

HERMANN JOSEF HAAS und ANNEMARIE SEELIGER

## Cinnolin-Verbindungen als Nebenprodukte bei der Osazon-Bildung aus Aldosen

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 6. April 1963)

Bei der Darstellung von Glucosazon aus D-Glucose und Phenylhydrazin entsteht als Nebenprodukt 3-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin (XII), dessen Struktur durch Abbau zum bekannten 3-Methyl-cinnolin bewiesen wurde. Das gleiche Nebenprodukt entsteht auch aus D-Mannose, nicht jedoch aus D-Fructose, 1-Desoxy-1-*p*-toluidino-D-fructose, D-Glucosamin- und D-Isoglucosamin-hydrochlorid. Aus D-Galaktose und D-Xylose bilden sich neben den entsprechenden Phenylsazonen 3-[D-*lyxo*-Tetrahydroxybutyl]- bzw. 3-[D-*threo*-Trihydroxypropyl]-cinnolin. Der Zusammenhang zwischen der Entstehung dieser Cinnolin-Derivate und dem Mechanismus der Osazon-Bildung wird diskutiert.

Bisher wurden im wesentlichen 3 Mechanismen für die Bildung von Osazonen aus reduzierenden Zuckern und Arylhydrazinen vorgeschlagen.

Nach E. FISCHER<sup>1)</sup> (Mechanismus A) bildet sich aus Glucose und Phenylhydrazin in erster Stufe Glucose-phenylhydrazon (I). Dieses soll durch ein zweites Molekül Phenylhydrazin zu Glucoson-1-phenylhydrazon (II) dehydriert werden. II soll dann mit einem dritten Molekül Phenylhydrazin zum Osazon (III) reagieren. Von Fructose ausgehend, werden die entsprechenden Zwischenstufen IV und V durchlaufen<sup>2)</sup>.

Da es unwahrscheinlich ist, daß Phenylhydrazin hier als Oxydationsmittel wirkt<sup>3)</sup>, und da AMADORI-Verbindungen schneller und mit größerer Ausbeute als die zugrunde liegenden Aldosen Osazone ergeben, schlug F. WEYGAND<sup>4)</sup> die Mechanismen B und C vor. Bei ihnen soll die Dehydrierung der Phenylhydrazone durch eine intramolekulare Oxydoreduktion der Phenylhydrazone selbst (bei B) oder der Phenylhydrazone ihrer AMADORI-Umlagerungsprodukte (bei C) erfolgen.

Seither sind viele Arbeiten erschienen, in denen die verschiedenen Mechanismen bzw. Modifikationen derselben positiv oder negativ kommentiert wurden<sup>5)</sup>. An Zuckern, die mit Tritium markiert worden waren, wurde gezeigt<sup>6,7)</sup>, daß Mechanismus A *nicht* abläuft, Weg B *wahrscheinlich* und Weg C *bestimmt* beschritten wird.

Von den bei den verschiedenen Mechanismen formulierten Zwischenstufen sind bis jetzt nur die Phenylhydrazone (I bzw. IV), die bei A, B und C angenommen werden, mit Sicherheit als solche bekannt. F. WEYGAND, H. SIMON und J. F. KLEBE<sup>6)</sup> haben aus Glucosazon-

1) Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 821 [1887]; 23, 2118 [1890].

2) Wegen der besseren Übersichtlichkeit werden alle Formeln offenkettig geschrieben. R = -CHOH·CHOH·CHOH·CH<sub>2</sub>OH (D-*arabo*), Ph = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

3) Nach J. KENNER und E. C. KNIGHT, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 341 [1930], soll nicht Phenylhydrazin selbst, sondern dessen Kation oxydierend wirken.

