

GÜNTER HENSEKE*) und KLAUS DITTRICH¹⁾

Heterocyclische Verbindungen, VI

Chinoxalinsynthesen mit Dehydro-L-ascorbinsäure

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 13. März 1959)

Die gleichzeitige Einwirkung von *o*-Phenylendiamin und Phenylhydrazin auf Dehydro-L-ascorbinsäure führt zum 2-Hydroxy-3-[1'-phenylhydrazono-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-2.2'-anhydro-chinoxalin, dessen Natriumsalz beim Erhitzen in Wasser unter Ausbildung eines anellierten Pyrazolringes zum 1-Phenyl-3-[L-threo-trihydroxy-propyl]-flavazol kondensiert. Dagegen entsteht unter dem Einfluß von Hydroxylamin-hydrochlorid das 2-Hydroxy-3-[1'-phenyl-5'-hydroxymethyl-pyrazolyl-(3')]-chinoxalin. Zu der gleichen Verbindung gelangt man auch durch alkalische Verseifung der Diacetylverbindung des Ausgangsstoffes.

Durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf 3-[D-Erythroyl]-2-hydroxy-chinoxalin-anhydrid gelangten H. ERLBACH und H. OHLE²⁾ zu einem roten Hydrazon (Ia) der Zusammensetzung $C_{18}H_{18}N_4O_4$ vom Zers.-P. 203°.

Eine Verbindung gleicher Summenformel (II) mit dem Zers.-P. 220° erhielten H. OHLE, M. HIELSCHER und G. NOETZEL³⁾ bei der Umsetzung von 2-Hydroxy-3-[D-arabotetrahydroxy-butyl]-chinoxalin mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung.

Wir fanden, daß sich eine Lösung von Dehydro-L-ascorbinsäure²⁾ mit äquimolaren Mengen *o*-Phenylendiamin und Phenylhydrazin zum 2-Hydroxy-3-[1'-phenylhydrazono-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-2.2'-anhydro-chinoxalin (IIIa) umsetzt. Die intensive Farbigkeit, die Löslichkeit in starken Alkalien mit orangeroter Farbe und eine dunkelblaue Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure weisen die Verbindung als Derivat des 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazons (VIII) aus⁴⁾. Berücksichtigt man weiter, daß Dehydro-L-ascorbinsäure im frischen Zustand als γ -Lacton vorliegt⁵⁾, so ist in Analogie zum Phenylhydrazon Ia auch IIIa als 2.2'-Anhydro-chinoxalin zu formulieren, das nach den Analyseergebnissen als Monohydrat vorliegen muß. Obwohl sich bis 130° i. Vak. über P_2O_5 kein Kristallwasser austreiben läßt, kann auf Grund der weiteren experimentellen Ergebnisse die offenkettige Form IIIb ausgeschlossen werden.

*) Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie an der Bergakademie Freiberg/Sa., Freiberg/Sa., Leipziger Straße, Clemens-Winkler-Bau.

¹⁾ V. Mitteil.: G. HENSEKE und CH. BAUER, Chem. Ber. 92, 501 [1959]; vgl. K. DITTRICH, Diplomarb. Univ. Greifswald 1957.

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 555 [1934].

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 1051 [1943].

⁴⁾ H. OHLE, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 624 [1943].

⁵⁾ R. W. HERBERT, E. L. HIRST, E. G. V. PERCIVAL, R. J. W. REYNOLDS und F. SMITH, J. chem. Soc. [London] 1933, 1270; H. v. EULER und H. HASSELIQVIST, Ark. Kemi 4, 169 [1952].

Ein Phenylhydrazon der Konfiguration IIIa ist in jüngster Zeit von S. OGAWA⁶⁾ auf dem von H. ERLBACH und H. OHLE²⁾ vorgezeichneten Wege aus dem Chinoxalin Ib erhalten worden. Der Autor gibt für IIIa den Zers.-P. 226° und den optischen Drehwert $[\alpha]_D^{25}$: +63.6° in Pyridin an, während sich das von uns isolierte Phenylhydrazon IIIa bei 216° zersetzt und den Drehwert $[\alpha]_D^{25}$: +73° in Pyridin zeigt. Um diesen Widerspruch zu klären, haben wir die Versuche des japanischen Autors nachgearbeitet und als Kondensationsprodukt zwischen Dehydro-L-ascorbinsäure und *o*-Phenylendiamin ein farbloses Chinoxalin Ib gewonnen, das den Schmp. 154° statt des in der Literatur⁶⁾ angegebenen von 118–120° (Zers.) zeigt. Die Umsetzung mit Phenylhydrazin führt zu dem von uns weiter oben beschriebenen Hydrazon IIIa vom Schmp. 216° (Zers.).

