

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolaboratorium in Basel (Leitung Dr. DIRSCHERL), die UV.- und IR.-Spektren in unserer physiko-chemischen Abteilung in Basel (Dr. WÜRSCH, Dr. CHOPARD) ausgeführt bzw. aufgenommen. Für wertvolle Hilfe bei der Interpretation der NMR.-Spektren danken wir den Drs. v. PLANTA und ENGLERT (Basel), und BILLETER (Nutley). Die 100-MHz-Spektren wurden von Dr. MELERA bei der Firma VARIAN AG, Zürich, aufgenommen.

SUMMARY

A new synthesis of various 2-*p*-chlorophenyl substituted hydrobenzo[a]quinolizines is described. The configuration of the various compounds has been elucidated by physical chemical methods.

Chemische Forschungsabteilungen der
HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel,
und HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, New Jersey

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 10. Mitteilung dieser Reihe: M. GERECKE & A. BROSSI, *Helv.* **47**, 1117 (1964).
- [2] A. PLETSCHER, A. BROSSI & K. F. GEY, in «Neurobiology» Vol. 4, S. 275 (1962), herausgegeben durch Academic Press (New York und London). Vgl. auch die 12. Mitteilung dieser Reihe, A. BROSSI, H. BRUDERER, M. DA PRADA, F. A. STEINER & A. PLETSCHER, Arzneimittelforschung (in Vorbereitung).
- [3] T. GOOTJES & W. TH. NAUTA, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **80**, 1223 (1961).
- [4] M. USKOKOVIĆ, H. BRUDERER, C. v. PLANTA, T. WILLIAMS & A. BROSSI, Abstr. 145. Meeting der Amer. chem. Ges. in der Sektion über Organ. Chemie, S. 21 Q (1963) und *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3364 (1964).
- [5] HOFFMANN-LA ROCHE, Belg. Patent No. 633 559, 636 798.
- [6] D. BEKE & C. SZANTAY, *Chem. Ber.* **95**, 2132 (1962).
- [7] A. BROSSI, H. LINDLAR, M. WALTER & O. SCHNIDER, *Helv.* **41**, 119 (1958).
- [8] E. W. GARBISCH & D. B. PATTERSON, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3228 (1963).
- [9] F. BOHLMANN, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).

204. Über die Reaktion von Dehydro-ascorbinsäure und anderen 2,3-Diketobutyrolactonen mit 2 Mol. *o*-Phenylendiamin

21. Mitteilung über Reduktone und Tricarbonylverbindungen [1]¹⁾

von H. Dahn und H. Moll

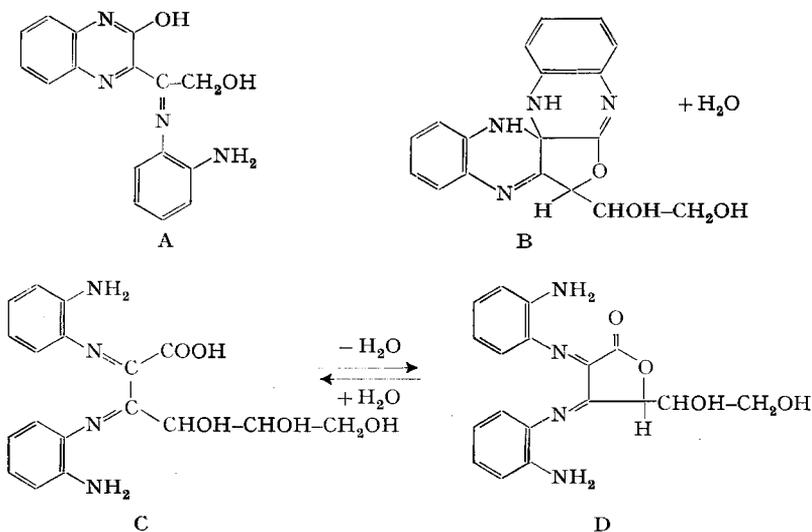
(14. VIII. 64)

2,3-Diketo- γ -lactone können mit *o*-Phenylendiamin nicht nur an den beiden Keto-Gruppen, sondern auch am Lactoncarbonyl reagieren. In der Tat sind mehrere Verbindungen aus Diketolactonen und 2 Mol. *o*-Phenylendiamin beschrieben worden; über die Struktur dieser Stoffe herrscht jedoch noch keine Klarheit. OHLE & GROSS [2] vermuteten für das Produkt aus 2,3-Diketobutyrolacton (I; R = H) und 2 Mol. *o*-Phenylendiamin die Formel A eines Hydroxychinoxalin-anils.

Zum Typus der 2,3-Diketobutyrolactone gehören auch die Dehydro-L-ascorbinsäure, das erste Oxydationsprodukt der L-Ascorbinsäure, und ihre Stereoisomeren.

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1869.

Wässrige Lösungen dieser Verbindungen lassen sich sehr leicht herstellen [3], ihre Isolierung in kristallisierter Form ist aber bis jetzt nur im Falle der Dehydro-L-ascorbinsäure selbst geglückt [4]. Die 2,3-Diketobutyrolacton-Struktur dieser Verbindungen wurde indirekt aus ihren Derivaten abgeleitet; hierzu erwiesen sich die Umsetzungsprodukte mit *o*-Phenylendiamin als sehr nützlich [5]. So erhielten ERLBACH & OHLE [6] bei der Umsetzung von wässrigen Lösungen der Dehydro-D- und der Dehydro-L-ascorbinsäure mit überschüssigem *o*-Phenylendiamin Derivate, die aus Wasser in einer farblosen und aus Alkohol in einer gelben Modifikation kristallisierten und denen sie die Struktur B zuordneten. Da die Formel B mit (nicht entfernbarem) Kristallwasser nicht befriedigte, schlug HASSELQUIST [7] für die farblose Verbindung von ERLBACH & OHLE [6] Formel C und für den aus wasserfreiem Methanol oder Aceton erhaltenen gelben Stoff die zu C gehörige Lactonformel D vor.



