

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 (Sdp₁₀ 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.¹⁾ Totalsynthese des Allomatridins. (1).

(Angewandt. Mikrobiologisches Institut,* Universität Tokyo)

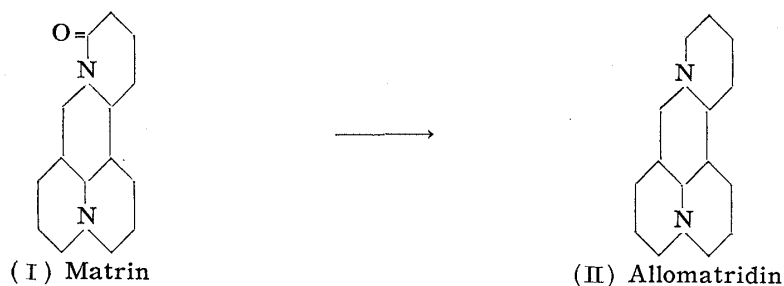
Das Allomatridin stellt einen sauerstofffreien Grundkörper des Matrins dar, welcher aus Matrin (I) durch Druckhydrierung mit Kupferchromit²⁾ bzw. Zink-Staubdestillation³⁾ abgeleitet werden kann.

* Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokyo (奥田重信).

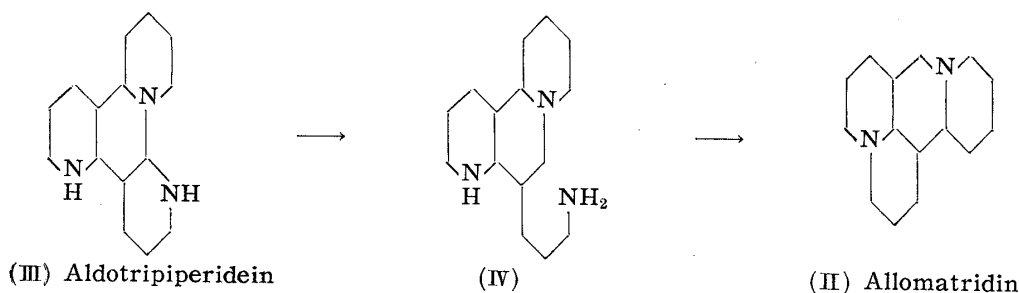
1) XXVI Mitteilung: Dieses Bulletin, 4, 257(1956).

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

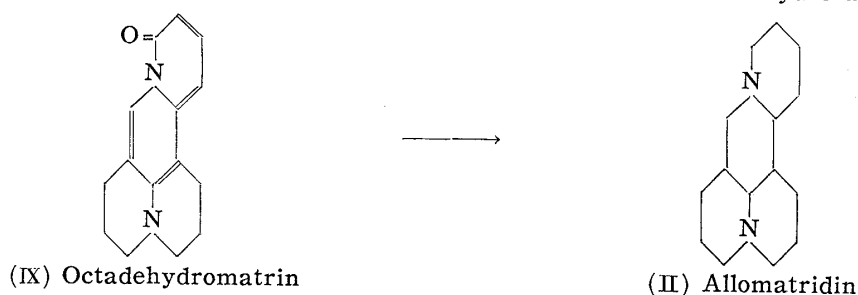
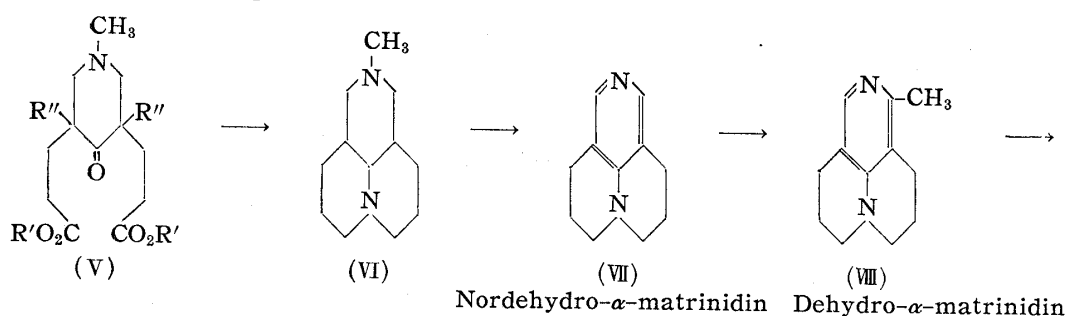
3) H. Kondo, *et al.*: *Ibid.*, 41, 659(1921).



