

3.530 mg Sbst.: 9.817 mg CO₂, 1.932 mg H₂O. — 2.113 mg Sbst.: 0.328 ccm N (25.5°, 760 mm).

C₁₀H₁₀N₂. Ber. C 76.1, H 6.3, N 17.7.

Gef. „ 75.86, „ 6.13, „ 17.40.

Pikrat: Orange Prismen aus Essigester, Zers.-Pkt. 194°.

Perchlorat: Nadeln aus Aceton-Äther, Zers.-Pkt. 202°.

Für die freundliche Leitung von Hrn. Prof. H. Kondo und die Unterstützung der Japanischen Gesellschaft zur Förderung der Naturwissenschaften sind wir zu Dank verpflichtet.

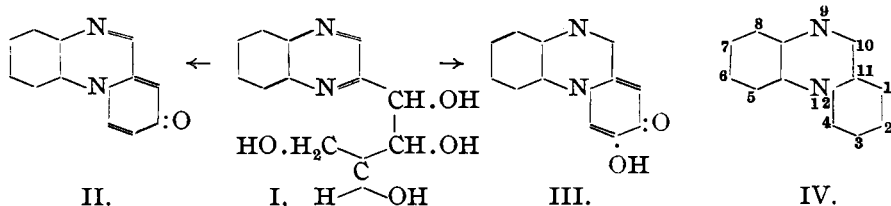
339. Kurt Maurer, Bruno Schiedt und Hans Schroeter: Über die Verwendung von Kohlenhydraten zur Synthese neuer Heterocyklen¹⁾: Glucazidon, Oxy-glucazidon und ihr chemisches Verhalten.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Jena.]

(Eingegangen am 24. Juli 1935.)

Bekanntlich führt die Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Glucose oder Fructose zum Tetraoxybutyl-chinoxalin (I). In dieser von Peter Griess zuerst beschriebenen Verbindung ist der Zucker so fest gebunden, daß der Tetraoxybutyl-Rest ohne Zerstörung des ganzen Moleküls weiter umgewandelt werden kann. Damit ist es möglich geworden, den Zucker einer neuen synthetischen Verwendung zuzuführen. Behandelt man nämlich das Tetraoxybutyl-chinoxalin mit konz. Schwefelsäure oder alkohol. Salzsäure, so tritt unter Wasser-Abspaltung ein Ringschluß ein, der zu einem neuen heterocyclischen System führt. Es vereinigt in sich, wie die Formel II zeigt, den Chinoxalin- und den γ -Pyridon-Ring. Wir schlagen für diese Verbindung die Bezeichnung „Glucazidon“ vor, die an die Genese und den Stickstoffgehalt der Substanz erinnert.

Neben diesem Hauptprodukt bildet sich beim Ringschluß ein Nebenprodukt, das nach folgender Gleichung entsteht: C₁₂H₁₄O₄N₂ — 2 H₂O — 2 H = C₁₂H₈O₂N₂. Es erwies sich, wie weiter unten begründet wird, als 3-Oxyglucazidon der Formel III und ist durch die phenolische Hydroxylgruppe orangefarbig und alkali-löslich. Über die Bezifferung des Ringsystems orientiert die Formel IV.



Es wurde nun in Erweiterung der früheren Angaben gefunden, daß der oben formulierte Ringschluß ganz allgemein mit Säuren durchführbar ist,

¹⁾ s. Maurer u. Schiedt, B. 67, 1980 [1934].

wobei Säure-Konzentrationen von 60—100% erlaubt sind. Die Versuche mit Essigsäure, Ameisensäure und Phosphorsäure innerhalb der genannten Konzentrationen führten stets in gleicher Ausbeute zu Glucazidon und Oxyglucazidon. Der Zusatz kondensierender Mittel änderte ebenfalls nichts an der Ausbeute.

Um die Auswahl an Chinoxalin-Derivaten für die Ring-Synthese zu vergrößern, wurde die Reaktion von *o*-Diaminen und Zuckern überprüft. Wie P. Griess²⁾ und später O. Hinsberg³⁾ zeigten, führt nur die Kondensation von Glucose und Fructose mit *o*-Phenylendiamin zum Chinoxalin-Ring. Wir prüften noch die epimere Mannose und fanden erwartungsgemäß auch hierbei das Tetraoxybutyl-chinoxalin als Kondensationsprodukt. Wendet man aber Galaktose oder Pentosen an, so entstehen Benzimidazol-Derivate, wie bei den oben genannten Autoren zu lesen ist. Diese reduzieren Fehlingsche Lösung im Gegensatz zu den Chinoxalinen nicht, sind also leicht zu identifizieren.

Außer der Zucker-Komponente kann aber auch ein Substituent im Benzol-Ring des *o*-Diamins den Verlauf der Kondensation beeinflussen. Toluyldiamin und *o*-Diamino-benzoesäure führen stets zu einem Benzimidazol-Derivat, so daß die gewünschte Variation der Chinoxalin-Derivate auf diese Weise nicht zu erreichen ist. Man umgeht diese Schwierigkeit am besten dadurch, daß man partiell oxydierte Zucker-Abkömmlinge für die Synthese benutzt. Dafür kommen in Frage die Osone und die α -Keto-carbonsäuren. Da nur letztere in größeren Mengen leicht zugänglich sind, stellten wir Versuche mit der α -Keto-gluconsäure an und erhielten mit verschiedenen *o*-Diaminen die gewünschten Chinoxalin-Verbindungen. Wir beschreiben zunächst die Darstellung des 3-Oxy-glucazidons und berichten später über andere Derivate dieser Reihe.