Im Gegensatz zu den Dehydroascorbinsäuren (Ic) sind die strukturanalogen 4-Aryl-2,3-diketobutyrolactone (Ia, b) gut kristallisierbare Verbindungen, die aus 4-Aryl-2-hydroxytetronimiden [8] durch desaminierende Oxydation [9] leicht herzustellen sind. Sie liegen als Hydrate vor und geben bei der Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin – je nach den Versuchsbedingungen – verschiedene Derivate, über deren Herstellung und Struktur im folgenden berichtet wird.

Reaktion der 2,3-Diketobutyrolactone Ia und Ib mit o-Phenylendiamin. Wurde 4-(*p*-Methoxyphenyl)-2,3-diketobutyrolacton-hydrat (Ib) in 85-proz. wässriger Essigsäure mit einem geringen Überschuss an *o*-Phenylendiamin kurze Zeit unter Rückfluss gekocht, so entstand eine blassgelbe Verbindung vom Smp. 165°. Ein analoges Derivat entstand aus 4-Phenyl-2,3-diketobutyrolacton-hydrat (Ia) mit überschüssigem *o*-Phenylendiamin mit 6N HCl bei Zimmertemperatur. Die Mikroanalysen beider Derivate zeigten, dass jeweils 1 Mol der (hydratwasserfreien) Tricarbonylverbindung (Ia bzw. Ib) mit 1 Mol *o*-Phenylendiamin 2 Mol. Wasser abgespalten hatte. In den IR.-Spektren beider Verbindungen (Fig. 1) trat eine starke Lacton-

Bande bei $5,65 \mu$ auf, während Absorptionen von NH- oder HO-Gruppen fehlten. Daraus liess sich schliessen, dass Chinoxalinlactone vom Typus II entstanden waren.

Um die Struktur von IIb zu beweisen, wurde 3-(*p*-Methoxybenzyl)-chinoxalin-carbonamid-(2) (IIIb) [10] mit Hilfe von Chromtrioxid in Eisessig zum Keton IVb oxydiert. Reduktion der Ketogruppe in IVb ergab ein γ -Hydroxyamid Vb, das nicht isoliert wurde, sondern bei der Aufarbeitung durch saure Hydrolyse direkt das Lactonderivat IIb ergab. IIb liess sich aus IIIb auch direkt durch Oxydation mit KMnO_4 in schwach schwefelsaurem Aceton herstellen. – Die Struktur IIa ergibt sich aus der Ähnlichkeit des IR.-Spektrums mit dem von IIb (Fig. 1). Ferner konnte IIa durch Kochen mit Natronlauge *via* Retroaldolspaltung zur bekannten Chinoxalin-2-carbonsäure [11] abgebaut werden.

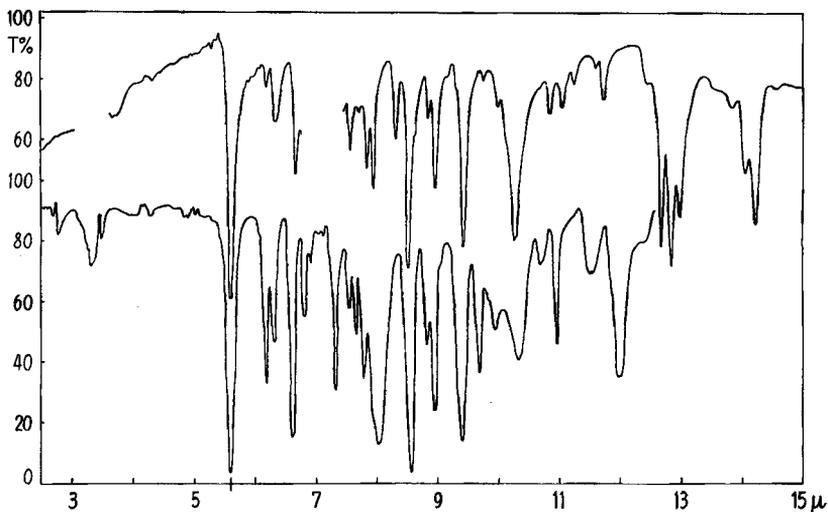


Fig. 1. IR.-Spektrn der Chinoxalinlactone IIa (obere Kurve; in Nujol) und IIb (untere Kurve; ges. Lösung in Chloroform)

Mit methanolischem Ammoniak setzte sich IIa zu einem γ -Hydroxyamid Va um, mit Phenylhydrazin zum γ -Hydroxyphenylhydrazid VIa; beide Derivate wurden bereits von verdünnter Essigsäure wieder rasch unter Rückbildung des Lactons IIa hydrolysiert. Mit dem schwächer nucleophilen *o*-Phenylendiamin reagierten die beiden Chinoxalinlactone IIa und IIb nicht mehr.