Seine Totalsynthese erfolgte schon durch zwei Forschergruppen. Im Jahre 1951 haben Schöpf und seine Mitarbeiter zuerst berichtet,⁴⁾ dass sie das Allomatridin aus dem Aldotripiperidein (III), einem neuen Trimer des Δ^1 -Piperideins, hergestellt haben.



Die zweite Synthese wurde vor kurzem durch Tsuda, Saeki und Mishima bekanntgegeben,⁵⁾ die zuerst das Dehydro- α -matrinidin (VIII) kernsynthetisch hergestellt und hieraus das Allomatridin abgeleitet haben.



Da ich von 2-Chlor-3-cyanopyridin⁶⁾ und α -Picolylycyanid⁷⁾ ausgehend eine neue Methode zur Synthese des Allomatridins entwickelt habe, möchte ich sie hier berichten. Die vorliegende Mitteilung behandelt die Synthese der Pyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on-derivaten, die als Zwischenprodukte nötig waren.

2-Chlor-3-cyanopyridin und α -Picolylycyanid wurden mittels Natriumamids kondensiert. Hierbei ergab sich ein orangefarbenes nadelförmiges Produkt (A) vom Schmp.

4) C. Schöpf, *et al.*: *Naturwissenschaften*, **38**, 186(1951).

5) K. Tsuda, *et al.*: *J. Org. Chem.*, **21**, 598, 1481(1956); *dieses Bulletin*, **5**, 285(1957).

6) E. C. Talor, A. J. Grovetti: *J. Org. Chem.*, **19**, 1633(1954).

7) T. Itai, H. Ogura: *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 296(1955).

285° und von der Zusammensetzung $C_{13}H_8N_4$. Die Substanz (A) geht beim Erhitzen mit methanolischer Salzsäure unter Rückfluss in gelbe Nadeln (B) vom Schmp. 275° über. Ihre Analysenzahlen stimmten mit der Formel $C_{13}H_7ON_3$ überein. Es wurde weiter gefunden, dass die letztere (B) durch die analoge Kondensation von 2-Chlornikotinsäuremethylester direkt erhalten wurde.

Die U. V.-Spektren beider Verbindungen zeigen, dass sie entgegen der Erwartung von den 2,2'-Dipyridylmethanderivaten verschieden sind. Der Vergleich der I. R.-Band Spektren beider Verbindungen zeigt, dass ein NH-Band bei 3264cm^{-1} und ein $C\equiv N$ bei 1646cm^{-1} von (A) bei (B) verschwunden sind, unter gleichzeitigem Neuauftreten eines $C=O$ Bandes (1689cm^{-1}) bei (B).