IIIa bildet eine Diacetylverbindung, der auf Grund ihrer Zusammensetzung die 2,2'-Anhydrostruktur IV zukommt. Unter gleichen Bedingungen liefert das Phenylhydrazon II, dessen ringoffene Struktur aus der Bildungsweise hervorgeht³⁾, ebenfalls nur eine Diacetylverbindung, die aber ein Mol. Wasser mehr enthält. Um Fehlschlüsse zu vermeiden, haben wir das 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-[1'-phenylhydrazono-L-threo-2',3',4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (X) hergestellt und seine Konstitution durch alkalischen Abbau zum bereits bekannten 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon⁷⁾ (XI) gesichert. Die Acetylierung des eindeutig offenkettigen Hydrazons X führte ebenfalls nur zu einem Diacetylderivat. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß der Lactonring in IV von vornherein vorliegt und nicht erst im Verlauf der Acetylierung geschlossen wird. Dem roten Kondensationsprodukt aus Dehydro-L-ascorbinsäure, *o*-Phenylendiamin und Phenylhydrazin ist danach die Lactonstruktur IIIa zuzuordnen. Seine Diacetylverbindung IV zeigt im Gegensatz zum Ausgangsprodukt IIIa mit konz. Schwefelsäure eine orangefarbene Farbreaktion.

H. OHLE und Mitarbb.³⁾ hatten beobachtet, daß bei Verseifung der aus II erhaltenen Diacetylverbindung mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge nicht das Ausgangsmaterial, sondern eine farblose Substanz C₁₈H₁₄N₄O₂ vom Schmp. 215° entsteht, die ein bei 260° schmelzendes Alkoholat sowie eine bei 244° schmelzende Monoacetylverbindung liefert. Die Autoren formulierten diese Verbindung als Chinoxalyl-dihydropyridazin (Va–b).

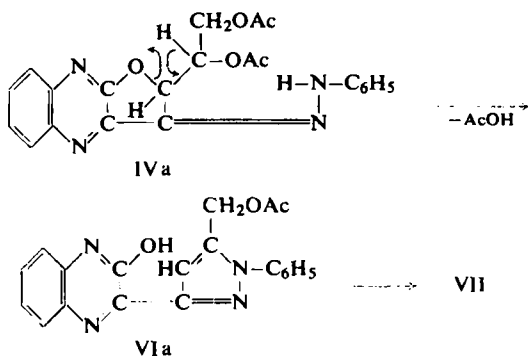
Auch die Diacetylverbindung IV läßt sich unter diesen Bedingungen nicht in den Ausgangsstoff IIIa zurückverwandeln, sondern es entsteht eine in gelblichen Nadeln kristallisierende Verbindung C₁₈H₁₄N₄O₂ vom Schmp. 255°. Diese nimmt im Gegensatz zu dem OHLESchen Produkt keinen Kristallalkohol auf, löst sich aber wie jenes in wäßrig-alkoholischer Natronlauge und gibt eine offenbar identische Monoacetylverbindung vom Schmp. 244°. Beide Substanzen sind optisch inaktiv. Unter der Voraussetzung, daß die Verseifung den von H. OHLE³⁾ angenommenen Verlauf nimmt, müßten die isomeren Verbindungen Va oder Vb optisch aktiv sein. Allerdings kann die Wasserabspaltung auch im Sinne der Formeln Vc–d erfolgen. Diese Verbindungen enthalten keine asymmetrischen C-Atome mehr, sollten aber auf Grund der Endiol-Natur zwei aktive H-Atome aufweisen, was schon OHLE nicht bestätigen konnte. Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß unter Öffnung des Lactonringes und Ringschluß zu

⁶⁾ J. pharmac. Soc. Japan 73, 309 [1953]; C. A. 48, 3260 [1954].