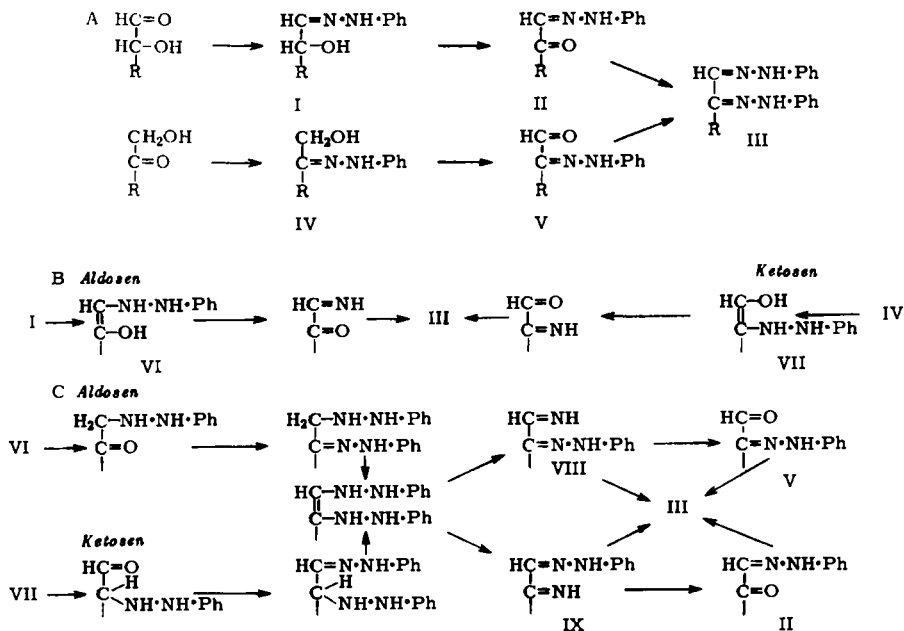
4) Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1284 [1940].

5) Literaturzusammenstellung bei den unter 6) und 7) zitierten Arbeiten.

6) F. WEYGAND, H. SIMON und J. F. KLEBE, Chem. Ber. 91, 1567 [1958].

7) H. SIMON, K. D. KEIL und F. WEYGAND, Chem. Ber. 95, 17 [1962].

Ansätzen Fructoson-1-phenylhydrazon (II), welches bei A und C als Zwischenstufe postuliert wird, isoliert<sup>8)</sup>, jedoch kann diese Substanz auch als Folgeprodukt von Glucose-phenylosazon angesehen werden<sup>9, 10)</sup>. Mit Hilfe dieser Zwischenprodukte ließ sich also keine Entscheidung für einen dieser Mechanismen treffen.



Wir versuchten nun, Zwischenprodukte der Osazon-Bildung zu fassen. Zunächst haben wir D-Glucose mit 3.7 Moll. Phenylhydrazin und 4.0 Moll. Essigsäure 1½ Stdn. im Dampfbad erhitzt, wobei D-Glucose-phenylosazon (63% d. Th.) ausfiel. Die Mutterlauge des Osazons zeigte bei papierchromatographischer Prüfung (Besprühen mit einer alkalischen Lösung von Silbernitrat in verd. Ammoniak) neben wenig Glucose und wenig Glucosazon drei starke Flecke. Zwei dieser Flecke konnten durch papierchromatographischen Vergleich D-Glucose-phenylhydrazon<sup>11)</sup> und β-Acetylphenylhydrazin zugeordnet werden. Die Intensität des dritten Flecks nahm zu, wenn man Glucose mit 3 Moll. Phenylhydrazin und 3 Moll. Essigsäure im Ölbad auf 115–120° erhitzte. Nach Abtrennung des Osazons konnten wir aus der tiefbraunen Mutterlauge die dem dritten Fleck entsprechende Substanz isolieren. Sie bildete gelbstichige Nadeln vom Schmp. 205–206° (0.98 g aus 40 g D-Glucose-monohydrat). Die Elementaranalyse stimmte auf C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Danach entsteht die Verbindung aus Glucose-phenylhydrazon C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (I) durch Austritt von 2H und H<sub>2</sub>O bzw. aus Fructoson-phenylhydrazon (II oder V) durch Abspaltung von H<sub>2</sub>O.

8) Die experimentellen Einzelheiten sind bis jetzt nicht bekannt.

9) G. HENSEKE und M. WINTER, Chem. Ber. **89**, 956 [1956].

