt man die klare währ. Flüssigkeit ab, behandelt den Bodensatz zunächst kalt mit Alkohol, bis die Masse pulvrig wird, saugt ab, wäscht mit kaltem Alkohol, bis dieser hellgelbbraun abläuft, und kocht das Pulver mit Alkohol aus. Diese äthylalkohol. Extrakte scheiden beim Aufbewahren (2—3 Tage) häufig noch erhebliche Mengen Flavazol ab. Das so gewonnene Rohprodukt ist zwar meist noch mehr oder weniger tiefbraun gefärbt, sonst aber schon ziemlich rein. Die endgültige Reinigung erfolgt durch Umkrystallisieren aus der 40—60-fachen Menge n-Propylalkohol unter Entfärbung mit Tierkohle, ein Verfahren, das leider recht verlustreich ist, aber dafür sofort zur analysenreinen Verbindung führt. Auch Pyridin oder Pyridin-Wasser-Gemische sind zum Umlösen geeignet. Zum Zwecke der Identifizierung ist es vorteilhafter, das nach der Heißextraktion mit Alkohol angefallene braune Rohprodukt direkt zu acetylieren; d. h. direkt

³⁾ O. Diels, R. Meyer u. O. Onnen, A. **519**, 157 [1935]; **525**, 94 [1936].

1 Stde. mit Acetanhydrid (1:10) zu kochen, im Vak. einzudampfen und den Rückstand aus Alkohol oder Isopropylalkohol (Tierkohle) umzukristallisieren.

Darstellung der 1-Phenyl-flavazole nach Verfahren B.

Eine Lösung von $\frac{1}{100}$ Mol Zucker und 1.1 g *o*-Phenyldiamin ($\frac{1}{100}$ Mol) in 100 ccm Wasser wird mit 5.4 g Phenylhydrazin ($\frac{6}{100}$ Mol), 9 ccm 5.5-*n*. Salzsäure und 4.8 ccm 50-proz. Essigsäure gemischt und 20—24 Stdn. im CO_2 -Strom gekocht. Die weitere Verarbeitung deckt sich mit der unter A gegebenen Vorschrift. Die Konstanten der Verbindungen und ihrer Acetyl-Derivate sind in Tafel 1 zusammengestellt. Die optischen Drehungen der 1-Phenyl-flavazole wurden in Pyridin, die ihrer Acetyl-Derivate in Chloroform bestimmt. Die Konzentration der Lösungen lag in allen Fällen in der Nähe von 1 g/100 ccm. Die mit der Sorbose nach Verfahren B erzielte Ausbeute bezieht sich auf Rohprodukt und ist daher in Klammern gesetzt.

Umsetzung von Glucose und *o*-Phenyldiamin mit *asymm.* Diphenylhydrazin.

Gibt man zu einer Lösung von 1.8 g Glucose, 1.2 g Borsäure und 1.1 g *o*-Phenyldiamin in 20 ccm Wasser und 1.2 ccm 50-proz. Essigsäure eine Lösung von 1.85 g *asymm.* Diphenylhydrazin in 10 ccm Alkohol, so fällt das Hydrazin sofort aus, geht aber beim Erwärmen auf dem Wasserbad wieder in Lösung. Nach etwa $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen trübt sich die Flüssigkeit unter Abscheidung hellrotgelber Ölträpfchen. Nach insgesamt 4.5-stdg. Erhitzen unterbricht man die Reaktion. Am nächsten Morgen hat sich auf dem Boden des Kolbens eine große Menge Öl abgesetzt. Die vom Öl abgetrennte Mutterlauge scheidet bei 0° etwa 0.5 g eines noch Tetraoxybutylchinoxalin enthaltenden Gemisches vom Schmp. 173—178° aus. Das Öl löst sich in Alkohol. Beim Abkühlen setzen sich auch aus dieser Lösung noch 0.1—0.2 g Krystalle ab, die bei 180—185° schmelzen.

Durch längeres Erhitzen werden die Ausbeuten nicht größer. Verwendet man statt 10 ccm Alkohol 20 ccm, so bleibt die Flüssigkeit auf dem Wasserbad klar. Erst beim Abkühlen scheidet sich Öl ab, das allmählich durchkristallisiert. Die Ausbeute ist aber schlechter.

Man entfernt das Tetraoxybutylchinoxalin durch Auskochen mit viel Wasser (30—40-fache Menge) und kristallisiert dann aus Alkohol um. Der Schmelzpunkt der ungetrockneten Präparate bleibt auch nach wiederholtem Umkristallisieren unscharf. Die Substanz enthält also entweder Krystall-Wasser oder -Alkohol. Nach Trocknen bei 100° über P_2O_5 im Vak. schmilzt sie bei langsamem Erhitzen bei 178—178.5° nach Sintern von 172° und Verfärbung von 175° an und zersetzt sich unter Aufschäumen.

5.208 mg Sbst.: 13.255 mg CO_2 , 2.670 mg H_2O . — 3.112 mg Sbst.: 0.382 ccm N (24.5°, 753 mm).

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_4$ (414.2). Ber. C 69.53, H 5.36, N 13.53. Gef. C 69.42, H 5.74, N 13.96.

Der Firma C. F. Boehringer & Söhne danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.