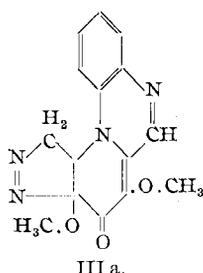
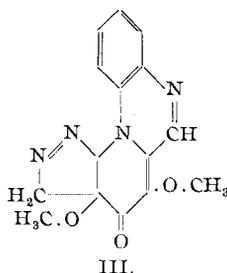
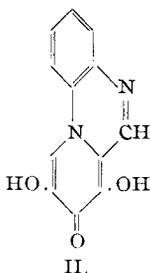
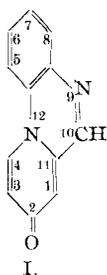


320. Kurt Maurer und Bruno Schiedt: Einige Abkömmlinge des Glucazidons. (Mitbearbeitet von H. Schroeter.)

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Rostock.]
(Eingegangen am 6. August 1937.)

Das Ringsystem des Glucazidons I entsteht aus Tetraoxybutyl-chinoxalin durch Behandlung mit Säuren. Der Konstitutionsbeweis ist früher bereits erbracht worden¹⁾. Es werden im folgenden einige Derivate beschrieben, die einen Einblick in die Reaktionsfähigkeit und das ganze Verhalten des Heterocyclus geben.



Die typisch aromatischen Reagenzien greifen das Glucazidon am Pyridonkern an, und zwar scheint in allen Fällen die 3-Stellung bevorzugt zu sein. Bei den verschiedenen Substitutionsreaktionen tritt nur jeweils ein Substituent ein. Verschärft man die Versuchsbedingungen, so geht das Ringsystem zugrunde. Mit rauchender Schwefelsäure entsteht eine gelbe Monosulfonsäure, die im Gegensatz zum Ausgangsmaterial in Wasser leicht löslich ist. Ihr oxydativer Abbau führt unter Verlust der Sulfogruppe zur Chinoxalin- α -carbonsäure. Dadurch ist die Stellung am Pyridonring erwiesen. Während die Sulfonsäure in trockenem Zustand völlig beständig ist und eine Reihe schön krystallisierter Salze bildet, zeigt sie in Lösung eine interessante Eigenschaft. Läßt man sie in wäßriger Lösung im Dunkeln stehen, so bleibt sie unverändert. Stellt man sie aber ans Licht, so wird sie bald tiefrot und scheidet nach einigen Stunden einen dunkelroten amorphen Niederschlag ab. Es handelt sich dabei um eine Oxydation, die durch Licht beschleunigt wird. Die rote Substanz ist alkalilöslich.

Die Sulfogruppe kann nicht durch die Hydroxylgruppe ersetzt werden, denn mit Alkalien tritt schnell Oxydation ein. Auch unter Abschluß von Sauerstoff wird das Produkt in der Alkalischmelze rasch zerstört. Ein Austausch tritt aber ein, wenn man die Glucazidon-sulfonsäure nitrirt. Dabei wird der Sulfoest glatt durch die Nitrogruppe verdrängt, wodurch sich das Nitroglucazidon bildet, das auch durch direkte Nitrierung von Glucazidon entsteht. Die Reduktion zur entsprechenden Aminoverbindung scheidet daran, daß das gesamte Ringsystem sehr leicht perhydriert wird. Die katalytische Hydrierung führt zu einem Octohydroderivat, das als destillierbares Öl gewonnen wird, aber wenig beständig ist und keine einladenden Eigenschaften hat.

Glucazidon läßt sich leicht halogenieren. Das Monobrom-glucazidon hält sein Halogen ziemlich fest, ein Austausch gegen Ammoniak oder Amine bei höherer Temperatur und unter Druck ist nicht möglich. Mit methyl-

¹⁾ B. 68, 1716 [1935].

alkoholischem Kali tritt eine Reaktion ein, die aber nicht einheitlich verläuft und zu einem unscharf schmelzenden Produkt, das halogenfrei ist, führt. Es ist nicht identisch mit dem 3-Oxy-glucazidon oder seinem Methyläther, wie wir erwarteten, sondern scheint ein Oxydationsprodukt zu sein.

Ein Monochlor-glucazidon wird durch Einwirkung von Sulfurylchlorid auf Glucazidon erhalten.

Die Nitrierung des Bromglucazidons liefert in glatter Austausch-Reaktion das Nitroglucazidon, das mit dem oben beschriebenen identisch ist. Es führt also die Nitrierung des Glucazidons, der Monosulfonsäure, wie des Monobromids zu ein und derselben Nitroverbindung, woraus hervorgeht, daß in allen Monosubstitutionsprodukten der Substituent an der gleichen Stelle steht (C-Atom 3).