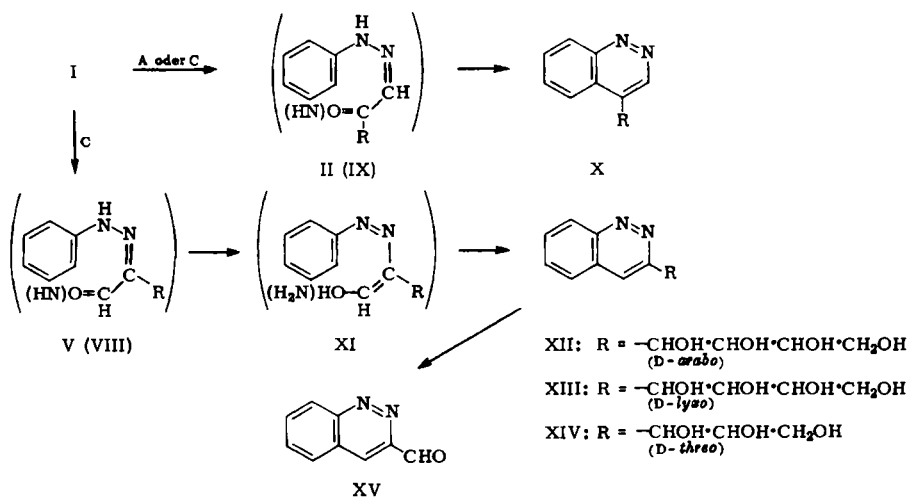
10) W. M. CORBETT, J. chem. Soc. [London] 1959, 3213.

11) G. H. STEMPER, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1350 [1934].

Alkalisches Triphenyltetrazoliumchlorid wurde nicht reduziert, Anilinhydrogenphthalat, Fehlingsche Lösung und Ninhydrin gaben keine Reaktion. Aus dem IR-Spektrum folgte, daß die Verbindung einen *o*-disubstituierten Phenylkern enthält. Acetylierung lieferte eine Tetraacetylverbindung vom Schmp. 131–132°.

Diese Befunde und die Tatsache, daß D-Mannose unter denselben Bedingungen die gleiche Verbindung  $C_{12}H_{14}N_2O_4$  lieferte, machten wahrscheinlich, daß in ihr der Molekülteil von C-3 bis C-6, der Glucose und Mannose gemeinsam ist, unverändert geblieben ist. Dafür sprach auch, daß bei 20° in 45 Min. 2.98 Moll.  $NaJO_4$  verbraucht wurden. (In weiteren 16 Std. wurden nur noch 0.08 Mol  $NaJO_4$  reduziert.) Aus solchen Ansätzen konnten wir eine optisch inaktive Verbindung  $C_9H_6N_2O$  vom Schmp. 119–120° isolieren. Diese Substanz zeigte im IR-Spektrum eine Aldehydgruppe und lieferte ein Semicarbazon vom Schmp. 253–254°. Der Aldehyd ( $C_8H_5N_2 \cdot CHO$ ) leitet sich also von einer sauerstoff-freien Verbindung ( $C_8H_6N_2$ ) ab, für die unter der Annahme, daß das Gerüst des Phenylhydrazins erhalten bleibt, nur Cinnolin in Frage kam. Die Verbindung  $C_{12}H_{14}N_2O_4$  ist somit Tetrahydroxybutyl-cinnolin. Bei der Mikrohydrierung mit  $PtO_2$  in verd. Salzsäure wurden 6.13 Moll.  $H_2$  verbraucht (5 Moll. für die Perhydrierung des Cinnolinkerns und 1 Mol. für die Hydrogenolyse der N–N-Bindung).

Die von uns isolierte Verbindung ist ein Isomeres des 3-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-chinoxalins<sup>12)</sup>. Da sich aus diesem in alkalischer Lösung durch Bestrahlung mit UV-Licht die Seitenkette abspalten läßt<sup>13)</sup>, wobei sich Chinoxalin (10–20% d. Th.) bildet, versuchten wir, unser Cinnolin-Derivat auf gleichem Wege in Cinnolin zu verwandeln. Tatsächlich gelang es, durch Bestrahlung die Seitenkette abzuspalten. Wir erhielten Cinnolin, das als Pikrat (Ausb. 20% d. Th.) durch Analyse, Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde.



<sup>12)</sup> P. GRIESS und G. HARROW, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 281, 2205 [1887].