Wurden die Diketobutyrolactone Ia und Ib in alkoholischer Lösung mit überschüssigem *o*-Phenylendiamin behandelt, dann entstanden leuchtend gelbe Verbindungen, deren Mikroanalyse zeigte, dass die (hydratwasserfreien) Tricarbonylverbindungen mit 2 Mol. *o*-Phenylendiamin unter Abspaltung von 2 Mol. Wasser reagiert hatten. Für diese Stoffe hatten wir früher [9], in Anlehnung an ERLBACH & OHLE [6], Formel B angenommen, weil der Test mit salpetriger Säure (Diazotierung und Kuppelung) negativ ausfiel. Die gelben Verbindungen wurden durch verdünnte Essigsäure langsam, durch verdünnte Mineralsäuren rasch hydrolysiert, wobei sich die oben beschriebenen Chinoxalinlactone IIa und IIb und *o*-Phenylendiamin bildeten. Dieses Verhalten, das demjenigen des Amids Va und des Hydrazids VIa entsprach, liess die

Formeln von Chinoxalincarbonsäure-*o*-aminoaniliden VIIIa und b möglich erscheinen. Um diese Struktur zu beweisen, sollte die freie Aminogruppe durch chemische Reaktionen nachgewiesen werden. Diazotierungsversuche schlugen fehl, da in saurer Lösung sofort Zerfall ins Chinoxalinlacton II und *o*-Phenylendiamin eintrat. Das gleiche Resultat zeitigten alle Acetylierungsversuche mit Acetanhydrid allein oder in Gegenwart von Pyridin; einzig mit Acetanhydrid in Dimethylformamid entstand

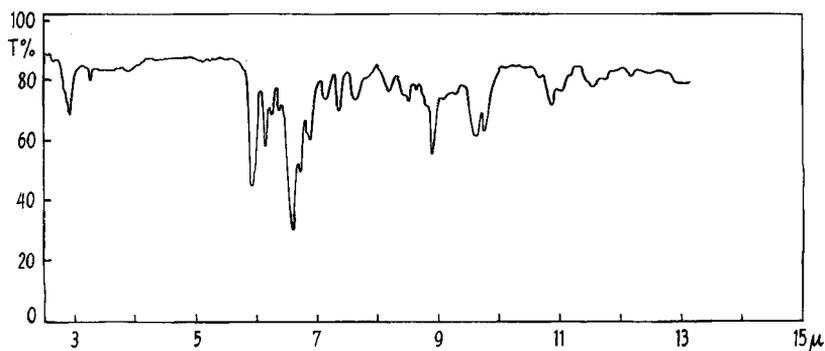
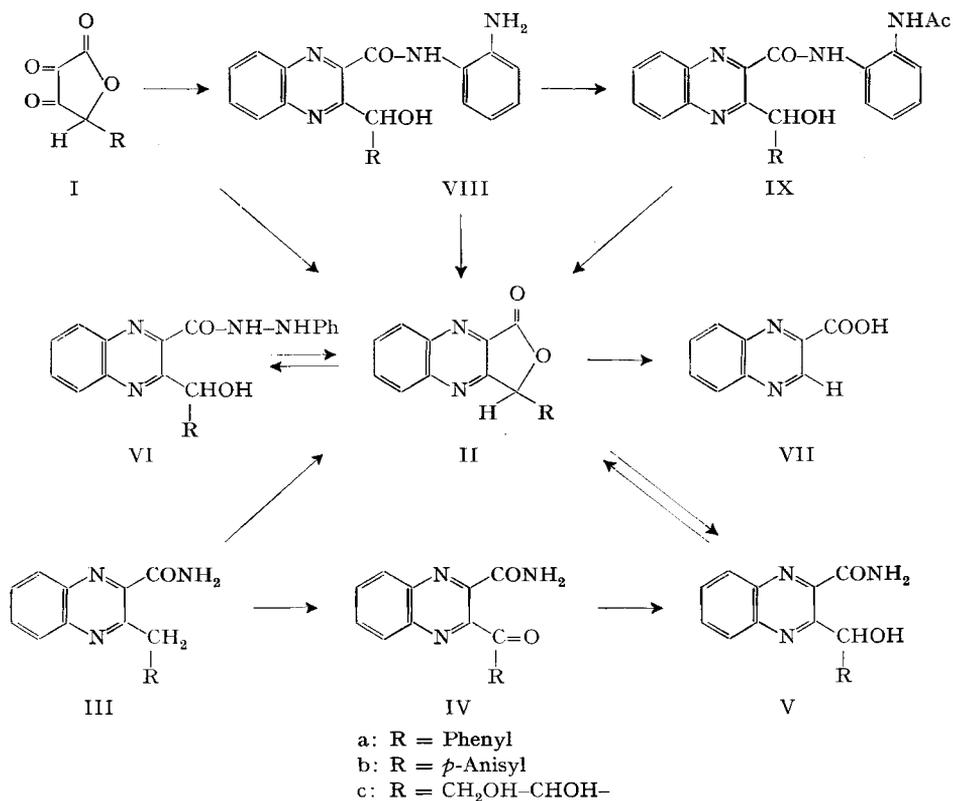