Glucazidon.

Die als Arbeits-Hypothese für das Glucazidon aufgestellte Formel II ist durch folgende Tatsachen gestützt: 1) Die Genese und Analyse der Verbindung. 2) Die Nicht-identität mit den bekannten Oxy-phenazinen und die Salzbildung. Glucazidon löst sich in konz. Säuren mit tieferer Farbe, die bei Wasser-Zusatz nach gelb umschlägt. Bei größerer Verdünnung scheidet sich die Substanz wieder ab. 3) Die Reaktion mit Jodmethyl. Das rote Jodmethylat, das sich leicht bildet, wird mit alkalischer Ferricyankalium-Lösung sofort zu 10-Oxo-glucazidon oxydiert. 4) Die Oxydation mit Kaliumpermanganat führt zu Chinoxalin- α -carbonsäure. Von dieser wenig bekannten Säure beschreiben wir einige Derivate. 5) Die Funktion des Sauerstoffatoms im Glucazidon. Die Substanz läßt sich auf keine Weise acylieren und setzt sich nicht mit Carbonyl-Reagenzien um. Für Pyridone gilt dieses Verhalten im allgemeinen als charakteristisch. Wir fanden jedoch eine Reaktion mit Grignards Reagens und formulierten in unserer ersten Mitteilung¹⁾ diese Reaktion am Sauerstoff. Das weitere Studium der entstandenen Produkte führte uns aber zu einer anderen Auffassung.

Die mit Phenyl-magnesiumbromid und Glucazidon erhaltene Verbindung ist citronengelb und läßt sich durch die verschiedensten Methoden leicht dehydrieren. Erhitzt man sie über den Schmelzpunkt, so entweicht

²⁾ B. 20, 2205 [1887].

³⁾ B. 26, 3092 [1893].

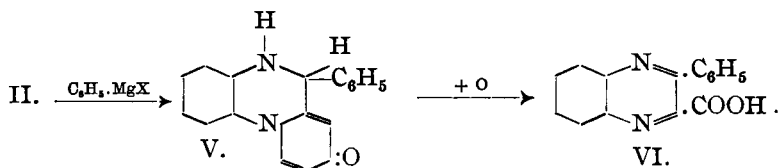
Wasserstoff unter Bildung eines Dehydroproduktes, das fast farblos ist und durch ein gut krystallisiertes Nitro- und Brom-Derivat charakterisiert werden kann. Die Dehydrierung ist ebenfalls durch Kochen in einem indifferenten Lösungsmittel, wie z. B. Tetralin, zu erreichen oder durch Oxydation in saurer Lösung. Versucht man das Grignard-Produkt in Pyridin-Lösung mit Benzoylchlorid zu acylieren, so entsteht auch der Dehydrokörper. Eine Acylierung konnte nur durch vorsichtige Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin erzielt werden, es bildet sich dabei eine Monoacetylverbindung.

Diese leichte Dehydrierbarkeit erinnert an das Verhalten der Dihydro-chinoxaline. Auch die Salzbildung zeigt ein ähnliches Bild. Während das Grignard-Produkt sich in konz. Säuren mit tief roter Farbe löst und mit Wasser nicht wieder abgeschieden wird, löst sich das Dehydroprodukt in konz. Säuren mit roter Farbe, die mit Wasser sofort nach gelb umschlägt, und wird bei weiterer Verdünnung wieder zur Abscheidung gebracht.

Die durchgreifende Oxydation des Grignard-Produktes wie der dehydrierten Substanz führt in guter Ausbeute zur 3-Phenyl-chinoxalin-2-carbonsäure (VI). Dieses Resultat zeigt, daß bei der Grignardierung des Glucazidons die Reaktion nicht am Sauerstoff einsetzt, sondern eine Addition an der N:C-Bindung 9.10 stattfindet.

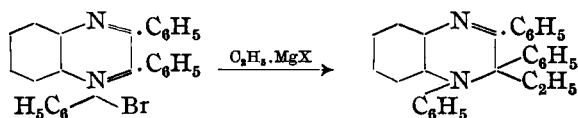
Dadurch wird die Bildung eines Dihydro-glucazidon-Derivates verständlich, das in Formel V wiedergegeben ist und die leichte Dehydrierbarkeit zwanglos erklärt. Die Formel V zeigt weiter, daß eine *N*-Acetyl-Verbindung möglich ist und ließ sich durch die Gewinnung einer Nitrosoverbindung bestätigen, die unter schonenden Versuchs-Bedingungen isolierbar ist und sich leicht unter Bildung der Dehydroverbindung (des 10-Phenyl-glucazidons) zersetzt.

Die beschriebene Reaktion verläuft demnach nach folgendem Schema:



Dieser Verlauf der Grignardschen Reaktion ist bisher an Chinoxalin-Derivaten noch nicht beobachtet worden. Wir kontrollierten ihn deshalb noch mit Benzyl- und Methyl-magnesiumbromid und erhielten auf die oben beschriebene Weise 10-Benzyl- und 10-Methyl-glucazidon.