<sup>13)</sup> R. KUHN und F. BAER, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 898 [1934].

H. OHLE und M. HIELSCHER<sup>14)</sup> erhielten aus 3-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-chinoxalin mit Phenylhydrazin beim Erhitzen in Wasser Chinoxalin-aldehyd-(3)-phenylhydrazon und beim Erhitzen in Essigsäure 1-Phenyl-3-[D-*erythro*-trihydroxypropyl]-flavazol<sup>14,15)</sup>. Es gelang nicht, diese Reaktionen auf unser Cinnolin-Derivat zu übertragen; in beiden Versuchen erhielten wir das Ausgangsmaterial fast quantitativ zurück.

Der Tetrahydroxybutylrest unseres Cinnolin-Derivats kann sich nur in Stellung 3 oder 4 befinden. Während nach Mechanismus A oder C das D-Fructoson-1-phenylhydrazon (II) bzw. dessen Imin (IX) unter H<sub>2</sub>O- bzw. NH<sub>3</sub>-Austritt cyclisieren könnte, wobei 4-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin (X) entsteht, kann man 3-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin (XII) als Cyclisierungsprodukt des D-Fructoson-2-phenylhydrazons (V) bzw. seines Imins (VIII), die nur bei Mechanismus C vorkommen, ansehen. Für die Formel X mit 4-Stellung der Seitenkette sprach, daß das als Vorstufe postulierte Fructoson-1-phenylhydrazon (II) bereits aus Osazon-Ansätzen isoliert wurde<sup>6)</sup>, und daß die Existenz von Fructoson-2-phenylhydrazon (V), das als Vorstufe für XII postuliert wird, nach den Arbeiten von G. HENSEKE unwahrscheinlich ist.

Zur Entscheidung zwischen X und XII versuchten wir, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> zur entsprechenden Cinnolincarbonsäure abzubauen und diese mit der bekannten Cinnolincarbonsäure-(4) zu vergleichen. Da unser Tetrahydroxybutyl-cinnolin gegen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in alkalischer Lösung selbst bei 100° erstaunlich resistent ist und auch bei Oxydation mit KMnO<sub>4</sub> in wäßrigem Pyridin ein beträchtlicher Teil unverändert blieb, haben wir den durch NaJO<sub>4</sub>-Abbau gewonnenen Aldehyd mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in wäßrigem NaOH oxydiert. Wir erhielten so eine Cinnolin-carbonsäure C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vom Schmp. 206° (Zers.). Authentische Cinnolin-carbonsäure-(4)<sup>16)</sup> hatte den Schmp. 190° (Zers.); der Misch-Schmp. lag bei 188° (Zers.). Die IR-Spektren beider Säuren unterschieden sich deutlich.

Dies machte wahrscheinlich, daß sich die Seitenkette in 3-Stellung befindet. Wir haben daher den Aldehyd durch WOLFF-KISHNER-Reduktion in Methyl-cinnolin übergeführt. Dabei war bemerkenswert, daß die Reduktion bereits beim Kochen mit Hydrazinhydrat in Diäthylenglykol ohne Zusatz von Alkali erfolgte. Das Pikrat des so gewonnenen Methyl-cinnolins erwies sich nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum als identisch mit authentischem 3-Methyl-cinnolin-pikrat<sup>17)</sup>. Der Misch-Schmp. mit 4-Methyl-cinnolin-pikrat<sup>16)</sup> zeigte starke Depression, das IR-Spektrum war von dem des 4-Methyl-cinnolin-pikrats deutlich verschieden. *Aus allen Befunden folgt, daß die von uns isolierte Verbindung C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 3-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin (XII) ist.*

Da dieses auch durch Abspaltung von 1 Molekül Phenylhydrazin aus Glucose-phenylosazon entstehen könnte und dann als Folgeprodukt, nicht aber als Derivat eines Zwischenprodukts der Osazon-Bildung anzusehen wäre, haben wir reines Osazon

<sup>14)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 13 [1941].

<sup>15)</sup> H. OHLE und G. A. MELKONIAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 279 [1941].

<sup>16)</sup> T. L. JACOBS, S. WINSTEIN, R. B. HENDERSON und E. C. SPAETH, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1310 [1946].