Fig. 2. IR.-Spektrum von α -Hydroxybenzyl-chinoxalincarbonsäure-*o*-aminoanilid (VIIIa) Ges. Lösung in Methylenchlorid

ein Monoacetat IX. Wie nicht anders zu erwarten, wurde auch IX von warmer verdünnter Essigsäure wieder rasch zum Lacton II abgebaut; aus der Mutterlauge konnte 2-Methylbenzimidazol isoliert werden, dessen Entstehung aus abgespaltenem N-Acetyl-*o*-phenylendiamin unter den Aufarbeitungsbedingungen zu erwarten war [12]. Das IR.-Spektrum der gelben Verbindung (Fig. 2) war mit Formel VIII in Einklang: Banden bei $5,95 \mu$ und $6,62 \mu$ sind der sekundären Amidgruppe, bei $6,15 \mu$ der primären aromatischen Aminogruppe zuzuordnen. Eine weitere, starke Bande bei $8,93 \mu$ könnte der sekundären HO-Gruppe zuzuschreiben sein. – Die Bandenkombination $5,95 \mu$ und $6,15 \mu$ könnte allerdings auch auf eine primäre Amidgruppe ($-\text{CONH}_2$) deuten, obwohl diese hier kaum in Frage kommt. Um diese Zuordnung der Absorption bei $6,15 \mu$ sicherzustellen, wurden die IR.-Spektren der Verbindungspaare Anilin/Acetanilid und N-Acetyl-*o*-phenylendiamin/N,N'-Diacetyl-*o*-phenylendiamin mit dem des *o*-Aminoanilids VIIIa verglichen (Fig. 3). Die Zuordnung der Bande bei etwa

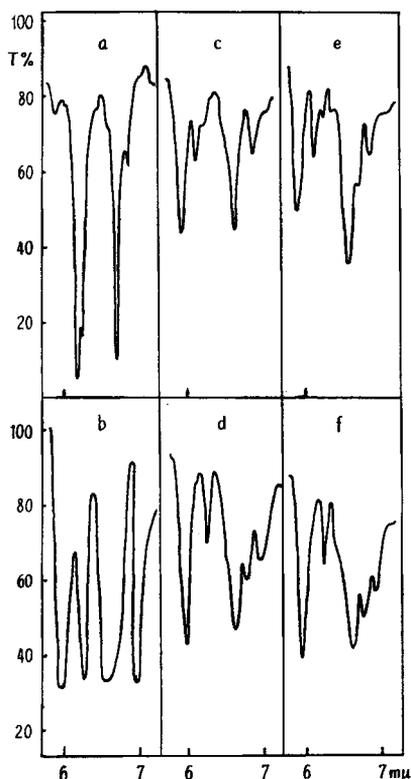


Fig. 3. Vergleich der IR.-Absorptionsbanden (in Methylchlorid) zwischen $5,8$ und 7μ von: Anilin (a) und Acetanilid (b); N-Acetyl-*o*-phenylendiamin (c) und N,N'-Diacetyl-*o*-phenylendiamin (d); VIIIa (e) und IXa (f)

$6,15 \mu$ zur primären aromatischen Aminogruppe bestätigte sich, denn diese Bande fand sich nur noch beim Anilin und beim monoacetylierten *o*-Phenylendiamin; bei den anderen Derivaten trat zwischen 6μ und $6,28 \mu$ keine Absorption auf. Auch im

N-Acetylderivat IXa (Fig. 4) fehlte die Absorption bei $6,15 \mu$, während die sekundären Amidbanden bei $5,95 \mu$ und $6,6 \mu$ bestehen blieben.

Dehydroascorbinsäure und o-Phenylendiamin. Nachdem die Struktur der Produkte aus 4-Aryl-2,3-diketobutyrolactonen und 2 Mol. *o*-Phenylendiamin als substituierte Chinoxalincarbonsäure-*o*-aminoanilide (VIII) aufgeklärt war, erhob sich die Frage, ob den Derivaten aus Dehydroascorbinsäure (Ic) und 2 Mol. *o*-Phenylendiamin die analoge Struktur VIIIc statt einer der früher vorgeschlagenen Formeln B, C oder D zukommt. Ausgehend von L-Ascorbinsäure haben wir daher durch Oxydation mit *p*-Benzochinon [7] wässrige Lösungen von Dehydro-L-ascorbinsäure hergestellt und diese mit 2 Mol. *o*-Phenylendiamin umgesetzt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte aus Wasser/Aceton (10:1) in schwach gelblichen, aus Methanol/Äther in leuchtend

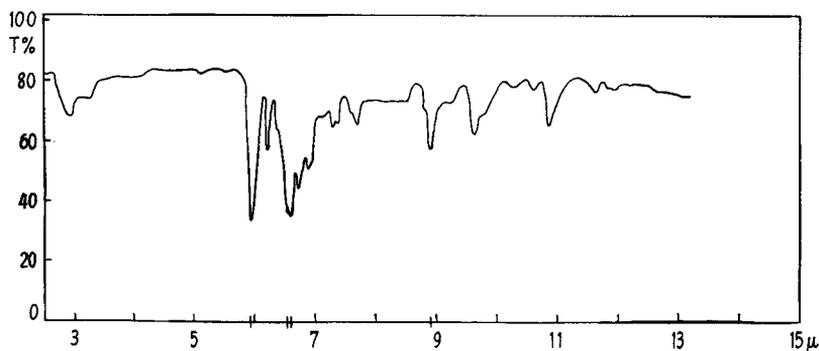


Fig. 4. IR.-Spektrum von IXa (ges. Lösung in Chloroform)

gelben Nadeln. Die farblose Verbindung wird bei 110° rasch intensiv gelb und schmilzt – wie die gelbe Verbindung – bei $177\text{--}178^\circ$ unter Zersetzung. Den beiden Derivaten kommt nach der Mikroanalyse die gleiche Summenformel zu, was die Formulierung der beiden Präparate als Paar von Hydroxysäure und zugehörigem Lacton [7] ausschliesst. Die UV.-Spektren sowie die Reaktionen der beiden Präparate waren gleich, ebenso die IR.-Spektren in gesättigter Chloroformlösung (Fig. 5); in Nujol (Fig. 6) zeigten die beiden Stoffe gleiche Lage der Absorptionen der funktionellen Gruppen, jedoch völlig verschiedene Gerüstschwingungen. Danach handelt es

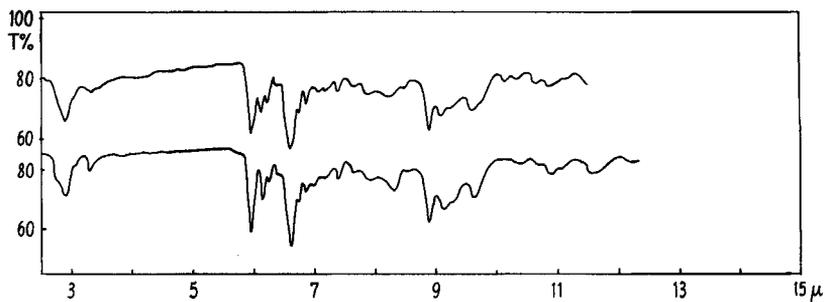


Fig. 5. IR.-Spektren (ges. Lösung in Chloroform) von farblosem VIIIc (obere Kurve) und gelbem VIIIc (untere Kurve)

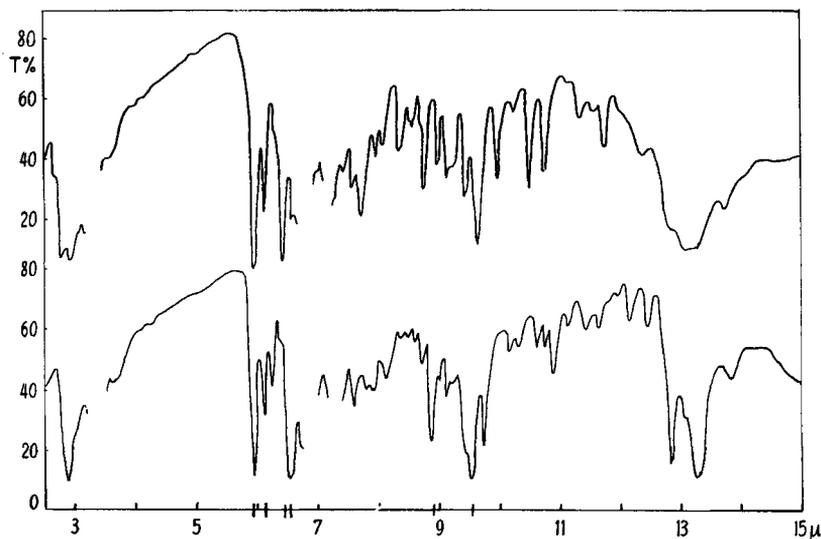


Fig. 6. IR.-Spektren (in Nujol) von farblosem VIIIc (obere Kurve) und gelbem VIIIc (untere Kurve)

sich bei den beiden Präparaten um Tautomere oder vielleicht um Kristallmodifikationen mit verschiedenen H-Brücken; da die Umwandlung beim Lösen schon bei Zimmertemperatur momentan und quantitativ ist, halten wir die zweite Erklärung für möglich.

In Nujol zeigten die beiden Stoffe die Amidbanden bei $5,95 \mu$ und $6,44$ bzw. $6,55 \mu$ sowie die Bande der primären aromatischen Aminogruppe bei $6,13 \mu$, in Übereinstimmung mit dem Spektrum von VIIIa (Fig. 2). Beide Derivate wurden durch Acetanhydrid in Dimethylformamid in das gleiche Mono-N-acetyl-Derivat verwandelt, aus dessen IR.-Spektrum die Bande bei $6,13 \mu$ verschwunden war. Aus diesen Gründen ist dem Produkt aus Dehydroascorbinsäure und 2 Mol. *o*-Phenyldiamin die Formel VIIIc zuzuordnen.

Dass dieser Stoff trotz der freien primären aromatischen Aminogruppe sich nicht diazotieren lässt, liegt wie bei VIIIa daran, dass in saurem Milieu augenblicklich Hydrolyse eintritt. Dabei bildet sich das Chinoxalinlacton IIc (Smp. 187°), dessen Formulierung durch sein IR.-Spektrum bestätigt wird. Seine Formel war bereits von ERLBACH & OHLE [6] und von HASSELQUIST [7] richtig erkannt worden²⁾.

Wir danken der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel, bestens für die dem einen von uns (H.M.) gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt (korrigiert), die Zersetzungspunkte unter raschem Aufheizen (ca. $10^\circ/\text{Min.}$). Trocknung der Analysenpräparate: ca. 14 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum über Phosphorpentoxid.

²⁾ Ausserdem kennt man ein von IIc verschiedenes Chinoxalinderivat, das aus Ic mit 1 Mol. *o*-Phenyldiamin entsteht und das als Keto-chinoxalinderivat formuliert wird [6] [13] [14].

Derivate des *p*-Methoxyphenyl-2,3-diketobutyrolactons

4-(*p*-Methoxyphenyl)-2,3-dihydroxybutyrolacton-hydrat (Ib). Zu 8,5 g (38 mMol) 4-(*p*-Methoxyphenyl)-2-hydroxytetronimid [8], in 100 ml Aceton suspendiert, wurden innerhalb 10 Min. 180 ml 0,4M FeCl₃-Lösung (72 mÄqu.) in 5-proz. wässriger Essigsäure zugesetzt. Beim Abkühlen auf 0° und Verdünnen mit 120 ml Wasser kristallisierten 7,5 g (69% d. Th.) Ib; Smp. 146–148° (unter Decarboxylierung; die Verbindung sintert bei 108–110°). Das IR.-Spektrum ist mit dem von authentischem Ib [15] identisch.