Aus der Chinoxalin-Reihe findet sich in der Literatur ein Beispiel für die Reaktion mit Grignardschem Reagens. Es ist die Umsetzung von Äthylmagnesiumbromid mit dem quartären Salz des 2.3-Diphenyl-chinoxalins, die von Freund und Richard⁴⁾ folgendermaßen formuliert wurde:



⁴⁾ B. 42, 1101 [1909].

Wie die zitierten Autoren bemerken, ist die Anwendung des quartären Salzes von Wichtigkeit, da sonst keine Reaktion eintritt. Wir überzeugten uns davon, daß sich 2.3-Diphenyl-chinoxalin auch unter energischen Bedingungen nicht mit Grignards Reagens umsetzt. Mit Versuchen über die Reaktionsfähigkeit anderer Chinoxalin-Derivate und des Chinoxalins selbst sind wir beschäftigt. Im Vergleich zur Reaktionsfähigkeit anderer tertiärer cyclischer Amine (Pyridin, Chinolin) scheinen hier graduelle Unterschiede zu bestehen.

Die Formel des Glucazidons (II) birgt noch eine Unsicherheit in sich, auf die hingewiesen werden muß. Sie liegt in der Formulierung des Pyridon-Ringes. Formal ist es erlaubt, dem Glucazidon eine α - oder γ -Pyridon-Struktur zuzuerteilen. Wir geben letzterer den Vorzug. Die Gründe dafür sind 1) die Synthese des Glucazidons, die zwanglos nur als γ -Pyridon zu formulieren ist, 2) die Passivität des Sauerstoffs gegen das Grignard-Reagens, die ihre Parallele im Verhalten des *N*-Phenyl- γ -pyridons findet, das von Borsche⁵⁾ untersucht wurde (über das Verhalten des *N*-Phenyl- α -pyridons ist allerdings nichts bekannt), und 3) die große Resistenz des Glucazidons gegen starke Alkalien. Läge ein α -Pyridon vor, so müßte die N—C:O-Bindung aufsprengbar sein. Die Substanz blieb dagegen bei 4-stdg. Erhitzen in 30-proz. alkoholisch-wäßriger Lauge auf 170° unverändert.

10-Oxy-glucazidon.

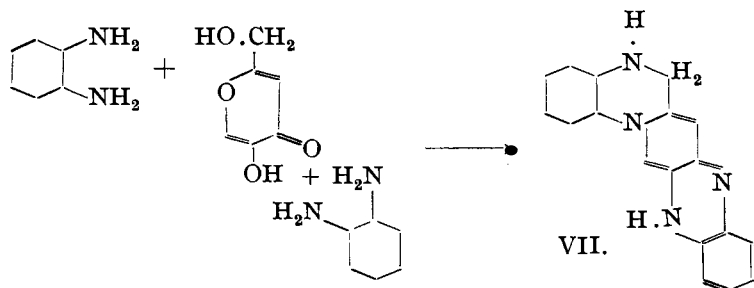
Diese Verbindung entsteht, wenn man α -Keto-gluconsäure mit *o*-Phenylendiamin zu 2-Tetraoxybutyl-3-oxy-chinoxalin kondensiert und diese Verbindung mit konz. Schwefelsäure zum Ringschluß unter Wasser-Abspaltung zwingt. Die Substanz ist alkali-löslich und gibt mit konz. Salzsäure ein krystallisiertes Chlorhydrat. Das Pikrat ist ebenfalls leicht darzustellen und krystallisiert in braunroten, derben Krystallen.

Gegen Grignards Reagens ist 10-Oxy-glucazidon indifferent, die N:C.OH-Gruppe geht selbst unter schärfsten Reaktions-Bedingungen keine Umsetzung ein.

3-Oxy-glucazidon (III).

Diese Substanz entsteht als steter Begleiter des Glucazidons und wird mit Alkali von diesem abgetrennt. Beim Ansäuern der braunroten Lösung scheiden sich orangefarbige Krystalle ab, die im Vakuum sublimierbar sind. Die schön krystallisierten Salze mit Säuren und Alkalien werden im praktischen Teil beschrieben. Die Hydroxylgruppe läßt sich verestern und mit Diazomethan veräthern. Die Nachbarschaft der Hydroxylgruppe zur C:O-Gruppe schließen wir aus dem Verhalten des 3-Oxy-glucazidons gegen *o*-Phenylendiamin, denn es bildet sich beim Erwärmen dieser beiden Komponenten in essigsaurer Lösung eine sehr schwer lösliche, bei 325° schmelzende Verbindung, die durch Kondensation entstanden ist. Glucazidon gibt diese Reaktion nicht. Dagegen entsteht ein ähnliches, wenn nicht gleiches Kondensationsprodukt beim Zusammenbringen von 2-Oxy-5-oxymethyl- γ -pyron mit *o*-Phenylendiamin. Die Reaktion wird durch folgende Formeln dargestellt:

⁵⁾ B. 54, 2683 [1921].



Die Dehydrierung der Substanz VII, die wie bei den Dihydro-chinoxalinen leicht vor sich geht und schon bei der Synthese der Verbindung erfolgen kann, liefert dann das gleiche Produkt, das aus 3-Oxy-glucuzidon und *o*-Phenylendiamin entsteht.