<sup>17)</sup> E. J. ALFORD und K. SCHOFIELD, J. chem. Soc. [London] **1953**, 609.

mit Phenylhydrazin in essigsaurer und salzsaurer Lösung erhitzt. In keinem Falle konnte papierchromatographisch XII nachgewiesen werden. Dieses ist also ein Cyclisierungsprodukt des Zwischenprodukts V bzw. VIII der Osazon-Bildung. *Man sieht, daß die Osazon-Bildung aus D-Glucose, jedenfalls teilweise, auf dem von F. WEYGAND vorgeschlagenen Weg C erfolgt.*

Die geringe Ausbeute an XII erklärt sich dadurch, daß die Vorstufen V bzw. VIII zum größten Teil mit weiterem Phenylhydrazin zum Osazon reagieren und nur zum geringen Teil zu XII cyclisieren.

Aus D-Fructose könnte mit Phenylhydrazin in Essigsäure nach Mechanismus C ebenfalls XII entstehen. Jedoch konnten wir bei papierchromatographischer Prüfung solcher Ansätze niemals XII nachweisen, was ebenfalls gegen die Möglichkeit spricht, daß sich XII aus Glucose-phenylosazon, das auch hier als Hauptprodukt entsteht, bildet.

Bei der Herstellung von Glucosazon aus 1-Desoxy-1-*p*-toluidino-D-fructose entstand unter den von uns gewählten Bedingungen ebenfalls kein 3-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin (papierchromatographisch geprüft). Dies ist verständlich, wenn der von F. WEYGAND vorgeschlagene Mechanismus der Osazon-Bildung aus AMADORI-Verbindungen<sup>4)</sup> zutrifft, da in diesem Fall das von uns angenommene Vorprodukt V bzw. VIII als Zwischenprodukt nicht erscheint. — Auch bei Umsetzung von D-Glucosamin- und D-Isoglucosamin-hydrochlorid zum Osazon konnten wir papierchromatographisch kein XII nachweisen.

Ringschlüsse ähnlicher Art wie V→XII wurden bereits beschrieben. So wurden Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydrazon und Homologe davon mit Hilfe von konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu Cinnolin-Derivaten cyclisiert<sup>18)</sup>. Benzil-monophenylhydrazon ging in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 3.4-Diphenyl-cinnolin über<sup>18,19)</sup>. Dies legte es nahe, zu untersuchen, ob durch Zugabe von Mineralsäure die Bildung von Osazon herabgedrückt und der Ringschluß zu XII gefördert werden könnte. Dies ist tatsächlich der Fall. Wir erhielten 20% d. Th. an XII, wenn wir D-Glucose in wäßriger Lösung mit 6 Moll. Phenylhydrazin und 3 Moll. HCl erhitzen. Die Ausbeute an Osazon betrug dann nur noch 35% d. Th. Änderte man das angegebene Mengenverhältnis von Glucose, Phenylhydrazin und HCl, so ging die Ausbeute an XII zurück.

D-Galaktose lieferte beim Erhitzen mit 6 Moll. Phenylhydrazin und 3 Moll. HCl in Wasser, neben D-Galaktose-phenylosazon, 3-[D-*lyxo*-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin (XIII) (8% d. Th.), vom Schmp. 159–160°. Seine Konstitution wurde bewiesen durch NaJO<sub>4</sub>-Abbau zu Cinnolin-aldehyd-(3), der mit dem aus 3-[D-*arabo*-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin gewonnenen Präparat identisch war.

Aus D-Xylose entsteht 3-[D-*threo*-Trihydroxypropyl]-cinnolin (XIV), dessen Struktur ebenfalls durch Abbau zu Cinnolin-aldehyd-(3) aufgeklärt wurde.

Herrn Prof. Dr. R. KUHN sind wir für die Förderung dieser Arbeit sehr dankbar. Wir danken ferner Herrn Dr. W. OTTING für Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren und Herrn H. TRISCHMANN für die Durchführung der Mikrohydrierung.

<sup>18)</sup> B. P. MOORE, Nature [London] 163, 918 [1949].

<sup>19)</sup> C. F. H. ALLEN und J. A. VANALLAN, J. Amer. chem. Soc. 73, 5850 [1951].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät nach Dr. M. TOTTOLI (W. Büchi, Flawil, Schweiz) bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Papierchromatographie diente Papier 2043 b Mgl von Schleicher & Schüll im System Pyridin/Isoamylalkohol/Wasser (40 : 35 : 30).

1. 3-[*D-arabo-Tetrahydroxybutyl*]-cinnolin (*XII*) aus Glucose, 3 Moll. Phenylhydrazin und 3 Moll. Essigsäure: 40.0 g *D*-Glucose-monohydrat, 65.0 g Phenylhydrazin, 300 ccm 2*n* Essigsäure und 300 ccm Wasser wurden 3 Stdn. gerührt und im Ölbad auf 115–120° erhitzt. Das Osazon wurde heiß abgesaugt und mit heißem Wasser gewaschen [nach Trocknen an der Luft: 61.7 g (85 %)]. Die Filtrate wurden i. Vak. verdampft und mit Äthanol nachgedampft. Der dunkelbraune Rückstand wurde mehrmals mit Benzol (insgesamt 1000 ccm) ausgekocht, dann in etwa 100 ccm heißem Wasser aufgenommen und das Filtrat 30 Min. mit Carboraffin gekocht. Aus dem Filtrat fielen 0.98 g (2 %) gelbstichige Nadeln vom Schmp. 205–206°. Es wurde aus Wasser umkristallisiert.  $R_F = 0.63 \pm 0.01$ .  $[\alpha]_D^{15} = -47.9^\circ$  ( $c = 0.92$ , *n* HCl).

$C_{12}H_{14}N_2O_4$  (250.2) Ber. C 57.59 H 5.64 N 11.20 Gef. C 57.31 H 5.32 N 11.12

2. *XII* aus Glucose, 6 Moll. Phenylhydrazin und 3 Moll. Salzsäure: 4.0 g *D*-Glucose-monohydrat, 13.0 g Phenylhydrazin, 30 ccm 2*n* HCl und 30 ccm Wasser wurden 2 Stdn. im kochenden Wasserbad erhitzt. Das Osazon wurde heiß abgesaugt und mit heißem Wasser gewaschen [Ausb. 2.5 g (35 %)]. Das Filtrat wurde auf 20° abgekühlt, von wenig zusätzlich ausgefallenem Osazon befreit, mit 2*n* NaOH auf pH 9 gebracht und drei- bis viermal mit Chloroform extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit 2*n* HCl auf pH 5–6 gebracht und mit Carboraffin gekocht. Das Filtrat wurde i. Vak. auf 30 ccm eingeengt, wobei 1.0 g (20 %) papierchromatographisch reines *XII* vom Schmp. 204–206° ausfiel. Der Misch-Schmp. mit dem nach 1. gewonnenen Präparat zeigte keine Depression.

3. *XII* aus Mannose, 6 Moll. Phenylhydrazin und 3 Moll. Salzsäure: Ein Gemisch aus 3.6 g *D*-Mannose, 13.0 g Phenylhydrazin, 30 ccm 2*n* HCl und 450 ccm Wasser wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. (Diese Verdünnung ist notwendig, um Mannose-phenylhydrazon, das sich sehr schnell bildet, in Lösung zu halten.) Aufarbeitung wie bei 2. lieferte 1.8 g (25 %) Osazon und 0.8 g (16 %) *XII* vom Schmp. 203–204°. Der Misch-Schmp. mit dem nach 1. gewonnenen Präparat zeigte keine Depression. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert.  $[\alpha]_D^{15} = -49.5^\circ$  ( $c = 0.93$ , *n* HCl).

$C_{12}H_{14}N_2O_4$  (250.2) Ber. C 57.59 H 5.64 N 11.20 Gef. C 57.73 H 5.58 N 11.39

4. Tetraacetyl-3-[*D-arabo-tetrahydroxybutyl*]-cinnolin (*XII*, OAc statt OH): Eine Suspension von 0.5 g *XII* in 10 ccm Pyridin und 10 ccm Acetanhydrid wurde 16 Stdn. bei 20° gerührt, dann war alles gelöst. Es wurde in Wasser gegossen, wobei 0.7 g (83 %) gelbliche Nadeln ausfielen. Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhielt man 0.52 g vom Schmp. 131–132°.  $[\alpha]_D^{25} = -25.7^\circ$  ( $c = 0.97$ , Pyridin).

$C_{20}H_{22}N_2O_8$  (418.4) Ber. C 57.41 H 5.30 N 6.70 Acetyl 41.15  
Gef. C 57.62 H 5.38 N 6.79 Acetyl 40.57

5. Ammonolyse von *XII*, OAc statt OH: 0.2 g Substanz, gelöst in 1 ccm Methanol, wurden mit 1 ccm  $NH_3$ -gesättigtem Methanol versetzt. Nach 2–3 Stdn. fielen Kristalle aus, die nach 8 Stdn. abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurden. Ausb. 0.1 g (84 %). Schmp. und Misch-Schmp. mit *XII* 205–206°.

6. Abbau von *XII* mit Natriumperjodat: Eine Lösung von 1.0 g *XII* in 80 ccm heißem Wasser wurde mit 80 ccm reinem Dioxan versetzt. Zur erkalteten Lösung gab man 3.4 g  $NaJO_4$  in 240 ccm Wasser. Das Gemisch blieb 70 Min. im Dunkeln stehen. Es wurde 10mal

ausgeäthert, der Äther mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und verdampft. Der zurückbleibende gelbe *Cinnolin-aldehyd*-(3) (XV) (0.55 g, 87%) vom Schmp. 117–118° wurde aus ca. 100 ccm Petroläther (80–90°) umkristallisiert. Schmp. 119–120°.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$  (158.2) Ber. C 68.35 H 3.82 N 17.71 Gef. C 68.23 H 3.69 N 18.21

7. *Cinnolin-aldehyd*-(3)-semicarbazon: 0.90 g *Cinnolin-aldehyd*-(3) (XV) wurden in 40 ccm Äthanol gelöst. Nach Versetzen mit 0.77 g *Semicarbazid*·HCl und 0.90 g Natriumacetat·3  $\text{H}_2\text{O}$  in 40 ccm Wasser erhitze man 2 Stdn. auf dem Dampfbad. Beim Abkühlen des Filtrats kristallisierten 0.9 g (74%) Rohprodukt, das aus Eisessig umkristallisiert wurde. 0.82 g vom Schmp. 253–254°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$  (215.2) Ber. C 55.81 H 4.22 N 32.55 Gef. C 56.16 H 4.01 N 32.77

8. *Cinnolin-carbonsäure*-(3): Ein Gemisch aus 0.158 g *Cinnolin-aldehyd*-(3) (XV), 3 ccm  $n$  NaOH und 1 ccm *Perhydryl* blieb 20 Stdn. bei 20° stehen. Es wurde filtriert und mit  $n$  HCl auf pH 3 gebracht, wobei die Carbonsäure ausfiel (0.08 g (46%), Schmp. 206° (Zers.)). Sie wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 206° (Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$  (174.2) Ber. C 62.07 H 3.47 N 16.09 Gef. C 62.84 H 3.44 N 16.25

9. *3-Methyl-cinnolin-pikrat*: 0.267 g *Cinnolin-aldehyd*-(3) (XV), 2 ccm Diäthylenglykol und 0.5 ccm 100-proz. Hydrazin-hydrat wurden 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Versetzen mit 20 ccm Wasser wurde ausgeäthert, der Äther mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und mit gesättigter äther. *Pikrinsäure* versetzt. Das ausgefallene Pikrat (0.38 g, 68%) wurde aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 168–170°. Der Misch-Schmp. mit *3-Methyl-cinnolin-pikrat*<sup>17)</sup> zeigte keine Depression. Zur Analyse wurde aus Äthanol nochmals umkristallisiert.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$  (373.3) Ber. C 48.26 H 2.97 N 18.76 Gef. C 47.75 H 2.92 N 19.07

10. *Cinnolin-pikrat aus XII*: 0.20 g XII wurden in 500 ccm  $n$  NaOH suspendiert und unter  $\text{N}_2$  und Kühlung mit Wasser 8 Stdn. belichtet\*). Das ockerbraune Filtrat wurde 6 Stdn. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  wurde auf 30 ccm eingedampft und mit gesättigter äther. *Pikrinsäure* versetzt. Der Niederschlag (0.058 g, 20%) wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 186–187°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material<sup>16)</sup> zeigte keine Depression.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$  (359.2) Ber. N 19.50 Gef. N 19.25

11. *3-[D-lyxo-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin* (XIII): 3.6 g *D-Galaktose*, 13.0 g *Phenylhydrazin*, 30 ccm 2  $n$  HCl und 90 ccm Wasser wurden 2 Stdn. im kochenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wurde *D-Galaktose-phenylosazon* (1.4 g, 19%) abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Filtrate wurden mit 2  $n$  NaOH auf pH 9 gebracht und mit Chloroform vier- bis fünfmal ausgeschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde auf pH 6 gebracht und mit Carboraffin 20 Min. gekocht. Das Filtrat wurde i. Vak. verdampft, mit Äthanol nachgedampft und der Rückstand mit heißem Pyridin extrahiert. Das Pyridin wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Nach Filtrieren wurde mit Carboraffin gekocht und das Filtrat i. Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde nach Auskochen mit Aceton mit sehr wenig Methanol verrieben, wobei Kristallisation erfolgte. Das Rohprodukt (0.4 g, 8%) wurde mit Aceton gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 159–160°.  $R_T = 0.61 \pm 0.02$ .  $[\alpha]_D^{25} = -19.4^\circ$  ( $c = 0.97$ ,  $n$  HCl).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  (250.2) Ber. C 57.59 H 5.64 N 11.20 Gef. C 57.30 H 5.59 N 11.36

12. *Abbau von XIII mit  $\text{NaJO}_4$* : 0.20 g XIII in 20 ccm Wasser wurden mit 0.55 g  $\text{NaJO}_4$  in 40 ccm Wasser versetzt. Man ließ 70 Min. im Dunkeln stehen. Dann wurde wie bei 6.

\*) Heraeus-Labor-Tauchlampe, Typ PL 313, Hochdruckbrenner Q 81.

aufgearbeitet: 0.085 g (67%) *Cinnolin-aldehyd-(3)* (XV), der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (80–90°) den Schmp. 115–116° zeigte. Der Misch-Schmp. mit dem nach 6. gewonnenen Präparat zeigte keine Depression.

13. 3-[*D-threo-Trihydroxypropyl*]-cinnolin (XIV): 3.0 g *D-Xylose*, 13.0 g *Phenylhydrazin*, 30 ccm 2*n* HCl und 90 ccm Wasser wurden 2 Std. im kochenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wurde die wäßrige Schicht abgegossen und die dunkle, ölige Schicht mit Wasser gewaschen. Die wäßrigen Lösungen wurden mit 2*n* NaOH auf pH 9 gebracht, mit Chloroform ausgeschüttelt und wieder auf pH 6 gebracht. Nach Kochen mit Carboraffin wurde filtriert, i. Vak. verdampft und mit Äthanol nachgedampft. Den Rückstand extrahierte man mit heißem Pyridin, das i. Vak. verdampft wurde. Beim Verreiben des Rückstands mit Äthanol erfolgte Kristallisation. Rohausbeute 0.80 g (16%). Es wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 149–150°.  $R_F = 0.65 \pm 0.02$ .  $[\alpha]_D^{25} = -57.8^\circ$  ( $c = 0.98$ ,  $n$  HCl).

$C_{11}H_{12}N_2O_3$  (220.2) Ber. C 59.59 H 5.49 N 12.72 Gef. C 59.80 H 5.28 N 12.84

14. Abbau von XIV mit  $NaJO_4$ : 0.22 g XIV in 20 ccm Wasser wurden mit 0.47 g  $NaJO_4$  in 35 ccm Wasser versetzt. Nach 70 Min. im Dunkeln wurde wie bei 6. aufgearbeitet: 0.080 g (50%) *Cinnolin-aldehyd-(3)* (XV). Schmp. 114–116° nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (80–90°). Der Misch-Schmp. mit dem nach 6. gewonnenen Präparat zeigte keine Depression.

---