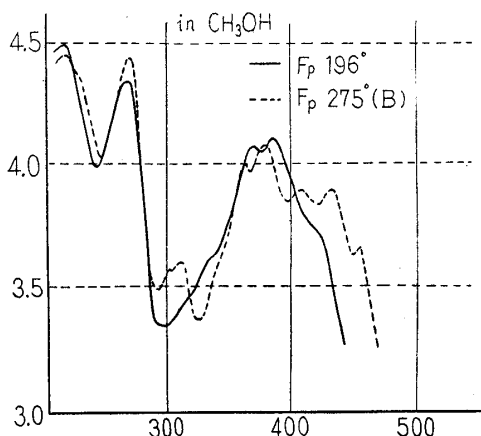


Fig. 1.
Ultraviolette-spektren

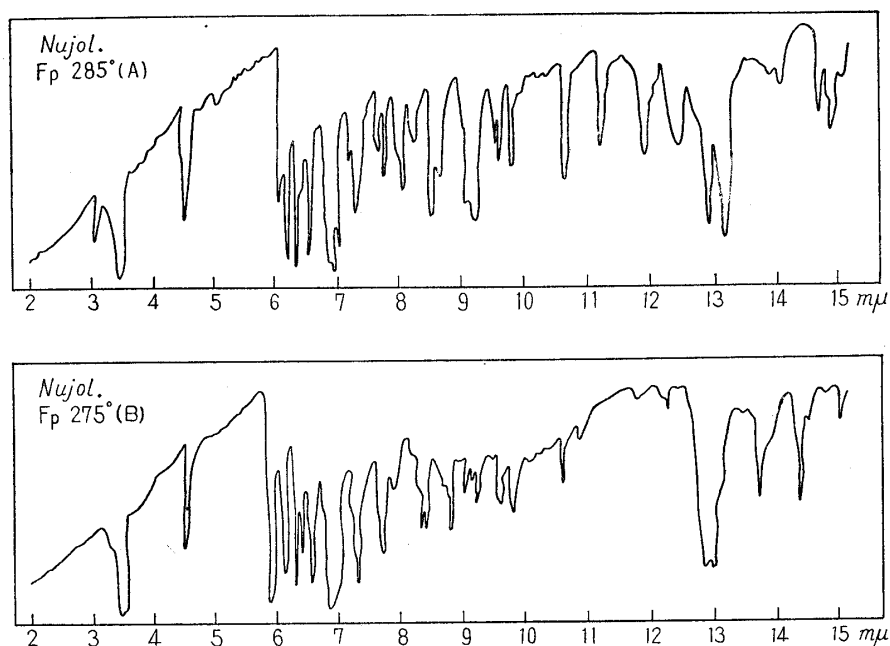


Fig. 2. Infrarot-spektren

(A) sowie (B) gab nach einigen Tagen Erhitzung mit konz. Salzsäure eine hellgelbe prismatische Monocarbonsäure, $C_{12}H_{10}O_2N_2$, vom Schmp. 138°, mit über 70%iger Ausbeute. Ihre Zusammensetzung sowie U. V.-Spektrum stimmen mit einer Dipyridylmethan-monocarbonsäure überein. Diese Vermutung wurde tatsächlich bestätigt, weil bei ihrer Natronkalkdestillation das 2,2'-Dipyridylmethan⁸⁾ gewonnen wurde. Die Mono-

8) E. Leete, L. Marion: Can. J. Chem., **30**, 563(1952).

carbonsäure vom Schmp. 138° muss also der 2-(2-pyridylmethyl)-nicotinsäure (X) entsprechen.

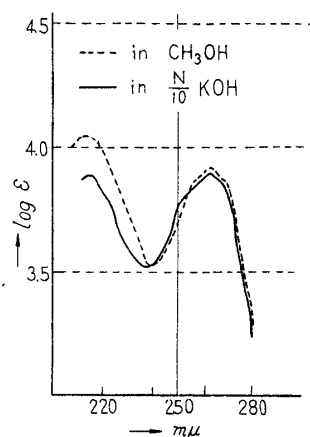


Fig. 3. Ultraviolette-spektr

In Übereinstimmung mit dieser Formel (X) spaltet sich die Säure beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid 1 Mol Wasser ab und geht in eine Substanz $C_{12}H_8ON_2$ (orange Nadeln vom Schmp. 196°) mit quantitativer Ausbeute über. Für ihre Konstitution ist die Formel (XI) möglich.

Da ihre Ultraviolette- und Infrarote-spektrn mit der Verbindung (B) sehr ähnlich sind, müsste (B) auch einem Pyrido[2,3-*b*]chinolizol-(5)-derivat entsprechen.

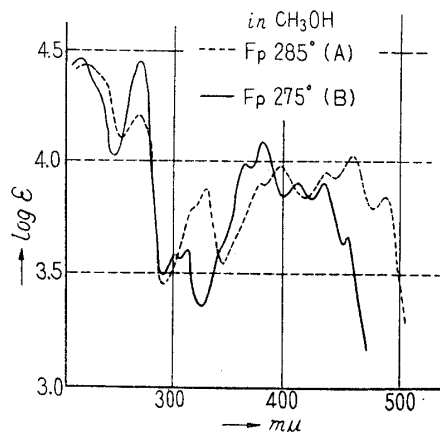
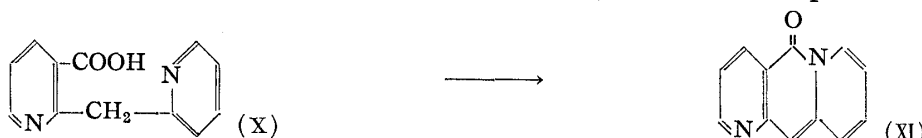


Fig. 4. Ultraviolette-spektrn

Auf Grund dieser Daten wurden für die Konstitution von (A) und (B) die Formeln (XII) und (XIII) gegeben. Ihre Entstehung kann man wie folgt zeigen.