Im übrigen verhält sich das 3-Oxy-glucuzidon ganz ähnlich wie seine Muttersubstanz. Wir stellten vom 3-Methoxy-glucuzidon ein schön krystallisiertes Jodmethylat dar, das sich glatt zu 10-Oxo-3-methoxy-glucuzidon oxydieren ließ. Mit Phenyl-magnesiumbromid entsteht das 9.10-Dihydro-10-phenyl-3-methoxy-glucuzidon, das durch eine Acetyl- und eine Nitroso-Verbindung gekennzeichnet ist und durch Dehydrierung in das 10-Phenyl-3-methoxy-glucuzidon übergeht.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Mannose mit *o*-Phenylendiamin: 10 g Mannose und 6 g *o*-Phenylendiamin werden in 100 ccm 10-proz. Essigsäure 2 Stdn. rückfließend gekocht, dann über Nacht bei 0° aufbewahrt und das auskrystallisierte Produkt abgesaugt. Ausbeute 2.5 g. Aus Wasser wird umkrystallisiert. Schmp. 186°. Die Substanz reduziert wäßrige Fehlingsche Lösung in der Wärme. $[\alpha]_D = -72^\circ$ (in 5-n. Salzsäure).

Darstellung des 10-Oxy-glucuzidons: 5 g 3-Oxy-2-tetraoxybutyl-chinoxalin werden mit 20 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt und die erkaltete Lösung in 200 ccm Eiswasser eingetragen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Dann wird er in Aceton aufgenommen, mit Tierkohle geklärt und die filtrierte Aceton-Lösung eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wird aus Aceton-Wasser umgelöst. Zur Analyse wird bei 3 mm sublimiert. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 264°.

3.385 mg Subst.: 0.400 ccm N (22°, 737 mm).

$C_{12}H_8O_2N_2$ (212). Ber. N 13.21. Gef. N 13.26.

Die Verbindung ist in Äther, Benzol und Chloroform schwer löslich, in Wasser unlöslich, in Alkohol mäßig und in Aceton gut löslich. In Alkali löst sie sich mit gelber Farbe und wird mit Säuren wieder ausgefällt. 10-Oxy-glucuzidon läßt sich nicht acylieren und reagiert nicht mit Grignardschem Reagens.

Oxydation des Glucuzidons: 4 g Glucuzidon werden in 300 ccm über Permanganat destilliertem Aceton gelöst und im Soxhlet-Apparat, dessen Hülse mit 30 g fein gepulvertem Kaliumpermanganat beschickt ist, bis zur Entfärbung gekocht. Zu dem abgesaugten und getrockneten Brauneisen wird soviel schweflige Säure gegeben, bis eine rein gelbe Suspension

entstanden ist. Der gelbe Rückstand wird rasch abgesaugt, mit Wasser gewaschen und kurz mit verd. Salzsäure aufgekocht. Aus der erkalteten Lösung erhält man 2 g Chinoxalin- α -carbonsäure. Aus Wasser farblose, verfilzte Nadeln. Schmp. 210° unter Aufschäumen. Die Säure ist unterhalb des Schmelzpunktes sublimierbar, löslich in heißem Wasser, Alkohol, Chloroform und Aceton. Die wäßrige Lösung gibt mit FeSO_4 eine rotviolette Färbung. Aus der heiß gesättigten Lösung fällt Ferrichlorid kleine, gelbbraune Oktaeder. Das Natriumsalz krystallisiert aus der heißen, natronalkalischen Lösung, in dünnen, seidig glänzenden Nadeln.

5.385 mg der freien Säure : 12.365 mg CO_2 , 1.774 mg H_2O . — 3.750 mg Sbst. : 0.450 ccm N (22°, 734 mm).

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$ (174). Ber. C 62.07, H 3.45, N 16.10.
Gef. „ 62.60, „ 3.69, „ 16.10.

Methylester: 0.5 g Chinoxalin-carbonsäure werden mit ätherischer Diazo-methan-Lösung methyliert. Aus Ligroin erhält man die Substanz in zu Büscheln vereinigten Nadeln, Schmp. 113°.

Brenzreaktion: 1 g Säure wird im Säbelkölbchen im Ölbade destilliert. Bei 220° beginnt die Kohlensäure-Entwicklung, bei 230° destilliert Chinoxalin über. Das in Wasser schwer lösliche Oxalat schmilzt bei 183°. Mit Pikrinsäure in alkohol. und mit Ferrocyankalium in wäßriger Lösung fallen in Übereinstimmung mit synthetischem Chinoxalin krystallisierte Salze aus. In salzsaurer Lösung bildet sich mit Platinchlorwasserstoffsäure ein goldgelbes Platinsalz, dessen Analyse auf das Platinchlorid-Doppelsalz des Chinoxalins stimmt.

0.0464 g Sbst. : 0.0136 g Pt.

$(\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2)_2, \text{H}_2\text{PtCl}_6$ (670). Ber. Pt 29.14. Gef. Pt 29.30.

Nitrierung des Glucazidons: 3 g werden in 10 ccm Eisessig gelöst und langsam 4 ccm rauchende Salpetersäure zugegeben. Durch Kühlung hält man die Reaktion in Grenzen. Nach dem Erkalten wird unter kräftigem Rühren tropfenweise Wasser zugesetzt, wobei das Nitroprodukt als gelbe Krystallmasse ausfällt. Nach dem Waschen mit Wasser wird aus Eisessig oder Dioxan umgelöst. Auch aus Essigester scheidet sich Mononitroglucazidon in feinen, glänzenden, hellgelben Nadeln ab. Schmp. 215°. Die Verbindung ist schwer löslich in Aceton, Benzol und Äther, unlöslich in Wasser und Petroläther. Sie sublimiert im Vakuum bei 160° Badtemperatur.

3.103 mg Sbst. : 0.475 ccm N (21°, 737 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3$ (241). Ber. N 17.44. Gef. N 17.24.

Die Grignardierung des Glucazidons und die Umsetzungen des 9.10-Dihydro-10-phenyl-glucazidons.

Die Reaktion des Glucazidons mit Phenyl-magnesiumbromid verläuft glatt und ist bereits beschrieben worden¹⁾. Die Darstellung der Nitrosoverbindung gelang bei folgender Arbeitsweise: 1.4 g des Grignard-Produktes werden in 20 ccm Eisessig gelöst und unter Eis-Kühlung 0.5 g Natriumnitrit, in wenig Wasser gelöst, zugefügt. Die rote Lösung nimmt sofort gelbe Farbe an unter Abscheidung eines gelben Niederschlages. Dieser wird nach 30 Min. abgesaugt und gründlich mit Äther gewaschen. Aus kaltem Aceton unter Wasser-Zusatz wird umgelöst. Schmp. 158° unter Gasentwicklung.

Liebermannsche Reaktion positiv. Beim Erwärmen in Eisessig geht die Nitroverbindung in das Dehydroprodukt (s. u.) über.

4.386 mg Sbst.: 0.538 ccm N (25°, 749 mm).

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ (303). Ber. N 13.86. Gef. N 13.85.

Oxydation und Darstellung der 3-Phenyl-chinoxalin-2-carbonsäure.

5 g des Grignard-Produktes werden mit 200 ccm Aceton und 20 g Permanganat mit aufgesetztem Soxhlet-Apparat (s. o.) 3 Stdn. gekocht, der abfiltrierte Braunstein mit Aceton nachgewaschen und mit schwefliger Säure gelöst. Es bleibt ein hellgelber Rückstand: 3.7 g. Beim Anreiben mit konz. Salzsäure krystallisiert die Phenyl-chinoxalin-carbonsäure. Sie wird aus Wasser mit Tierkohle unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure umgelöst. Dünne Nadeln. Schmp. 153° unter CO_2 -Entwicklung.

$C_{18}H_{10}O_2N_2$ (250). Ber. C 72.0, H 4.0, N 11.2.

Gef. „ 71.85, „ 4.8, „ 11.10.

Die freie Säure gibt in wäßriger Lösung mit Ferrosalz eine schwache Violettfärbung. Aus konz. Natronlauge krystallisiert das Natriumsalz in farblosen, langen Nadeln.

Brenzreaktion: 1.2 g der Carbonsäure werden über den Schmelzpunkt erhitzt, bis die Kohlensäure-Entwicklung aufhört. Dann wird das gebildete Öl mit Äther und Benzol angerieben, von wenig Ungelöstem abfiltriert und nach Aufhellung mit Tierkohle eingedunstet. Schwach gelbe Krystalle, Schmp. 78°. Das Pikrat schmilzt bei 124°. Ein Vergleichs-Präparat von 3-Phenyl-chinoxalin nach O. Hinsberg gab die gleichen Werte und die gleichen Misch-Schmelzpunkte.

Darstellung des 10-Phenyl-glucazidons durch Dehydrierung des Grignard-Produktes. 4 g des Produktes werden aus einem Säbelkolben mit tiefem Ansatz schnell destilliert. Es entweicht Wasserstoff. Das übergehende gelbbraune Öl erstarrt rasch und wird mit Äther verrieben. Aus Methanol erhält man schwach gelbe Krystalle. Schmp. 125°. Ausbeute: 1.5 g. Löslich in Benzol, Chloroform, Aceton, Essigester und heißem Alkohol. — 2 g des Grignard-Produktes werden in 50 ccm Tetralin 1 Stde. zum Sieden erhitzt; dann wird die Lösung konzentriert und das Dehydroprodukt nach dem Erkalten abgesaugt. Ausbeute: 1 g. — Die Dehydrierung kann ferner mit saurer Permanganat-Lösung (in Aceton) vorgenommen werden, wobei freilich ein Teil weiter oxydiert wird.

5.708, 5.665 mg Sbst.: 16.645, 16.550 mg CO_2 , 2.250, 2.255 mg H_2O . — 2.980 mg Sbst.: 0.270 ccm N (22°, 734 mm).

$C_{18}H_{12}ON_2$ (272). Ber. C 79.41, H 4.45, N 10.32.

Gef. „ 79.51, 79.68, „ 4.41, 4.45, „ 10.30.

Platinsalz: Auf Zusatz von Platinchlorwasserstoffsäure zu einer konz. salzsäuren Lösung der Substanz scheiden sich schon in der Hitze goldgelbe, glänzende Krystalle ab.

0.0624 g Sbst.: 0.0128 g Pt.

$(C_{18}H_{12}ON_2)_2, H_2PtCl_6$. Ber. Pt 20.47. Gef. Pt 20.51.

Bromderivat: 0.5 g der neuen Verbindung werden in 2 ccm Eisessig gelöst und 0.3 g Brom zugegeben. Die leicht getrübbte Lösung wird einige Min. erwärmt und nach dem Erkalten tropfenweise mit Wasser versetzt.

Der ausgeschiedene Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkrystallisiert. Schöne, glänzende Nadeln vom Schmp. 170°. Gut löslich in Benzol, Essigester, Aceton, Chloroform und heißem Alkohol.

3.720 mg Sbst.: 0.260 ccm N (22°, 737 mm).

$C_{18}H_{11}ON_2Br$ (351). Ber. N 7.98. Gef. N 7.84.

Nitroderivat: 0.5 g der Substanz werden in 2 ccm Eisessig gelöst und 0.5 ccm rauchende Salpetersäure zugegeben. Nach dem Erkalten wird durch vorsichtigen Wasser-Zusatz das Nitroprodukt abgeschieden und aus Essigester oder Alkohol umkrystallisiert. Hellgelbe, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 235°. Mäßig löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

3.560 mg Sbst.: 0.413 ccm N (22°, 736 mm).

$C_{18}H_{11}O_3N_3$ (317). Ber. N 13.25. Gef. N 13.10.

10-Benzyl-glucazidon.

Glucazidon liefert mit Benzyl-magnesiumbromid das früher beschriebene Benzylprodukt, das als 9.10-Dihydro-10-benzyl-glucazidon anzusprechen ist. Die Dehydrierung gelingt leicht. Destilliert man 4 g der Substanz, so geht ein rotes Öl über, das, mit Methanol angerieben, rasch krystallisiert. Aus Methylalkohol und Wasser erhält man hellgelbe, farblose Nadeln. Schmp. 94°. In konz. Säuren löst sich die Verbindung mit roter Farbe.

4.053 mg Sbst.: 0.352 ccm N (25°, 750 mm).

$C_{19}H_{14}ON_2$ (286). Ber. N 9.79. Gef. N 9.82.

10-Methyl-glucazidon.

3.6 g Jodmethyl und 0.6 g Magnesium werden in 20 ccm Äther umgesetzt und dann 3 g Glucazidon in 80 ccm Äther zugefügt. Nach Aufarbeitung des Ansatzes erhält man 1.4 g des 9.10-Dihydro-10-methyl-glucazidons. Aus Aceton unter Zugabe von Wasser wird umkrystallisiert. Schmp. 185°. Die Verbindung ist in Wasser und Petroläther unlöslich und löst sich in konz. Säuren mit roter Farbe, die bei Wasser-Zusatz bestehen bleibt. 5 g des Dihydro-Produktes werden möglichst rasch aus einem Kölbchen destilliert, wobei Wasserstoff entweicht; das übergegangene Öl wird mit Äther verrieben. Aus Methanol schwach gelbe Krystalle, Schmp. 98°.

45.4 mg Sbst.: 123.8 mg CO_2 , 17.7 mg H_2O . — 4.069 mg Sbst.: 0.502 ccm N (26°, 740 mm).

$C_{13}H_{10}ON_2$ (210). Ber. C 74.3, H 4.8, N 13.34.

Gef. „ 74.4, „ 4.36, „ 13.7.

10-Methyl-glucazidon löst sich in verd. Salzsäure mit gelber Farbe. Aus konz. salzsaurem Lösung fällt ein schön krystallisiertes, gelbbraunes Platinsalz aus. Das Goldsalz krystallisiert in gelben Nadeln.

3-Oxy-glucazidon.

Die schon beschriebene Verbindung entsteht bei der Behandlung von Tetraoxybutyl-chinoxalin mit 80-proz. Schwefelsäure als Nebenprodukt und kann auf Grund der Alkali-Löslichkeit leicht isoliert werden. Sie krystallisiert aus Ligroin in prächtigen, rot-gelben, irisierenden Nadeln

vom Schmp. 159° und ist gut löslich in allen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther, in konz. Säuren und in Alkalien.

5.100 mg Sbst.: 12.725 mg CO₂, 1.810 mg H₂O. — 2.918 mg Sbst.: 0.340 ccm N (24°, 749 mm). — 3.445 mg Sbst.: 0.403 ccm N (21°, 749 mm).

C₁₂H₈O₂N₂ (212). Ber. C 67.93, H 3.77, N 13.21.

Gef. „ 68.05, „ 3.97, „ 13.33, 13.40.

Aus einer heißen Lösung der Substanz in konz. Kalilauge scheidet sich beim Erkalten ein Kaliumsalz in ziegelroten Krystallen aus. Wird die Lösung in heißer konz. Salzsäure mit HgCl₂-Lösung versetzt, so krystallisiert nach kurzer Zeit ein Quecksilberchlorid-Salz in kleinen, schweren, dunkel-braunroten Würfeln aus, die starken grünlichen Oberflächen-Glanz haben.

In heißer konz. Salzsäure löst sich Oxy-glucazidon mit tief carminroter Farbe; beim Erkalten scheidet sich ein Chlorhydrat in schönen, goldgelben Nadeln aus. Es schmilzt nach vorherigem Sintern bei 203° und wird mit Wasser oder verd. Alkohol leicht hydrolysiert.

3.693 mg Sbst.: 0.356 ccm N (21°, 737 mm).

C₁₂H₈O₂N₂.HCl (248.5). Ber. N 11.27. Gef. N 11.15.

Acetylverbindung: 0.5 g 3-Oxy-glucazidon werden in 5 ccm Pyridin gelöst und zu der roten Lösung 2 ccm Acetanhydrid gegeben; dabei schlägt die Farbe fast augenblicklich nach gelb um. Beim Eingießen in Wasser scheidet sich 3-Acetoxy-glucazidon als schwach gelber Niederschlag ab. Aus verd. Methanol krystallisieren fast farblose Plättchen, Schmp. 103°. Gut löslich in allen organischen Lösungsmitteln, außer Petroläther.

3.530 mg Sbst.: 0.330 ccm N (20°, 757 mm).

C₁₄H₁₀O₃N₂ (254). Ber. N 11.02. Gef. N 10.85.

Benzoylverbindung: 0.5 g 3-Oxy-glucazidon werden in 5 ccm Pyridin + 5 ccm Chloroform gelöst, mit 0.35 g Benzoylchlorid versetzt und nach Stehen über Nacht in der üblichen Weise aufgearbeitet. Der erhaltene Sirup krystallisiert beim Verreiben mit Alkohol; aus verd. Methanol wird das 3-Benzoxy-glucazidon in farblosen, dünnen Nadeln erhalten, Schmp. 128°.

3.937 mg Sbst.: 0.310 ccm N (21°, 753 mm). — 3.915 mg Sbst.: 0.310 ccm N (21°, 753 mm).

C₁₉H₁₂O₃N₂ (316). Ber. N 8.86. Gef. N 9.06, 9.11.

3-Methoxy-glucazidon: 1 g 3-Oxy-glucazidon wird in 100 ccm Benzol gelöst und mit ätherischer Diazo-methan-Lösung versetzt (aus 5 g Nitroso-methylharnstoff bereitet). Nach Stehen über Nacht wird kurz mit verd. Natronlauge gewaschen und die getrocknete Lösung eingedampft. Der größtenteils krystallisierte Rückstand wird mit wenig Methanol angerieben und abgesaugt. Durch Umlösen aus verd. Methanol erhält man den Methyläther in harten, gelb-roten Krystallen. Schmp. 139°. Ausbeute: 0.7 g. Gut löslich in organischen Solvenzien.

4.656 mg Sbst.: 11.850 mg CO₂, 1.860 mg H₂O. — 3.843 mg Sbst.: 0.410 ccm N (22°, 757 mm).

C₁₃H₁₀O₂N₂ (226). Ber. C 69.12, H 4.42, N 12.40.

Gef. „ 69.41, „ 4.47, „ 12.30.

Umsetzung von 3-Methoxy-glucazidon mit Phenyl-magnesiumbromid zu 9.10-Dihydro-10-phenyl-3-methoxy-glucazidon.

0.5 g Methoxy-glucazidon (oder vorteilhafter das von Diazo-methan befreite Methylierungsgemisch von 0.5 g Oxy-glucazidon) werden mit einer

Grignard-Lösung aus 1 g Brom-benzol, 0.15 g Magnesium und 10 ccm Äther zur Reaktion gebracht, wobei sich ein roter Niederschlag ausscheidet. Das Gemisch wird 10 Min. im Sieden gehalten, dann mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Benzol ausgezogen. Nach Eindampfen der Benzol-Lösung wird ein rasch krystallisierendes Öl erhalten. Man verreibt den Krystallbrei mit wenig Benzol-Ligroin-Gemisch und saugt das rein gelbe Krystallpulver ab. Ausbeute: 0.6—0.7 g. Aus verd. Alkohol scheidet sich die Verbindung in glänzenden, intensiv gelben Krystallen ab. Schmp. 178°. Sie ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, außer Petroläther; in Säuren geht sie mit roter Farbe in Lösung, namentlich beim Erhitzen.

5.978, 6.140 mg Sbst.: 16.495, 16.890 mg CO₂, 2.900, 2.885 mg H₂O. — 3.727 mg Sbst.: 0.295 ccm N (22°, 757 mm).

C₁₉H₁₆O₂N₂ (304). Ber. C 74.98, H 5.30, N 9.21.
Gef. „ 75.23, 75.02, „ 5.43, 5.26, „ 9.12.

Pikrat: Aus einer mit Pikrinsäure versetzten, benzolischen Lösung der Base krystallisiert das Pikrat in scharlachroten Blättchen mit starkem Oberflächen-Glanz. Schmp. 167° unt. Zers.

3.212 mg Sbst.: 0.375 ccm N (22°, 734 mm).

C₂₆H₁₉O₉N₅ (533). Ber. N 13.13. Gef. N 13.10.

Chlorhydrat: Aus einer Lösung der Substanz in heißer verd. Salzsäure krystallisiert beim Erkalten ein Chlorhydrat in dunkelroten Stäbchen mit grünlichem Oberflächen-Glanz. Schmp. 139° unt. Zers.

3.571 mg Sbst.: 0.245 ccm N (22°, 757 mm).

C₁₉H₁₆O₂N₂, HCl (340.5). Ber. N 8.22. Gef. N 8.20.

Nitrosoverbindung des 9.10-Dihydro-10-phenyl-3-methoxyglucazidons: 0.5 g der Dihydroverbindung werden in Eisessig gelöst und bei 0° 0.25 g Natriumnitrit in Wasser zugegeben. Es scheidet sich zunächst ein amorpher, gelber Niederschlag ab, der mit Methanol verrieben wird. Aus Methylalkohol unter Zusatz von Wasser erhält man intensiv gelbe, glänzende Krystalle. Schmp. 153° unter Gasentwicklung.

4.239 mg Sbst.: 0.473 ccm N (25°, 754 mm).

C₁₉H₁₆O₃N₂ (333). Ber. N 12.61. Gef. N 12.66.

10-Phenyl-3-methoxyglucazidon: Erwärmt man die Nitrosoverbindung in Eisessig, so zersetzt sie sich, und aus der Essigsäure-Lösung fällt nach Zusatz von Wasser das Dehydroprodukt aus. Aus Methanol fast farblose Tafeln, Schmp. 99°.

3.748 mg Sbst.: 0.325 ccm N (25°, 743 mm).

C₁₈H₁₄O₂N₂ (290). Ber. N 9.66. Gef. N 9.71.

Umsetzung von 3-Oxyglucazidon mit Phenyl-magnesiumbromid.

0.5 g Oxyglucazidon werden in 50 ccm Benzol gelöst und mit einer Grignard-Lösung aus 1.5 g Brom-benzol und 0.22 g Magnesium zu Reaktion gebracht. Das nach bekannter Aufarbeitung resultierende Öl wird mit wenig Äther verrieben und zur Krystallisation stehen gelassen. Der nach einiger Zeit ausgeschiedene Niederschlag scheidet sich aus verd. Alkohol in goldgelben Krystallen vom Schmp. 147° ab. Die Löslichkeits-Verhältnisse sind annähernd die gleichen wie bei dem entsprechenden Methoxyderivat; etwas schwerer löslich in Benzol und Äther. Die Hydroxylgruppe bedingt die Löslichkeit in verd. Alkalien, aus denen die Substanz beim Ansäuern mit Essigsäure wieder ausfällt.

Das Pikrat war nicht krystallisiert zu erhalten, sondern blieb ölig.

Chlorhydrat: In heißer verd. Salzsäure löst sich die Substanz mit roter Farbe; beim Erkalten krystallisiert ein Chlorhydrat in rot-braunen Stäbchen mit grünlichem Oberflächen-Glanz. Schmp. 158° unt. Zers.

3.270 mg Sbst.: 0.245 ccm N (22°, 757 mm).

$C_{18}H_{14}O_2N_2 \cdot HCl$ (326.5). Ber. N 8.58. Gef. N 8.64.

Diacetylverbindung: Durch Acetylierung mit Pyridin + Acetanhydrid wird ein Diacetat erhalten, das aus verd. Methanol in fast farblosen, derben Krystallen ausfällt. Schmp. 150°.

3.655 mg Sbst.: 0.241 ccm N (22°, 736 mm).

$C_{22}H_{18}O_4N_2$ (374). Ber. N 7.49. Gef. N 7.39.

Darstellung und Oxydation des 3-Methoxy-glucazidon-Jodmethylats.

0.50 g Methoxy-glucazidon werden im Einschmelzrohr mit 1 ccm Methyljodid 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der krystallisierte Rohr-Inhalt mit Benzol herausgespült und abgesaugt. Durch Umlösen aus Wasser erhält man das Jodmethylat in derben Krystallen, die infolge ihres starken Oberflächen-Glanzes in der Aufsicht grün, in der Durchsicht dunkelrot erscheinen. Schmp. 214° unt. Zers.

3.177 mg Sbst.: 0.208 ccm N (22°, 757 mm).

$C_{14}H_{13}O_2N_2J$ (368). Ber. N 7.63. Gef. N 7.55.

Die Oxydation des Jodmethylats geht anscheinend weniger glatt als die des methoxyl-freien Analogons, vor allem ist die Ausbeute wesentlich geringer. 0.5 g werden in 50 ccm Wasser heiß gelöst, die Lösung filtriert, rasch abgekühlt und mit alkalischer Ferricyankalium-Lösung versetzt. Die Farbe hellt sich stark auf, und die Lösung trübt sich; nach längerem Stehen scheidet sich ein gelb-brauner Niederschlag aus. Durch Umkrystallisieren aus Methanol wird das 10-Oxo-9-methyl-3-methoxy-glucazidon in gelben Blättchen erhalten. Schmp. 131°.

3.405 mg Sbst.: 0.325 ccm N (21°, 737 mm).

$C_{14}H_{12}O_3N_2$ (256). Ber. N 10.94. Gef. N 11.04.

340. F. G. Fischer und K. Hultsch: Über den Aufbau der Kette von Carotinoiden durch Kondensation von 3-Methylbuten-(2)-al-(1) (Über Aldol-Kondensationen, III. Mittel.).

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 29. Juli 1935.)

Eine Reaktionsfolge zum Aufbau der für Carotinoide typischen Kette hat die doppelte Aufgabe zu erfüllen: Sie muß erstens das Kohlenstoff-Gerüst mit den gesetzmäßig gelagerten Methyl-Verzweigungen herstellen; sie muß zweitens gleichzeitig in diesem Gerüst die Reihe der konjugierten Doppelbindungen ausbilden.

Das hydrierte Kohlenstoff-Skelett von Carotinoiden ist von P. Karrer und Mitarbeitern¹⁾ durch Verknüpfung verschiedener Reaktionen in einigen Fällen aufgebaut worden, so beim Perhydro-lycopin, -bixin und -croctin.

¹⁾ Helv. chim. Acta **11**, 1201 [1928], **15**, 1399 [1932], **16**, 297 [1933].