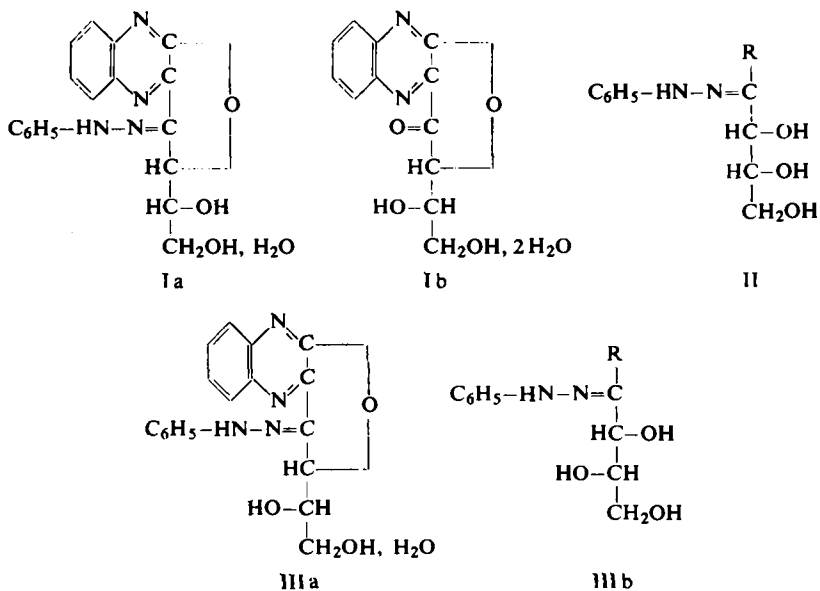
⁷⁾ H. OHLE, W. GROSS und A. WOLTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 2148 [1937].

einem Pyrazolderivat die Monoacetylverbindung VI und daraus durch weitere Verseifung das Chinoxalyl-pyrazol VII, $R' = CH_2OH$, entsteht. Die Monoacetylverbindung VI konnte beim Umkristallisieren von IV in geringer Menge aus der wäßrig-alkoholischen Mutterlauge isoliert werden.

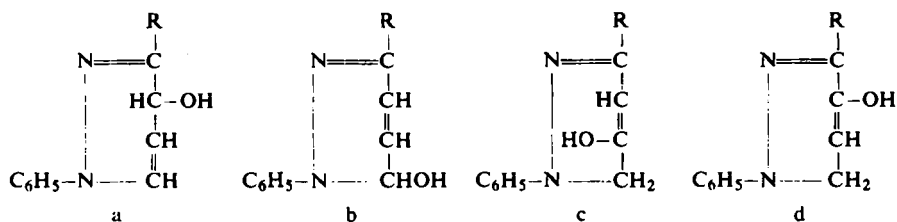
Der Ringschluß zu dem Pyrazolderivat VII, $R' = CH_2OH$, kann auch durch Kochen von IIIa mit viel überschüssigem Hydroxylamin-hydrochlorid⁸⁾ in Methanol erreicht werden. Wahrscheinlich wird der Lactonring unter dem Einfluß von Hydroxylamin-hydrochlorid nicht hydrolytisch, sondern durch die Verschiebung eines Protons vom Kohlenstoffatom 3' zum Ringsauerstoff geöffnet (IVa \rightarrow VIa).



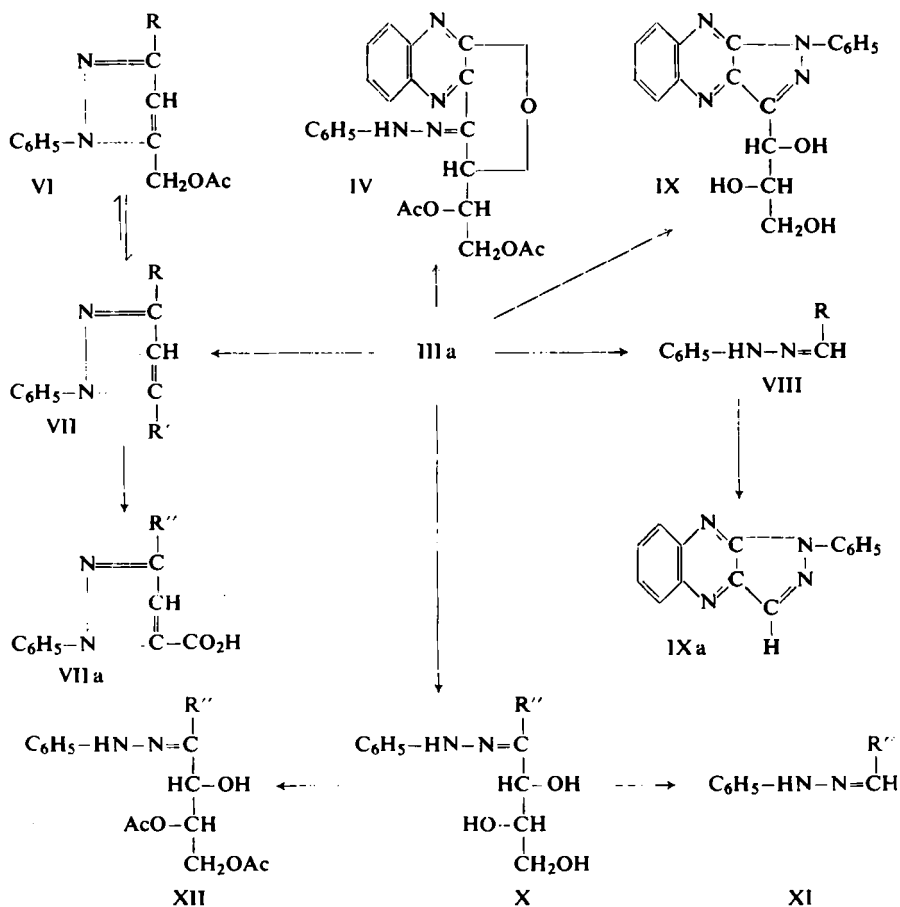
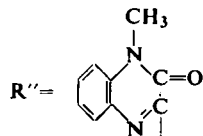
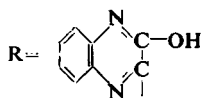
Die Oxydation des primären Alkohols (VII, $R' = CH_2OH$) führt zur Carbonsäure (VII, $R' = CO_2H$), die als Äthylester (VII, $R' = CO_2C_2H_5$) und als *N*-Methylderivat VIIa näher charakterisiert wurde.