3-(α -Hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäure-lacton (IIb). – a) Aus Ib: 2,0 g (7,1 mMol) Ib und 1,0 g (9,3 mMol) *o*-Phenylendiamin wurden in 100 ml 85-proz. wässriger Essigsäure 10 Min. bei 100° gerührt. Beim Erkalten kristallisierten gelbliche Nadeln; aus Aceton/Wasser umkristallisiert Smp. 165°; 1,4 g (54%). Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton/Wasser umkristallisiert. IR.-Spektrum: s. Fig. 1. UV.-Spektrum (in Feinsprit): $\lambda_{max} = 326 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,97$); 265 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,58$); 245 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,63$).

C₁₇H₁₂O₃N₂ (292,3) Ber. C 69,85 H 4,14 N 9,59% Gef. C 69,74 H 4,23 N 9,61%

b) Aus 3-(*p*-Methoxybenzyl)-chinoxalin-carbonamid-2 (IIIb). 1,0 g (3,4 mMol) IIIb [10] in 50 ml über Permanganat destilliertem Aceton wurden mit 20 ml einer 15-proz. Lösung von KMnO₄ in 2N H₂SO₄ 3 Std. unter Rückfluss gekocht und noch heiss filtriert. Bei 0° kristallisierten 900 mg (90%) bereits reines Lacton vom Smp. 165°; Misch-Smp. mit IIb aus Ib: 165°. Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton/Wasser umkristallisiert.

C₁₇H₁₂O₃N₂ (292,3) Ber. C 69,85 H 4,14 N 9,59% Gef. C 69,53 H 4,18 N 9,68%

3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonamid (IVb). 2,0 g (6,84 mMol) IIIb in 50 ml Eisessig (über Na₂Cr₂O₇ destilliert) wurden unter Rühren bei 40–50° innerhalb 30 Min. mit 10 ml einer 10-proz. wässrigen Lösung von CrO₃ versetzt. Nach 2 Std. wurde auf 0° abgekühlt und langsam mit 40 ml Wasser verdünnt. Alsbald kristallisierten 1,63 g (78%) IVb aus; Smp. 223–225° (aus Eisessig/Wasser). Zur Analyse wurde zweimal aus Chloroform umkristallisiert.

C₁₇H₁₃O₃N₃ Ber. C 66,44 H 4,26 N 13,68 O 15,62%
(307,3) Gef. „ 66,25 „ 4,40 „ 14,11 „ 15,90%

Reduktion von IVb zu IIb: 2,0 g (6,5 mMol) IVb wurden in 50 ml Methanol suspendiert und bei 50° unter Rühren innerhalb 10 Min. mit einer Lösung von 500 mg (54 mÄqu.) NaBH₄ in 20 ml Methanol versetzt. Nach 50 Min. wurde tropfenweise mit 20 ml 2N H₂SO₄ angesäuert, heiss vom ausgeschiedenen Natriumsulfat abfiltriert und mit 25 ml kochendem Wasser verdünnt. Beim Erkalten kristallisierten 1,7 g (88%) bereits reines Lacton IIb vom Smp. 165°; Misch-Smp. mit aus Ib oder IIIb hergestelltem IIb: 165°.

3-(α -Hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäure-*o*-aminoanilid (VIIIb). 100 mg (0,37 mMol) Ib und 100 mg (0,96 mMol) *o*-Phenylendiamin wurden in 6 ml Alkohol einige Min. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierten 120 mg (80%) VIIIb; Smp. (aus Alkohol/Wasser): 180° (Zers.). Zur Analyse wurde aus Alkohol/Wasser umkristallisiert.

C₂₃H₂₀O₃N₄ (400,4) Ber. C 68,98 H 5,04 N 13,99% Gef. C 68,66 H 4,98 N 13,90%

Derivate des Phenyl diketobutyrolactons

3-(α -Hydroxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäure-lacton (IIa). 2,0 g (7,9 mMol) 4-Phenyl-2,3-diketobutyrolacton-hydrat (Ia) [9] wurden in 200 ml 6N HCl unter gelindem Erwärmen gelöst und mit 3,0 g (28 mMol) *o*-Phenylendiamin bei Zimmertemperatur gerührt. IIa kristallisierte als bald aus; nach 2 Std. wurde in Eis gekühlt, abfiltriert und aus Aceton/Wasser umkristallisiert; Smp. 184°; 2,0 g (96%). Zur Analyse wurde zweimal aus heissem Aceton umkristallisiert. IR.-Spektrum: s. Fig. 1: Lacton-carbonyl bei 5,65 μ . UV.-Spektrum (in Feinsprit): $\lambda_{max} = 328 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,95$); 247,5 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,64$).