Läßt man Brom auf das Sulfoglucuzidon einwirken, so tritt wahrscheinlich zuerst Substitution in 1.3-Stellung ein, aber anschließend sofort Verseifung, denn als Reaktionsprodukt fällt ein halogen- und schwefel-freies Produkt an, das 2 Hydroxylgruppen enthält. Wir geben dieser Verbindung die Formel II eines 1.3-Dioxy-glucazidons. Die Substanz löst sich spielend in Alkali und nimmt in dieser Lösung begierig Sauerstoff unter Dunkelfärbung der Lösung auf. Sie hat ein beträchtliches Reduktionsvermögen. Die beiden Hydroxylgruppen lassen sich mit Diazomethan veräthern, aber nicht acylieren. Die verschiedenen Versuche der Benzoylierung und Acetylierung führen zu amorphen farbigen Stoffen, die Farbstoffcharakter zeigen, indem sie Wolle anfärben. Wahrscheinlich treten an dem Dioxy- γ -pyridon-Ring, dessen einfacher Vertreter nicht bekannt zu sein scheint, auch bei diesen Reaktionen Oxydationen ein.

Die Diazomethanreaktion nimmt auch keinen ganz normalen Verlauf. Neben der Verätherung der sauren Hydroxylgruppen macht sich der chinoide Charakter des Ringsystems bemerkbar. Chinon addiert bekanntlich 2 Mol. Diazomethan an die Ringdoppelbindungen. Diese Reaktion spielt sich beim Dioxyglucazidon nur einmal ab, denn die Addition an die 1.11-Stellung begegnet räumlicher Hinderung, wie ein Blick auf die Formel II lehrt. Die neue Verbindung erhält also die Formel III oder IIIa.

Diese Umsetzung bringt somit eine neue Bestätigung für die Formulierung des Glucazidons und eine interessante Ringerweiterung, da sich ein neuer Pyrazolinring angeschlossen hat. Zugleich geben die besprochenen Reaktionen den Anreiz, auch bei einfacheren γ -Pyridonderivaten nach ähnlichen Reaktionen zu suchen.

Dioxyglucazidon reagiert leicht mit Phenylhydrazin, während sich Glucazidon und das 3-Oxy-glucazidon damit nicht umsetzen. Unter Verlust von einem Mol. Wasser entsteht eine orangerote Verbindung der Zusammensetzung $C_{18}H_{14}O_2N_4$, die einem normalen Phenylhydrazon entspricht.

Beschreibung der Versuche.

1) Sulfurierung des Glucazidons²⁾: In 50 ccm rauchende Schwefelsäure (20% SO_3) werden 20 g fein pulverisiertes Glucazidon in kleinen Anteilen unter ständigem Rühren eingetragen, die sich mit tieferer Farbe lösen. Vor jedem weiteren Zusatz ist darauf zu achten, daß alles in

²⁾ Für die Ausarbeitung dieses Versuches danken wir Hrn. H. Plessing.

Lösung gegangen ist. Durch Kühlung wird für langsame Umsetzung gesorgt. Zum Schluß wird noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem siedenden Wasserbade erwärmt und nach dem Erkalten auf 400 g Eis gegossen. Am anderen Morgen hat sich am Boden ein feiner dunkelbrauner Niederschlag abgesetzt. Das Rohprodukt wird mehrmals mit Tierkohle aus heißem Wasser umkrystallisiert. Ausb. 20 g.

Die Glucazidonsulfonsäure krystallisiert in glänzenden, gut ausgebildeten schiefwinkligen Prismen; sie enthalten ein Mol. Krystallwasser und schmelzen bei 275° unter vorheriger Dunkelfärbung und Zers.

0.1335 g Sbst.: 11.2 ccm N (22° , 751 mm). — 0.1671 g Sbst.: 0.1330 g BaSO_4 .

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{S} + \text{H}_2\text{O}$ (294). Ber. N 9.52, S 10.91. Gef. N 9.59, S 10.93.

Die Sulfonsäure ist nur in Wasser leicht löslich, schwer löslich in Alkohol und Eisessig und unlöslich in den übrigen organischen Lösungsmitteln. In heißen konz. Alkalien löst sie sich unter Salzbildung, beim Erkalten fallen die entspr. Salze gut krystallisiert aus.

Kaliumsalz. 0.1407 g Sbst.: 0.0394 g K_2SO_4 .

Ber. K 12.45. Gef. K 12.56.

Natriumsalz. 0.2004 g Sbst.: 0.0469 g Na_2SO_4 .

Ber. Na 7.72. Gef. Na 7.58.

Beide Salze sind in Wasser mäßig löslich.

Das schwerlösliche Silbersalz fällt am besten aus verdünnten Lösungen. Aus Wasser erhält man es in seidenglänzenden Nadelchen.

2) Nitrierung der Glucazidonsulfonsäure: In 2 ccm rauchende Salpetersäure wird in kleinen Anteilen und unter Kühlung 1 g Sulfonsäure eingetragen. Nach einigen Minuten wird wieder unter Kühlung tropfenweise unter kräftigem Schütteln mit Wasser versetzt. Der gelbe Niederschlag wird nach mehrmaligem Waschen mit Wasser aus Eisessig umkrystallisiert. 0.5 g gelbe Nadeln. Schmp. 215° . Mit Nitroglucazidon, das durch direktes Nitrieren des Glucazidons erhalten wurde, keine Schmelzpunktsdepression.

0.1052 g Sbst.: 16.3 ccm N (22° , 746 mm).

Ber. N 17.44. Gef. N 17.60.

3) Oxydation der Sulfonsäure: 3 g Glucazidonsulfonsäure werden in 50 ccm heißem Wasser gelöst und nach und nach 10 g Kaliumpermanganat zugegeben. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade wird das Mangandioxydhydrat abfiltriert und noch einmal mit Wasser ausgekocht. Die Mutterlauge (gelb) wird mit starker Salzsäure angesäuert, der dabei fallende gelbe Niederschlag mit Tierkohle aus Wasser umgelöst. Schmp. 210° . Chinoxalin- α -carbonsäure. Mit FeSO_4 Violettfärbung.

0.1182 g Sbst.: 16.9 ccm N (22° , 746 mm).

Ber. N 16.10. Gef. N 16.24.

4) Glucazidonsulfonsäure und Brom: 5 g werden in 150 ccm Wasser gelöst und zu der kalten Lösung unter Rühren tropfenweise 6 g Brom (= 4 Atome) zugegeben. Die zuerst dunkle Lösung hellt sich gegen Ende der Reaktion stark auf, und es fallen gelbe bis braune Flocken aus. Ausb. 2.5 g. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol mit Tierkohle erhält

man schwach gelbliche Nadeln. Schmp. 206°. Löslich in Alkohol und Aceton, schwer löslich in Äther und Wasser. Letzterem verleiht sie saure Reaktion. In Benzol und Petroläther fast unlöslich.

5.468, 4.753 mg Sbst.: 12.635, 10.975 mg CO₂, 1.850, 1.570 mg H₂O. — 3.087 mg Sbst.: 0.339 ccm N (25°, 748 mm).

C₁₂H₉O₃N₂ (228). Ber. C 63.17, H 3.54, N 12.28.
Gef. „ 63.04, 63.01, „ 3.79, 3.70, „ 12.38.

1.3-Dioxyglucazidon löst sich in konz. Säuren unter Rotfärbung. Beim Verdünnen mit Wasser fällt es wieder aus. Die Alkalilösung ist gelb. Durch Luftsauerstoff erfolgt sehr rasch Oxydation unter Dunkelfärbung. Fehlingsche Lösung und Permanganat in Aceton werden sofort in der Kälte reduziert. Mit Pyridin und Acetanhydrid entsteht eine rotviolette Lösung. Das Reaktionsprodukt besteht aus braunen Flocken. Zers.-Pkt. über 280°. Dieses braune Produkt löst sich in konz. Schwefelsäure mit tiefblauer Farbe. Man kann beliebig verdünnen, ohne daß Ausflockung eintritt. Macht man alkalisch, so bemerkt man einen scharfen Farbumschlag nach gelborange. Die braune Substanz ist in den üblichen Lösungsmitteln löslich, nur in Petroläther und Wasser unlöslich. Die Krystallisation gelang bisher nicht.

Die Benzoylierung verlief ebenfalls undurchsichtig.

5) Diazomethan und Dioxyglucazidon: a) 0.5 g Dioxyglucazidon werden mit 50 ccm ätherischer Diazomethan-Lösung über-gossen. Unter Stickstoff-Entwicklung verschwinden die feinen Nadeln des Ausgangsmaterials rasch, und es setzt sich ein gelbes Krystallpulver ab. Nach 15 Stdn. wird abgesaugt. Aus Alkohol gelbe sternförmig verwachsene Nadeln. 0.35 g. Schmp. 186°.

Die Substanz ist alkalilöslich, da eine der sauren Hydroxylgruppen unter den angeführten Bedingungen nicht veräthert wird.

C₁₄H₁₂O₃N₄ (284.1). Ber. N 19.73. Gef. N 19.84, 19.69.

b) 0.5 g Dioxyglucazidon werden in 100 ccm Äther suspendiert und mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung, aus 5 g Nitroso-methylharnstoff bereitet, über Nacht stehen gelassen. Nach kurzem Durchschütteln mit Natronlauge wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der gelbe Sirup aus Methanol krystallisiert. Farblose, glänzende Nadeln. Schmp. 99—100°.

4.647 mg Sbst.: 10.290 mg CO₂, 2.040 mg H₂O. — 2.945 mg Sbst.: 0.477 ccm N (24°, 757 mm).

C₁₆H₁₄O₃N₄ (298.1). Ber. C 60.39, H 4.73, N 18.79.
Gef. „ 60.24, „ 4.90, „ 18.55.

6) Dioxyglucazidon und Phenylhydrazin: 300 mg der Dioxyverbindung werden mit 10 ccm Methanol und 0.3 g Phenylhydrazin unter leichtem Erwärmen umgesetzt, die gelbrote Lösung schließlich 20 Min. gekocht und 350 mg Krystalle erhalten. Man trennt die gelben Krystalle durch Auskochen mit 20 ccm Toluol ab und nimmt die zurückbleibenden roten Krystalle in viel heißem Toluol auf. Die Lösung zeigt prächtige gelbgrüne Fluorescenz. Aus Toluol rote Nadeln. Schmp. 202°. Die gelben Krystalle färben sich beim Erhitzen rot und schmelzen ebenfalls bei 202°.

In konz. Säuren löst sich das Hydrazon blau, mit Wasser wird die Lösung violett und schließlich orangefarbig. Mit Alkali gelb.

4.311 mg Sbst.: 10.730 mg CO₂, 1.810 mg H₂O. — 3.581 mg Sbst.: 0.541 ccm N (21°, 755 mm).

C₁₈H₁₄O₂N₄ (318). Ber. C 67.92, H 4.43, N 17.61.
Gef. „ 67.88, „ 4.7, „ 17.60.

7) Bromierung des Glucazidons: 7.8 g Glucazidon werden in 75 ccm Benzol oder Chloroform gelöst und mit 6.6 g Brom in 25 ccm Lösungsmittel langsam versetzt, wobei sich ein dunkelrotes Öl ausscheidet. Nach 15 Min. langem Stehenlassen schüttelt man mit Wasser, bis das Öl in Lösung gegangen ist. Man wäscht die Lösung noch einmal mit Wasser und Soda, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit Methanol zur Krystallisation gebracht. Ausb. 6.5 g derbe gelbe Krystalle aus Methanol. Schmp. 127°. Sie sublimieren im Vak. bei 160° und sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

3.585 mg Sbst.: 0.320 ccm N (24°, 781 mm). — 0.1304 mg Sbst.: 0.0885 g AgBr.
C₁₂H₇ON₂Br (274.9). Ber. N 10.2, Br 29.09. Gef. N 10.54, Br 28.88.

Jodmethylat des Bromglucazidons: 2 g Bromglucazidon werden mit 4 ccm Jodmethyl 4 Stdn. auf 100° erwärmt, die krystallisierte Masse wird mit Benzol verrieben und gewaschen. Aus viel Wasser erhält man glänzende rote Nadeln. Schmp. 194° (Zers.).

4.450 mg Sbst.: 0.270 ccm N (25°, 782 mm).
C₁₃H₁₀ON₂BrJ (392.9). Ber. N 7.13. Gef. N 7.15.

Perchlorat: Beim Versetzen der heißen wäbr. Lösung des Jodmethylats mit Perchlorsäure-Lösung scheiden sich rasch dünne goldgelbe Nadeln des Perchlorates ab. Auf dem Spatel erhitzt, verpufft es lebhaft. Schmp. 230°.

9-Methyl-10-oxo-bromglucazidon: 2 g des Jodmethylats werden in 800 ccm Wasser heiß gelöst und in eine alkalische Ferricyankalium-Lösung einlaufen gelassen. Der voluminöse Niederschlag wird aus Alkohol umkrystallisiert. Verfilzte gelbe Nadeln, die sich am Licht verfärben. Schmp. 178°. Ausb. 1.3 g.

3.212, 2.840 mg Sbst.: 0.260, 0.232 ccm N (23°, 755 mm).
C₁₃H₉O₂N₂Br (305). Ber. N 9.18. Gef. N 9.27, 9.36.

Nitrierung des Bromglucazidons: 0.5 g werden in 2 ccm Eisessig mit 0.5 ccm rauchender Salpetersäure versetzt, nach 10 Min. vorsichtig mit Wasser verdünnt, worauf nach kurzem Stehenlassen die Krystallisation beginnt. Aus Dioxan erhält man gelbe Nadeln. Schmp. 214°. Mischschmp. mit Nitroglucazidon 214°.

2.914, 3.564 mg Sbst.: 0.445, 0.550 ccm N (21°, 750 mm).
Ber. N 17.44. Gef. N 17.62, 17.80.

Rostock, 3. August 1937.