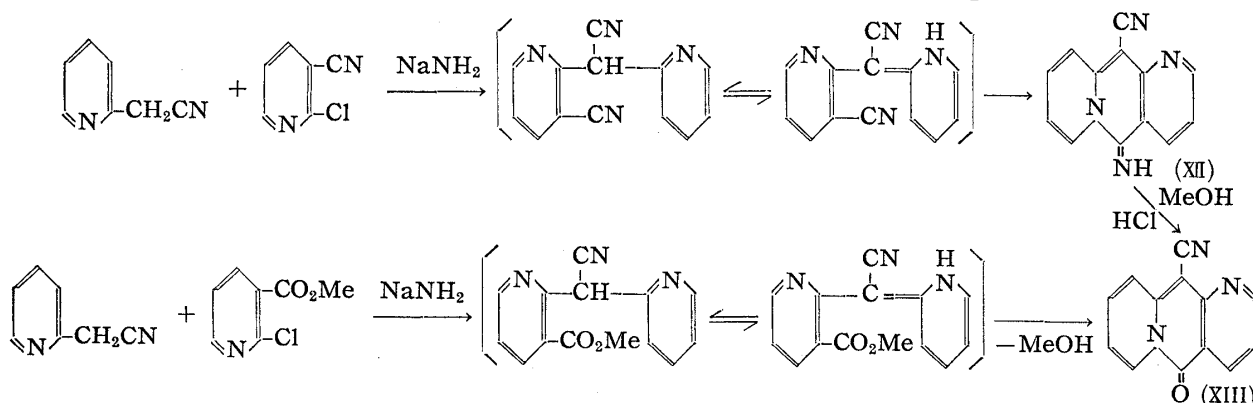
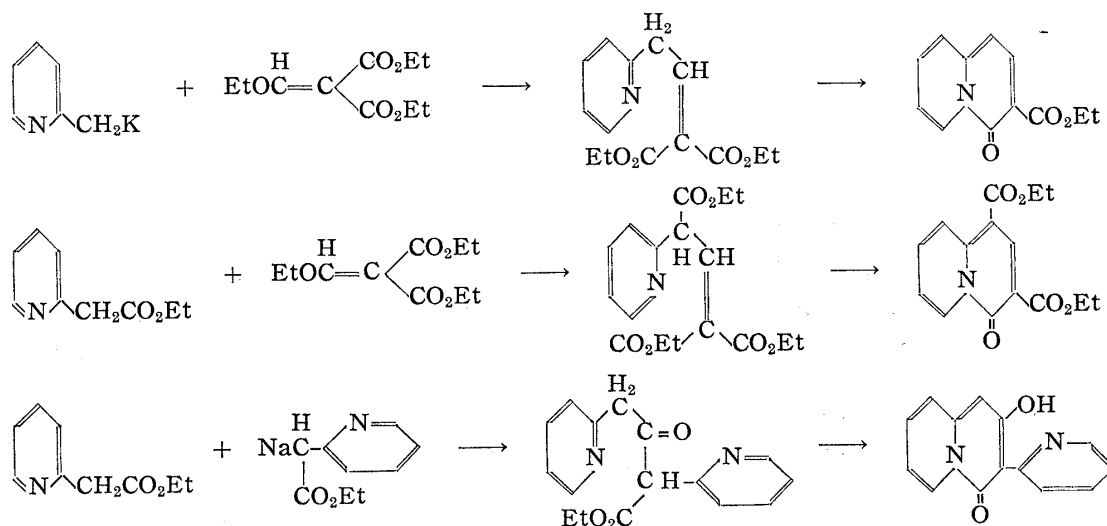


TABELLE I. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$

	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	Aromatischer Ring			
			1639	1595	1572	1529
Schmp. 196°		1684	1639	1595	1572	1529
Schmp. 275°	2210	1689	1633	1587	1569	1524

Der analoge Ringschluss ist schon bei der Bildung des Chinolizin-Ringes des öfteren bekannt gegeben, wie hier unten beispielsweise gezeigt wird.⁹⁾



Diese Arbeit wurde unter der gütig Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und Herrn Prof. K. Tsuda durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet bin.