C₁₆H₁₀O₂N₂ (262,3) Ber. C 73,27 H 3,84 N 10,68% Gef. C 73,10 H 3,68 N 10,94%

3-(α -Hydroxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäureamid (Va). 700 mg (2,7 mMol) IIa wurden in 25 ml Methanol suspendiert und mit NH₃ bei Zimmertemperatur gesättigt. Das Lacton löste sich langsam auf, und als bald begann das Amid auszukristallisieren. Nach 2 Std. wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. 700 mg (97%) farbloses Va vom Smp. 152–153°. Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol/Wasser um-

kristallisiert. IR.-Spektrum (in CHCl_3): Banden bei $3,85 \mu$ und $3,95 \mu$ (NH_2); bei $5,95 \mu$ (Amid I); bei $6,45 \mu$ (Amid II); bei $8,9 \mu$ (sek. OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ (279,3) Ber. C 68,80 H 4,69 N 15,05% Gef. C 68,67 H 4,54 N 15,24%

Beim Verrühren von Va mit 2N HCl von Zimmertemperatur oder beim Erwärmen mit verd. Essigsäure wurde rasch Ammoniak abgespalten und das Lacton IIa zurückgebildet.

3-(α -Hydroxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäurephenylhydrazid (VIa). 1,0 g (3,8 mMol) IIa in 25 ml Methanol wurden mit 1 ml Phenylhydrazin 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierte das Phenylhydrazid in langen farblosen Nadeln, die aus heissem Methanol umkristallisiert wurden: 1,2 g (95%) vom Smp. 188° (Zers.). Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert. IR.-Spektrum (in CHCl_3): Banden bei $5,98 \mu$ (Amid I); $9,0 \mu$ (sek. OH). Mit kalter verdünnter Mineralsäure oder warmer verdünnter Essigsäure trat rasch Rückbildung von IIa ein.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$ (370,4) Ber. C 71,33 H 4,90 N 15,13% Gef. C 71,02 H 4,66 N 15,38%

Chinoxalin-2-carbonsäure (VII). 1,0 g (3,8 mMol) IIa wurde in 25 ml 2N NaOH in einer N_2 -Atmosphäre 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde die stark nach Benzaldehyd riechende Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure (1:1) schwach angesäuert und auf 0° gekühlt. Nach einiger Zeit kristallisierten 400 mg (55%) VII. Aus Wasser feine Nadeln vom Smp. $215\text{--}220^\circ$ (unter Decarboxylierung); Lit. [11]: Smp. 210° (unter Decarboxylierung).

3-(α -Hydroxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäure-o-aminoanilid (VIIIIa). 1,0 g (3,9 mMol) Ia und 1,1 g (10 mMol) *o*-Phenylendiamin wurden in 25 ml Alkohol 25 Min. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierten intensiv gelbe, stark verfilzte Nadeln, die aus heissem Alkohol umkristallisiert wurden: 1,1 g (75%) vom Smp. $193\text{--}194^\circ$ (Zers.). Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. IR.-Spektrum (Abb. 2): Banden bei $5,95 \mu$ (Amid I); $6,62 \mu$ (Amid II); $6,15 \mu$ (prim. arom. Amin); $8,93 \mu$ (sek. OH). UV.-Spektrum (in Feinsprit): $\lambda_{\text{max}} = 325 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,8$); $242 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,62$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$ (370,4) Ber. C 71,33 H 4,90 N 15,13% Gef. C 71,38 H 5,05 N 15,04%

Umwandlung von VIIIIa ins Chinoxalinlacton IIa. 1,0 g (2,7 mMol) VIIIIa wurde bei Zimmertemperatur 30 Min. mit 50 ml 2N HCl verrührt, dann mit 50 ml Wasser verdünnt und abfiltriert; der Niederschlag wurde in Alkohol gelöst, mit Tierkohle kurz aufgekocht, abfiltriert und mit Wasser versetzt: beim Erkalten kristallisierten 700 mg (98%) bereits reines IIa vom Smp. 184° , Misch-Smp. mit direkt aus Ia hergestelltem IIa ohne Depression.

Nach Abfiltrieren von IIa wurde die saure Hydrolysenlösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der rötliche, kristalline Rückstand wurde mit wenig 2N NaOH verrieben und zweimal mit 10 ml Äther extrahiert. Der Äther wurde abgedampft und der Rückstand bei $60^\circ/12$ Torr sublimiert: 110 mg (38%) *o*-Phenylendiamin vom Smp. $102\text{--}103^\circ$ (Mischprobe).

3-(α -Hydroxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäure-o-acetaminoanilid (IXa). 1,0 g (2,7 mMol) VIIIIa wurde in 10 ml Dimethylformamid mit 10 ml Acetanhydrid 16 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 50° eingedampft und der ölige Rückstand aus Alkohol/Wasser kristallisiert: 900 mg (81%) IXa vom Smp. $174\text{--}175^\circ$. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. IR.-Spektrum (Fig. 4): Banden bei $5,95 \mu$ (Amid I); $6,6 \mu$ (Amid II); $6,55 \mu$ (N-Acetat); $8,9 \mu$ (sek. OH).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_4$ (412,4) Ber. C 69,89 H 4,89 N 13,59% Gef. C 69,57 H 4,95 N 13,35%

Umwandlung von IXa ins Chinoxalinlacton IIa. 500 mg (1,2 mMol) IXa wurden in 15 ml Alkohol und 15 ml 2N HCl 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde filtriert: 300 mg (94%) IIa vom Smp. 184° , Misch-Smp. mit authentischem IIa ohne Depression.

Die Mutterlauge wurde im Vakuum auf wenige ml eingeeengt, mit NaHCO_3 versetzt und mehrmals mit CHCl_3 extrahiert. Das Chloroform wurde fast vollständig abdestilliert und der Rückstand mit Petroläther versetzt, wobei 60 mg (38%) 2-Methylbenzimidazol auskristallisierten: Smp. $176\text{--}177^\circ$ (unter Sublimation); Misch-Smp. mit authentischem 2-Methylbenzimidazol: 177° (unter Sublimation).

Derivate der Dehydro-L-ascorbinsäure

Darstellung von VIIIIc, farblose Modifikation. 4,0 g (22 mMol) L-Ascorbinsäure, in 50 ml Wasser gelöst, wurden mit 2,0 g (18,5 mMol) *p*-Benzochinon in 50 ml Methanol versetzt. Die Lösung verfärbte sich momentan dunkelrot, wurde aber nach einigen Min. wieder nahezu farblos. Nach 20 Min.

wurde mit einer Lösung von 5,0 g (46 mMol) *o*-Phenylendiamin in 100 ml Wasser versetzt und 20 Min. bei 40° gerührt. Beim Erkalten kristallisierten 7,0 g (98% bez. auf *p*-Benzochinon) rohes VIIIc. Aus Aceton/Wasser kristallisierte VIIIc in farblosen, verfilzten Nadeln vom Smp. 177° (Zers.; oberhalb 110° intensive Gelbfärbung). Lit. [7]: 180–181° (bei 120° Verfärbung). Nach der Originalvorschrift [7] erhielten wir das gleiche Produkt in etwas geringerer Ausbeute. Zur Analyse wurde noch einmal aus Aceton/Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum 16 Std. bei 60° über Phosphorpentoxid getrocknet. IR.-Spektr.: s. Fig. 5, 6. UV.-Spektrum (in Feinsprit): $\lambda_{max} = 300 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,89$); $241 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,54$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$ (354,4) Ber. C 61,01 H 5,12 N 15,81% Gef. C 61,08 H 5,01 N 15,65%

Gelbe Modifikation von VIIIc: 2,0 g rohes VIIIc wurden 30 Min. in 40 ml absolutem Methanol unter Rückfluss gekocht. Die orangegelbe Lösung wurde heiss filtriert und auf 0° abgekühlt, wobei Kristallisation eintrat; diese wurde durch allmähliche Zugabe von 40 ml Äther vervollständigt. 1,3 g (65% bez. auf eingesetztes rohes VIIIc) gelbe Nadeln vom Smp. 178° (Zers.); Lit. [7]: Smp. 180–181°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Methanol/Äther umkristallisiert und bei 60° getrocknet. IR.-Spektr.: s. Fig. 5, 6. UV.-Spektrum (in Feinsprit): $\lambda_{max} = 300 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,92$); $241 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,55$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$ (354,4) Ber. C 61,01 H 5,12 N 15,81% Gef. C 61,26 H 5,32 N 15,74%

Rückverwandlung des gelben VIIIc in die farblose Modifikation: 0,70 g gelbes VIIIc wurden in 30 ml Aceton/Wasser (1:10) bis zur vollständigen Lösung gekocht; beim Abkühlen auf 0° kristallisierten 0,65 g farbloses VIIIc; Smp. 177° (Zers.; bei 110° intensive Gelbfärbung).

*3-(Trihydroxypropyl)-chinoxalin-2-carbonsäure-*o*-acetaminoanilid (IXc)*. 3,4 g (9,6 mMol) VIIIc (gelbe Modifikation) wurden in einem Gemisch aus 25 ml Dimethylformamid und 15 ml Acetanhydrid 7 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde mit 50 ml absolutem Methanol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus heissem Alkohol kristallisiert: 3,2 g feine Nadeln vom Smp. 191° (Zers.). Zur Analyse wurde noch zweimal aus Alkohol umkristallisiert. IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 5,95 μ (Amid I); 6,6 μ (Amid II); 9,6 μ (prim. Hydroxyl); 9,05 μ (sek. Hydroxyl).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4$ (396,4) Ber. C 60,60 H 5,09 N 14,13% Gef. C 60,78 H 5,27 N 14,05%

Das gleiche Produkt entstand auch aus der farblosen Modifikation von VIIIc.

3-(Trihydroxypropyl)-chinoxalin-2-carbonsäure- γ -lacton (IIc). 1,7 g (4,8 mMol) IXc wurden in 40 ml 0,5N HCl 20 Std. bei +5° stehengelassen. Beim Anreiben kristallisierten 700 mg (60%) IIc; nach Umkristallisieren aus feuchtem Aceton Smp. 187° (Zers.); Lit.: Smp. 190–191° [7]; 185–186° (Zers.) [14].

ZUSAMMENFASSUNG

4-Aryl-2,3-diketobutyrolactone liefern in saurer Lösung mit *o*-Phenylendiamin Chinoxalinlactone der Formel II, in neutralem Milieu mit 2 Mol. *o*-Phenylendiamin 3-substituierte Chinoxalin-2-carbonsäure-*o*-aminoanilide (VIII). Den früher beschriebenen analogen Produkten aus Dehydroascorbinsäure (Ic) und 2 Mol. *o*-Phenylendiamin kommt Formel VIIIc zu.

Institut für organische Chemie der Universität Basel
Laboratoire de chimie organique de l'Université de Lausanne³⁾

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 20. Mitteilung: H. DAHN & LOTTE LOEWE, *Helv.* **46**, 2431 (1963).
- [2] H. OHLE & W. GROSS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **68**, 2262 (1935).
- [3] R. W. HERBERT, E. L. HIRST, E. G. V. PERCIVAL, R. J. W. REYNOLDS & F. SMITH, *J. chem. Soc.* **1933**, 1279, 1282, 1285.
- [4] J. KENYON & N. MUNRO, *J. chem. Soc.* **1948**, 158.

³⁾ Gegenwärtige Adresse der Autoren.