8) O. DIELS, R. MEYER und O. ONNEN, Liebigs Ann. Chem. **525**, 94 [1936].



V



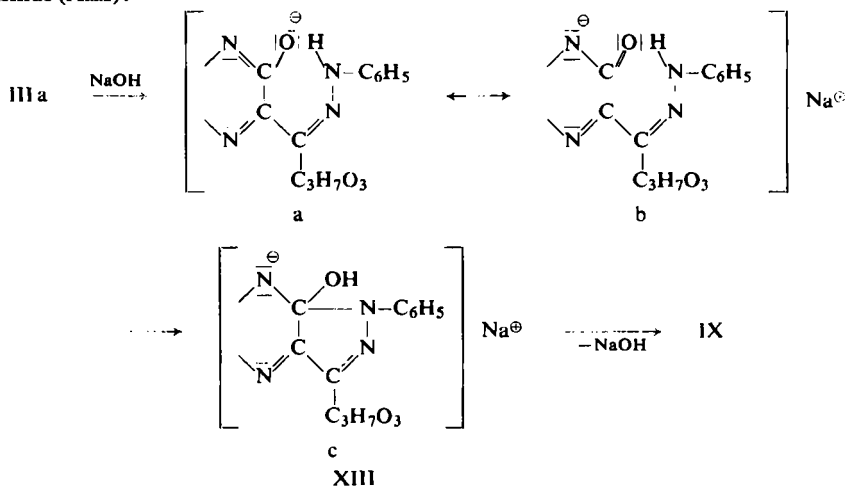
Die von H. OHLE und Mitarbb.³⁾ entwickelten Vorstellungen über die Phenylhydrazinspaltung des 2-Hydroxy-3-[D-arabo-tetrahydroxy-butyl]-chinoxalins ließen erwarten, daß das Phenylhydrazon IIIa in alkoholischer Lösung eine Spaltung der Seiten-

kette in Glycerinaldehyd und 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon (VIII) erfährt. Überraschenderweise findet diese Reaktion in siedender 0.01 *n* NaOH jedoch nur in untergeordnetem Maße statt. Die Hauptreaktion führt mit 95-proz. Ausbeute zum 1-Phenyl-3-[*L*-threo-trihydroxy-propyl]-flavazol^{9,10} (IX), das gleich anderen 1-Phenyl-3-[polyhydroxy-alkyl]-flavazolen bisher nur aus 2-Polyhydroxyalkyl-chinoxalinen durch dehydrierenden Ringschluß mit Phenylhydrazin zugänglich war^{10,11}.

Mit steigender Alkalikonzentration wird die Flavazolbildung zu Gunsten der Spaltung zum 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon (VIII) zurückgedrängt. Man kann dies damit erklären, daß der Ringschluß im Gegensatz zur OHLE-Spaltung nicht unmittelbar durch Hydroxylionen katalysiert wird, sondern eine Folgereaktion der Salzbildung an der sauren 2-Hydroxygruppe darstellt. Unter den angewandten Bedingungen werden die zur Verfügung stehenden Hydroxylionen zur Neutralisation der aus dem Lacton IIIa entstehenden Säure verbraucht. Deshalb reicht ihre Konzentration nicht aus, um die Disproportionierung der Seitenkette mit der notwendigen Geschwindigkeit ablaufen zu lassen. Nur dem schwach sauren Charakter der Säure (IIIb), deren Natriumsalz in wäßriger Lösung der Hydrolyse unterliegt, ist es zuzuschreiben, daß genügend Hydroxylionen vorhanden sind, um in geringem Maße eine Spaltung zu erwirken. In 0.1 *n* NaOH erhält man neben 86% Flavazol bereits 11% Aldehydphenylhydrazon. Das Natriumsalz von III liefert beim Kochen mit Wasser etwa 90% Flavazol.

Der kondensierende Ringschluß von VIII zum Flavazol IXa ist uns unter diesen Bedingungen bisher nicht gelungen.

Diese neuartige Flavazolsynthese verläuft wahrscheinlich nach folgendem Mechanismus (XIII):



⁹) H. OHLE und R. LIEBIG, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1536 [1942].

¹⁰) Vgl. G. HENSEKE, W. DOSE und K. DITTRICH, Angew. Chem. 69, 479 [1957].

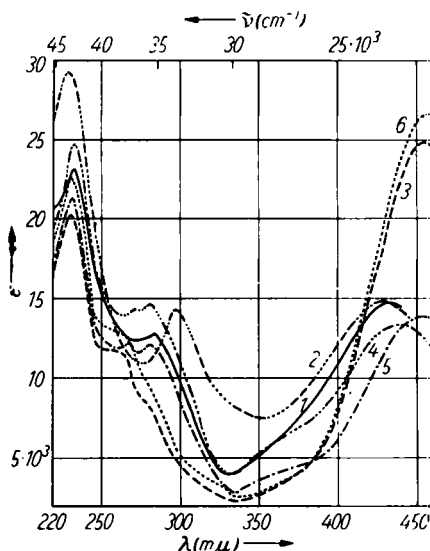
¹¹) H. OHLE und M. HIELSCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 13 [1941]; H. OHLE und G. A. MELKONIAN, ebenda 74, 279, 398 [1941]; H. OHLE und J. KRUYFF, ebenda 77, 507 [1944]; vgl. G. HENSEKE und W. LEMKE, Chem. Ber. 91, 101, 113 [1958].

Sie kann als intramolekulare Acylierungsreaktion aufgefaßt werden, wobei die Säureamidgruppe, als Natriumsalz gemäß den Grenzformeln XIII a \leftrightarrow b anionisiert, entsprechend ihrer Herkunft aus der Carboxylgruppe der Dehydro-ascorbinsäure die Rolle des Acylierungsmittels übernimmt; Addition des Protons läßt das Azeniat-Ion XIIIc entstehen. Durch Abspaltung von Natronlauge und Ladungsausgleich geht letzteres in das Flavazol IX über.

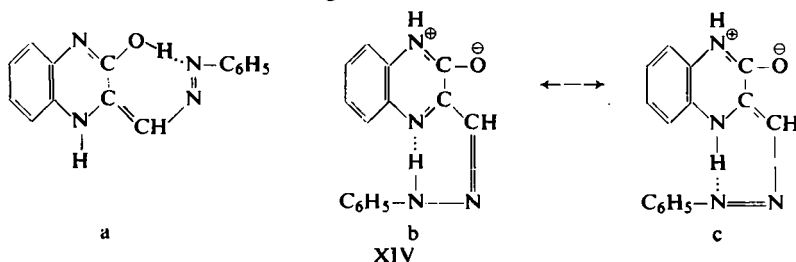
Alle Chinoxaline, die als Abkömmlinge des 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazons (VIII) aufgefaßt werden können, zeichnen sich durch rote Farbe aus. H. OHLE⁴⁾ führte die gegenüber dem gelben 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3) tiefere Farbigkeit des Phenylhydrazons auf eine durch Wasserstoffbrücken stabilisierte Azoform (XIVa) zurück. Die Übereinstimmung der UV-Spektren der beiden Phenylhydrazone VIII und XI (Abbild.) zeigt aber, daß derartige Azostrukturen nicht vor-

Absorptionsspektren in 96-proz. Äthanol von

- (1) 2-Hydroxy-3-[1'-phenylhydrazono-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-2.2'-anhydro-chinoxalin-monohydrat (IIIa)
- (2) 2-Hydroxy-3-[1'-phenylhydrazono-3'.4'-di-O-acetyl-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-2.2'-anhydro-chinoxalin (IV)
- - - (3) 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon (VIII)
- (4) 1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-3-[1'-phenylhydrazono-3'.4'-di-O-acetyl-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (X)
- (5) 1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-3-[1'-phenylhydrazono-3'.4'-di-O-acetyl-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (XII)
- (6) 1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon (XI)



handen sein können, weil die Einführung einer Methylgruppe am N-Atom 1 des Chinoxalinkerns diese mit Sicherheit ausschließt. Die Methylgruppe selbst tritt im UV-Spektrum nicht in Erscheinung¹²⁾.



Es ist vielmehr anzunehmen, daß die 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazone in einer dem Formelbild XIVb entsprechenden Chelatform vorliegen, wie sie

¹²⁾ Vgl. H. SPECKER und H. GAWROSC, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1338 [1942].

H. OHLE bereits für das gelbe Chinoxalin-aldehyd-(2)-phenylhydrazon vorschlug. Dieses mesomeriefähige Chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon enthält die Imid-säuregruppierung, wahrscheinlicher die zu ihr tautomere Säureamidgruppierung.

Überträgt man diese Auffassung auf die Polyhydroxyalkyl-chinoxalin-Derivate, so wird deren gleichartige UV-Absorption im Bereich zwischen 229 und 233 m μ verständlich. Die weniger gute Übereinstimmung der im sichtbaren Spektralbereich zwischen 428 und 456 m μ auftretenden Maxima deutet möglicherweise auf eine Tautomerie zwischen Hydrazon- und Azoform (vgl. XIV b—c) hin. Ein derartiges Gleichgewicht wurde von A. BURAWOY, A. G. SALEM und A. R. THOMPSON¹³⁾ am 2-Phenylazonaphthol-(1) beobachtet. In alkalischer Lösung sind derartige Chelatbindungen nicht beständig¹⁴⁾. In guter Übereinstimmung damit lösen sich Verbindungen vom Typ III und VIII in Alkalien mit orangeroter Farbe, weil die Mesomeriefähigkeit durch die Aufhebung der Wasserstoffbrücke verringert wird.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Hydroxy-3-[1'-phenylhydrazono-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-2.2'-anhydro-chinoxalin-monohydrat (IIIa)

a) 17.6 g *L*-Ascorbinsäure (0.1 Mol) werden mit 10.8 g *p*-Benzochinon (0.1 Mol) in 150 ccm Methanol bei Raumtemp. auf der Maschine geschüttelt, bis nach ca. 90 Min. eine klare Lösung entstanden ist. Man fügt 10.8 g *o*-Phenylendiamin (0.1 Mol) in 150 ccm Methanol und 500 ccm Wasser hinzu, erhitzt zum Sieden und versetzt nach 3—5 Min. mit 11 ccm Phenylhydrazin (0.1 Mol), wobei das Gemisch dunkelrote Farbe annimmt. Nach wenigen Min. scheidet sich ein Kristallbrei dunkelroter Nadeln ab, der noch 5—10 Min. im Sieden gehalten wird. Nach dem Absaugen wird gründlich mit Methanol und Äther gewaschen. Ausb. 80% d. Th. Für die Elementaranalyse wird das Produkt mit Methanol/Äther einige Zeit ausgekocht und i. Vak. bei 100° über P₂O₅ getrocknet¹⁵⁾. Feine rote Nadeln vom Schmp. 216° (Zers.), die sich in verd. Alkali mit orangegelber Farbe, in konz. Schwefelsäure und konz. alkohol.-wäßr. Salzsäure mit dunkelblauer Farbe lösen. Löslich in Pyridin, Dioxan und Äthylenglykol, sehr schwer löslich in Alkoholen und unlöslich in Äther. Bis 130° i. Vak. über P₂O₅ erleidet die Substanz keinen Gewichtsverlust.

b) 3.52 g *L*-Ascorbinsäure (0.02 Mol), 2.16 g *o*-Phenylendiamin (0.02 Mol), 4.32 g Phenylhydrazin (0.04 Mol) und 3 ccm Eisessig werden in 100 ccm Wasser und 60 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Noch während des Erhitzens kristallisiert die Verbindung in roten Nadeln aus. Ausb. 1.6 g. Aus der Mutterlauge scheiden sich nach mehreren Tagen noch weitere 1.6 g aus. Gesamtausb. 3.2 g (ca. 45% d. Th.). $[\alpha]_D^{25}$: +73° (Pyridin, *c* = 1.0).

C₁₈H₁₆N₄O₃·H₂O (354.4) Ber. C 61.01 H 5.12 N 15.81 Gef. C 61.13 H 5.25 N 16.01

2-Hydroxy-3-[1'-phenylhydrazono-3'.4'-di-O-acetyl-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-2.2'-anhydro-chinoxalin (IV): 3.54 g IIIa werden in 50 ccm trockenem Pyridin und 8 ccm Acetanhydrid 2 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt und auf Eis gegossen. Die Acetylverbindung fällt sirupös an, kristallisiert aber im Eisschrank. Sie wird gründlich mit Wasser gewaschen und im

¹³⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 4793.

¹⁴⁾ G. ZEMPLÉN, L. MESTER, A. MESSMER und A. MAJOR, Acta chim. Acad. Sci. hung. 7, 455 [1955].

¹⁵⁾ Auf diese Weise wurden, wenn nicht anders vermerkt, alle nachfolgend beschriebenen Substanzen getrocknet.

Exsikkator getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ. Aus wenig Methanol hellrote Nadeln vom Schmp. 182°. In konz. Schwefelsäure löst sich die Verbindung mit orangeroter Farbe. $[\alpha]_D^{25} : +22^\circ$ (Pyridin, $c = 0.4$).

$C_{22}H_{20}N_4O_5$ (420.4) Ber. C 62.85 H 4.80 N 13.33 Gef. C 63.04 H 4.62 N 13.31

2-Hydroxy-3-[1'-phenyl-5'-hydroxymethyl-pyrazolyl-(3')]-chinoxalin (VII, R' = CH₂OH)

a) 13 g *IV* werden in 120ccm Wasser, 120ccm Äthanol und 3.5 g NaOH 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und dann mit Essigsäure angesäuert. Das Rohprodukt (Ausb. 70% d. Th.) bildet nach 3 maligem Umlösen aus n-Butanol blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 255°. Die Substanz ist optisch inaktiv.

$C_{18}H_{14}N_4O_2$ (318.3) Ber. C 67.91 H 4.43 N 17.60 Gef. C 67.84 H 4.52 N 17.76

b) 7 g *IIIa* (0.02 Mol) werden in 150ccm Methanol mit 14 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* (0.2 Mol) 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei eine klare dunkelrote Lösung entsteht. Man engt i. Vak. bis zur Kristallisation ein, saugt ab und wäscht gründlich mit Wasser. Das Rohprodukt wird aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle und schließlich aus n-Butanol zu gelblichen Nadeln vom Schmp. 255° umkristallisiert.

2-Hydroxy-3-[1'-phenyl-5'-acetoxymethyl-pyrazolyl-(3')]-chinoxalin (VI): Die Acetylierung von *VII* ($R' = CH_2OH$) unter den beschriebenen Bedingungen führt zu einem farblosen amorphen Produkt, das aus Äthanol zu watteartig verfilzten Nadeln vom Schmp. 244° umkristallisiert wird. Die Substanz ist optisch inaktiv. Die nach a) und b) gewonnenen Verbindungen sind nach Misch-Schmp. und Acetylverb. identisch.

$C_{20}H_{16}N_4O_3$ (360.4) Ber. C 66.66 H 4.48 N 15.55 Gef. C 66.64 H 4.27 N 15.49

2-Hydroxy-3-[1'-phenyl-5'-carboxy-pyrazolyl-(3')]-chinoxalin (VII, R' = CO₂H): 3 g *VII* ($R' = CH_2OH$) werden in einer siedenden Lösung von 1.2 g NaOH in 250ccm Wasser tropfenweise mit 0.2 m $KMnO_4$ bis zur bleibenden Violettfärbung versetzt. Es wird heiß vom Mangandioxyd abfiltriert und die Carbonsäure aus der klaren Lösung nach Zugabe des gleichen Volumens Methanol durch Ansäuern in der Wärme mit verd. Salzsäure bis zum p_H 2 abgeschieden. Ausb. 80% d. Th. Es wird aus n-Butanol und zum Schluß aus Äthanol umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 246° (Zers.). Für die Analyse wird bei 135° i. Vak. über P_2O_5 getrocknet.

$C_{18}H_{12}N_4O_3$ (332.3) Ber. C 65.06 H 3.64 N 16.86 Gef. C 65.15 H 3.68 N 16.88

2-Hydroxy-3-[1'-phenyl-5'-carbäthoxy-pyrazolyl-(3')]-chinoxalin (VII, R' = CO₂C₂H₅): 1 g *VII* ($R' = CO_2H$) werden in 150ccm 1.5-proz. absol. alkohol. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren 0.86 g (80% d. Th.) des Esters in farblosen Nadeln aus. Nach Umlösen aus Äthanol schmilzt die Verb. nach Sintern ab 230° bei 260°.

$C_{20}H_{16}N_4O_3$ (360.4) Ber. C 66.66 H 4.48 N 15.55 Gef. C 66.64 H 4.66 N 15.54

1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-3-[1'-phenyl-5'-carboxy-pyrazolyl-(3')]-chinoxalin (VIIa): 0.5 g *VII* ($R' = CO_2H$) werden in wäßr.-alkohol. Natronlauge mit *Dimethylsulfat* methyliert. Beim Ansäuern des Reaktionsgemisches erhält man 0.47 g (90% d. Th.) farblose Nadeln, die sich nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 227° zersetzen.

$C_{19}H_{14}N_4O_3$ (346.3) Ber. C 65.89 H 4.07 N 16.18 Gef. C 65.92 H 4.09 N 16.38

1-Phenyl-3-[L-threo-trihydroxy-propyl]-flavazol (IX)

a) Mit 0.01 n NaOH: 4 g *IIIa* werden in 200ccm 0.01 n NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Um das lästige Schäumen zu verhindern, kann man einige Tropfen n-Butanol hinzusetzen. Nach 60 Min. hat sich ein Kristallbrei des *Flavazols* gebildet, der nach dem Absaugen

mit Wasser, wenig Methanol und Äther gewaschen wird. Gelbe Nadeln vom Schmp. 194°, Ausb. 95% d. Th. Die Mutterlauge scheidet beim Neutralisieren mit verd. Salzsäure geringe Mengen VIII ab.

b) Mit 0.1*n* NaOH: 4 g IIIa werden in 200ccm 0.1*n* NaOH 30 Min. zum Sieden erhitzt, wobei zunächst vollständige Lösung eintritt. Das Flavazol wird wie unter a) weiterbehandelt. Ausb. 86% d. Th. Die Mutterlauge scheidet beim Neutralisieren mit verd. Salzsäure 2-Hydroxy-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon (VIII) als roten, flockigen Niederschlag aus (Ausb. 11% d. Th.). Aus Propanol rote Stäbchen vom Schmp. 274° (Zers.). Der Misch-Schmp. mit einer authent. Probe von VIII zeigt keine Depression.

c) Aus dem Na-Salz von III: Zur Darstellung des Na-Salzes teigt man IIIa in wenig Methanol an und verrührt mit konz. Natronlauge. Die gebildeten orangefarbenen Nadeln werden mit verd. Natronlauge und wenig Methanol gewaschen. Das Rohprodukt enthält noch freies Alkali, das aber die nachfolgende Umsetzung nicht stört. Das Salz löst sich leicht in Methanol, Äthanol und in verd. Natronlauge. In Wasser tritt Hydrolyse ein.

4 g des Na-Salzes lösen sich beim Erhitzen in 200ccm Wasser nahezu auf, und kurz nach Siedebeginn setzt die Kristallisation des Flavazols ein. Nach 30 Min. wird abgesaugt und wie oben gewaschen (Ausb. 90% d. Th.). Schmp. und optische Drehung des Flavazols stimmen mit den von H. OHLE und R. LIEBIG⁹⁾ angegebenen Werten überein. Für die reine Triacetylverbindung haben wir den Schmp. 114.5° gefunden.

1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-3-[1'-phenylhydrazono-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (X): 3.54 g IIIa (0.01 Mol) werden in 100ccm Methanol und 150ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 2 g NaOH versetzt. Das entstehende Natriumsalz kristallisiert z. T. wieder aus der orangegelben Lösung aus. Das Gemisch wird bis zur vollständigen Lösung auf dem Wasserbad schwach erwärmt und mit 4.5 g Dimethylsulfat versetzt. Nach einiger Zeit kristallisiert die Methylverbindung in hellroten Nadeln. Ausb. 50–60% d. Th. Aus Methanol Schmp. 186°; $[\alpha]_D^{25}$: +95° (Pyridin, $c = 1.0$).

C₁₉H₂₀N₄O₄ (368.4) Ber. C 61.94 H 5.47 N 15.21 Gef. C 61.98 H 5.55 N 15.37

Spaltung von X mit Alkali zum 1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon (XI)¹¹⁾: 1.84 g X werden in 50ccm 30-proz. Äthanol nach Zusatz von 4ccm 33-proz. Natronlauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Ansäuern mit Essigsäure kristallisieren orangefarbene Blättchen. Ausb. 1.32 g (95% d. Th.). Aus Äthanol Stäbchen vom Schmp. 198°.

1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-3-[1'-phenylhydrazono-3'.4'-di-O-acetyl-L-threo-2'.3'.4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (XII): 3.68 g X versetzt man in 40ccm trockenem Pyridin mit 8ccm Acetanhydrid und gießt das Gemisch nach 2 Tagen auf Eis, wobei die Acetylverbindung ausflockt. Sie wird mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausb. quantitativ. Aus Methanol hellrote, längliche Blättchen oder Prismen vom Schmp. 125°. $[\alpha]_D^{25}$: -472° (Pyridin, $c = 1.0$); -641° (Chloroform, $c = 1.0$).

C₂₃H₂₄N₄O₆ (452.5) Ber. C 61.05 H 5.35 N 12.38 Gef. C 61.24 H 5.41 N 12.62

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem Hilger-Spektrophotometer „Uvispek“ unter Verwendung von 1-cm-Küvetten aufgenommen. Als Lösungsmittel diente 96-proz. Äthanol.