Experimental

5-Imino-11-cyanopyrido[2,3-*b*]chinolizin (XII)—Zu einer Suspension von 10 g fein pulverisierten NaNH_2 in 300 ccm abs. Äther wurde eine Lösung von 20 g α -Picolylcyanid in 300 ccm abs. Äther unter starkem Rühren und N_2 -Einleiten tropfenweise zugesetzt und 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit einer Lösung von 20 g 2-Chlor-3-cyanopyridin in 400 ccm abs. Äther innerhalb von ca. 20 Min. hinzugefügt, wobei sobaldige Ausfällung rotbraunen Niederschlags bemerkbar ist. Die Reaktionsmischung nach dem Erkalten abgesaugt, mit Äther und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Dioxan wurden die kleinen orangefarbene Nadeln vom Schmp. 285° erhalten. U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 220(4.44), 268(4.22), 316(Schulter: 3.80), 328(3.89), 374(3.90), 392(3.98), 432(3.97), 457(4.04), 487(3.85). $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4$ —Ber.: C, 70.9; H, 3.7; N, 25.4; Mol. Gew., 220. Gef.: C, 71.04; H, 3.67; N, 25.33; Mol. Gew. (Mikro-Rast), 222.

11-Cyanopyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XIII)—a) 30 g rohe Substanz (XII) wurden auf einer Mischung von 50 g konz. HCl, 150 ccm Wasser und 1600 ccm EtOH suspendiert und unter Rückfluss 20 Std. erhitzt. Die Reaktionsmischung gab beim Stehenlassen im Eisschrank über Nacht gelbe Kristalle, die abgesaugt und aus AcOH umkristallisiert wurden. 21.8 g gelbe Nadeln vom Schmp. 275°. U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 217(4.46), 267(4.40), 301(3.59), 313(3.62), 360(3.98), 378(4.09), 408(3.90), 432(3.90), 456(3.67). $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ON}_3$ —Ber.: C, 70.6; H, 3.2; N, 1.90; Mol. Gew., 221. Gef.: C, 70.35; H, 3.31; N, 19.23; Mol. Gew. (Mikro-Rast), 233.

b) Zu einer ätherischen Lösung von Natriumsalz des α -Picolylcyanides, die aus 1.0 g α -Picolylcyanid, 0.4 g NaNH_2 und 10 ccm abs. Äther hergestellt wurde, wurde eine Lösung von 1.0 g 2-Chlornicotinsäuremethylester in 10 ccm abs. Äther hinzugefügt, 30 Min. unter Rückfluss erhitzt und die Reaktionsmischung im Eisschrank über Nacht stehengelassen. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus EtOH umkristallisiert. Die so erhaltenen gelben Nadeln vom Schmp. 275° zeigten bei einer Mischprobe mit dem in a) erhaltenen Präparat vom Schmp. 275° keine Depression.

2-(2-Pyridylmethyl)-nicotinsäure (X)—a) 15 g rohe Substanz (XII) wurden in einer Mischung

9) F. Bohlman, *et al.*: Ann., 587, 162(1954); Ber., 88, 1831(1955); K. Winterfeld, *et al.*: Ann., 597, 104(1955).

von 200 ccm konz. HCl und 100 ccm Wasser 90 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung im Vakuum zum Trocknen verdampft, mit 50 ccm Wasser versetzt, und von ihrer unlöslichen braunen Substanz abfiltriert. Das Filtrat wurde mit NaHCO_3 auf pH 4.0~4.2 gemacht, unter vermindertem Druck abgedampft und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug gab 7.0 g schwachgelbe Prismen vom Schmp. 132~134°. Der in CHCl_3 unlösliche Teil wurde nochmals in wenigen Wasser gelöst, mit ca. 5 ccm AcOH versetzt und nach dem Abdampfen im Vakuum mit CHCl_3 wieder extrahiert. Aus dem CHCl_3 -Extrakt wurden 0.5 g Kristalle vom Schmp. 130~131° erhalten. Die beiden Kristalle gaben beim Umkristallisieren zusammen aus Benzol schwachgelbe Prismen vom Schmp. 138°. U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu(\log \epsilon)$: 213(4.06), 263(3.91). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 67.3; H, 4.7; N, 13.1. Gef.: C, 67.16; H, 4.75; N, 12.96.

b) 10 g (XIII) gaben, bei 72 stündigem Erhitzen mit einer Mischung von 120 ccm konz. HCl und 60 ccm Wasser, 6.1 g schwachgelbe Prismen vom Schmp. 138°. Eine Mischprobe mit dem Präparat in a) vom Schmp. 138° zeigte keine Depression.

Natronkalkdestillation von (X)—0.450 g (X) und 0.100 g NaOH wurden in wenigem Wasser gelöst und im Vakuum völlig getrocknet. