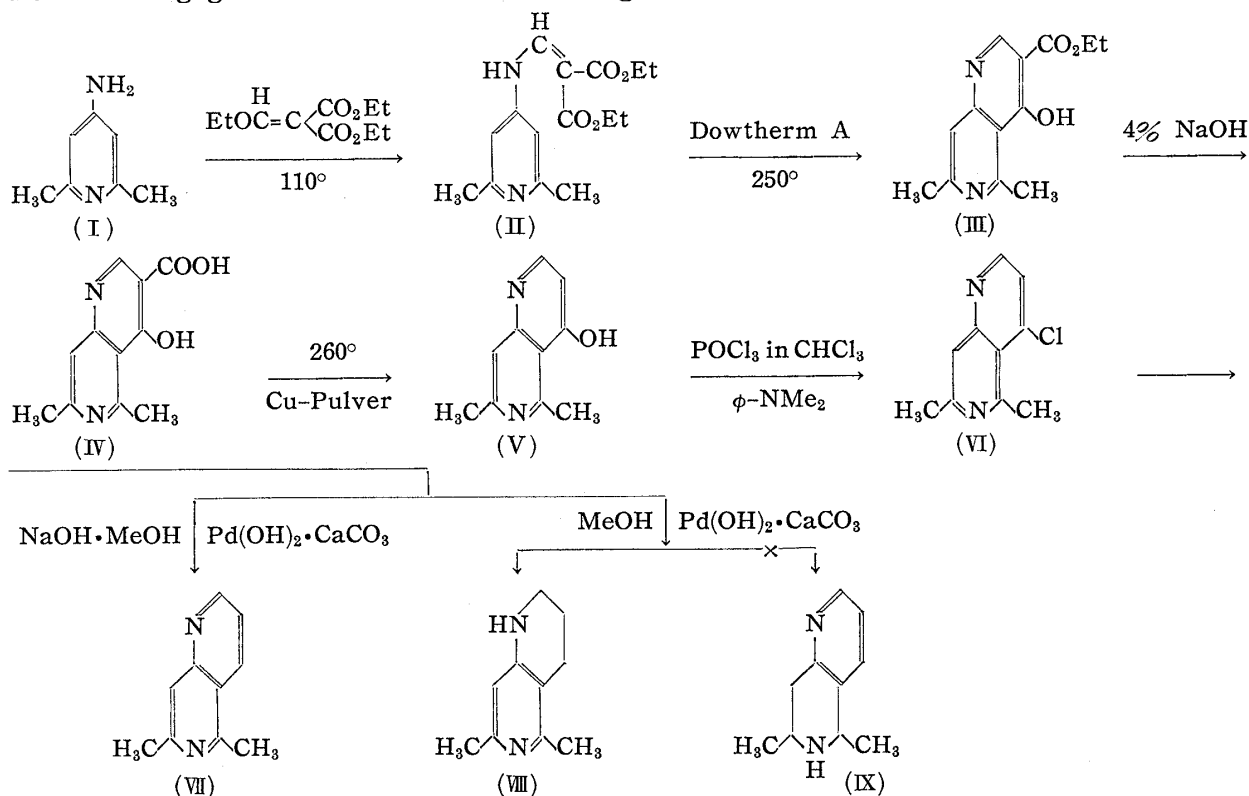


7  
80. Shigenobu Okuda : Synthese des 5,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridins.

(Pharmazeutisches Institut, Mediz. Fakultät, Universität Tokyo\*)

Anlässlich der U. V.-spektrographischen Untersuchung über die Konstitution des Dehydro- $\alpha$ -matrinidins<sup>1)</sup> habe ich das 5,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridin (VIII) als Kontrollmaterial gewinnen wollen. So habe ich das letztere nach den unten mit Formeln angegebenen Reaktionsstufen hergestellt.



Hierbei wurde die Überführung des 4-Amino-2,6-lutidins (I) in 4-Oxy-5,7-dimethyl-1,6-naphthyridin (V) nach der Angabe von Hauser und Reynolds<sup>2)</sup> zur Herstellung von 4-Oxy-1,6-naphthyridin aus 4-Aminopyridin ganz analog durchgeführt.

Das letztere (V) wurde dann durch Behandeln mit Phosphorylchlorid unter Zusatz von Dimethylanilin<sup>†</sup> ziemlich glatt in (VI) übergeführt, welches dann durch katalytische Reduktion mittels Bush'schen Katalysators in alkalischer Methanol-Lösung enthalogeniert wurde. Bei der Unterbrechung der Reduktion mit ein molar H<sub>2</sub>-Aufnahme und bei der chromatographischer Reinigung des Reduktionsproduktes konnte man das 5,7-Dimethyl-1,6-naphthyridin (VII) mit ca. 50%iger Ausbeute erhalten.

Andererseits wurde ein Tetrahydrid des letzteren mit fast quantitativer Ausbeute erhalten, als die Reduktion bis zur Sättigung des Wasserstoffes (H<sub>2</sub>-Aufnahme : 3 Mole) in neutralem Medium ausgeführt wurde. Für die Konstitution dieses Tetrahydrides sind zwei Formeln (VIII) oder (IX) möglich, von denen die Formel (VIII) nach der Angabe

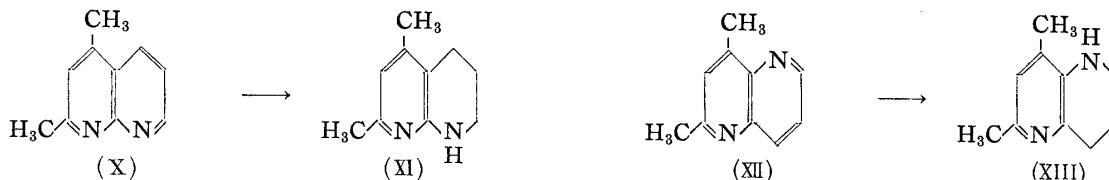
\* Hongo, Tokyo (奥田重信).

† Die Reaktion ohne Dimethylanilin ergab eine sehr schlechte Ausbeute von (V).

1) S. Okuda : Dieses Bulletin, 4, 257(1956).

2) C. R. Hauser, G. A. Reynolds : J. Org. Chem., 15, 1224(1950).

von Ochiai und Miyaki<sup>3)</sup> wahrscheinlicher ist. Die beiden Autoren haben nämlich gezeigt, dass bei der katalytischen Reduktion von 2,4-Dimethyl-1,8-naphthyridin (X) und 2,4-Dimethyl-1,5-naphthyridin (XII) die Pyridinhälfte, die keine Methyl-Kette trägt, vorzüglich hydriert wird.



Zur weiteren Bestätigung dieser Annahme, habe ich das Ultraviolette-Spektrum des Tetrahydrides mit den Spektren des 2,3-Lutidins<sup>4)</sup> und des 4-Aminopyridins verglichen, weil die Formel (VIII) dem tetraalkylierten 4-Aminopyridin und die Formel (IX) dem 2,3-substituierten Pyridin entspricht.

Die gemessenen Daten, die in neutralem, alkalischem sowie in saurem Medium aufgenommen wurden, werden in der Tabelle I vergleichend gezeigt. Die  $\log \epsilon$  Werte der Absorptionsmaxima des Tetrahydrides, die mit denen des 2,3-Lutidins einen merklichen Unterschied aufweisen, sind bei jedem Medium mit den entsprechenden Werten des 4-Aminopyridins sehr ähnlich, obwohl ihre Stellungen bathochromisch verschoben sind. Die Konstitution des Tetrahydrides wurde somit als (VIII) versichert.

TABELLE I. Ultraviolette-Absorptionsmaxima ( $\lambda_{\max}$  m $\mu$  ( $\log \epsilon$ ))

Medium	2,3-Lutidin	5,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridin	4-Aminopyridin
Neutral	265(3.44) in Cyclohexan	261(4.07) in 99.5% EtOH	246(4.19) in 99.5% EtOH
Alkalisch	265(3.57) in 0.1N NaOH	260(4.03) in 0.1N NaOH	242(4.04) in 0.1N NaOH
Sauer	267(3.87) in 0.2N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	280(4.25) in 0.01N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	262(4.19) in 0.01N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
		280(4.25) in 50% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	262(4.22) in 50% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
		278(3.95) in konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	256(3.79) in konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>

Die Eigenschaften der neu erhaltenen Verbindungen sind mit ihren Ausbeuten in der Tabelle II zusammengestellt.

TABELLE II.

	Kristallform	Schmp.(°C)(Umkrist. Lösgmit.)	Ausbeute
(II)	Schwachgelbe Prismen	86~88°(Petroläther)	80%(aus I)
(III)	Schwachgrün gelbe Blättchen	Zp. 307~308°(AcOH+EtOH)	
(IV)	Schwachgelbe Nadeln	Zp. 247°(Aceton)	78%(aus II)
(V)	Weisse Nadeln	240°(Wasser)	78%(aus IV)
(VI)	Weisse Nadeln	125°(Petroläther)	52%(aus V)
(VII)	Weisse Nadeln	54°(Petroläther)	49%(aus VI)
(VIII)	Weisse Prismen	165°(Benzol)	quantitativ(aus VI)

Diese Arbeit wurde unter der freundlichen Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai beendet, und die Mikroanalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung des Pharmazeutisches Institutes der Universität Tokyo durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet bin.

### Experimental

**(2,6-Lutid-4-yl)-aminomethylen-malonsäure-diäthylester (II)**—1 g 4-Amino-2,6-lutidin (I) und 1.9 g Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester wurden 0.5 Std. auf 110° und danach im Vakuum(20 mm Hg) bei gleicher Temperatur weiter 0.5 Std. erhitzt. Das erhaltene Kondensationsprodukt erstarrte kristallinisch beim Erkalten, welches aus Petroläther umkristallisiert wurde. Schwach gelbe Prismen vom Schmp. 86~88°. Die Ausbeute: 2 g. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>—Ber.: C, 61.6; H, 6.9; N, 9.6. Gef.: C, 61.59; H, 6.71; N, 9.58.

**3-Carbäthoxy-4-oxy-5,7-dimethyl-1,6-naphthyridin (III)**—0.37 g (II) wurden auf 3 ccm siedendem Dowtherm A zugesetzt und weiter 10 Min. im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die

3) E. Ochiai, K. Miyaki: Ber., **74**, 1115(1941); K. Miyaki: J. Pharm. Soc. Japan, **62**, 26, 257(1942).

4) N. Ikekawa: Dieses Bulletin, **2**, 213(1954).

Reaktionsmischung mit 15 ccm Petroläther versetzt und der ausgeschiedene Niederschlag aus AcOH-EtOH umkristallisiert. Schwach grüngelbe Blättchen vom Zers. Pkt. 307~308°. Die Ausbeute: 1.70 g.  $C_{13}H_{14}O_3N_2$ —Ber.: C, 63.4; H, 5.7; N, 11.4. Gef.: C, 62.86; H, 5.33; N, 11.28.

**4-Oxy-5,7-dimethyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure (IV)**—a) Der rohe aus 5.0 g (II) hergestellte Ester (III) wurde in 4%iger NaOH 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit HCl neutralisiert und die hierbei ausgeschiedenen Kristalle aus Aceton umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 247°. Die Ausbeute: 3.0 g.  $C_{11}H_{10}O_3N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 58.1; H, 4.9; N, 12.3. Gef.: C, 57.80; H, 4.79; N, 12.22.

**4-Oxy-5,7-dimethyl-1,6-naphthyridin (V)**—5.0 g Carbonsäure (IV) wurden mit 10.0 g Cu-Pulver innig gemischt und im Vakuum (10 mm Hg) auf 260° erhitzt und die hierbei sublimierte Kristalle aus Wasser umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 240°. Die Ausbeute: 3.0 g.  $C_{10}H_{10}ON_2$ —Ber.: C, 68.9; H, 5.7; N, 16.1. Gef.: C, 68.77; H, 5.56; N, 15.73.

**4-Chlor-5,7-dimethyl-1,6-naphthyridin (VI)**—2.30 g wurden in 20 ccm wasserfreiem  $CHCl_3$  suspendiert, 1.0 g Dimethylanilin und  $POCl_3$  zugesetzt, und 25 Min. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurden noch 1.0 g Dimethylanilin und 0.8 g  $POCl_3$  zugesetzt, weitere 20 Min. im Sieden gehalten, und dann die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit Eiswasser behandelt, KOH-alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug wurde in Petroläther gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Weiße Nadeln aus Petroläther, Schmp. 125°. Die Ausbeute: 1.32 g.  $C_{10}H_9N_2Cl$ —Ber.: C, 62.3; H, 4.7; N, 14.5; Cl, 18.4. Gef.: C, 61.81; H, 4.56; N, 14.59; Cl, 18.41.

**5,7-Dimethyl-1,6-naphthyridin (VII)**—0.30 g Chlorderivat (VI) wurden in 12 ccm 0.2N NaOH-MeOH gelöst und unter Zusatz vom 0.10 g Bush'schen Katalysator (10%iges Pd) bei 20° reduziert. Die Reduktion wurde nach 10 Min. mit der 37.5 ccm  $H_2$ -Aufnahme (Ber. für 1 Mol  $H_2$ : 35 ccm) unterbrochen und die vom Katalysator abfiltrierte Lösung unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in einer Lösung von Petroläther-Äther (2:1) durch eine Alumina-Säule gereinigt und die Hauptfraktion vom Schmp. 50~53° im Vakuum destilliert. Das farblose ölige Destillat (Sdp<sub>10</sub> 190°: Badtemp.) erstarrte wieder beim Erkalten. Die Ausbeute betrug 0.12 g. Beim Umkristallisieren aus Petroläther bildete es weiße Nadeln vom Schmp. 54°.  $C_{10}H_{10}N_2$ —Ber.: C, 75.9; H, 6.4; N, 17.7. Gef.: C, 76.10; H, 6.59; N, 17.74.

**5,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridin (VIII)**—1.16 g (VI) wurden in 20 ccm MeOH gelöst und mit Bush'schem Katalysator (20%iges Pd) bis zur Sättigung hydriert. Nach 1.5 stündigem Schütteln endete die Reduktion. Die  $H_2$ -Aufnahme betrug 410 ccm (3.01 Mol). Das Reduktionsprodukt bildete beim Umkristallisieren aus Benzol weiße Prismen vom Schmp. 165°. Die Ausbeute: 0.89 g.  $C_{10}H_{14}N_2$ —Ber.: C, 74.0; H, 8.7; N, 17.3. Gef.: C, 73.63; H, 8.69; N, 17.44.

### Zusammenfassung

Ausgehend von 4-Amino-2,6-lutidin und Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester wurden das 5,7-Dimethyl-1,6-naphthyridin (VII) und dessen 1,2,3,4-Tetrahydrid hergestellt.

(Eingegangen am 15. Juli, 1957)

UDC 547.837

10

### 81. Shigenobu Okuda: Über die Konstitution des Matrins. XXVII.<sup>1)</sup> Totalsynthese des Allomatridins. (1).

(Angewandt. Mikrobiologisches Institut,\* Universität Tokyo)

Das Allomatridin stellt einen sauerstofffreien Grundkörper des Matrins dar, welcher aus Matrin (I) durch Druckhydrierung mit Kupferchromit<sup>2)</sup> bzw. Zink-Staubdestillation<sup>3)</sup> abgeleitet werden kann.

\* Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokyo (奥田重信).

1) XXVI Mitteilung: Dieses Bulletin, 4, 257(1956).

2) E. Ochiai, *et al.*: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 1279(1951); *Ibid.*, 72, 781(1952).

3) H. Kondo, *et al.*: *Ibid.*, 41, 659(1921).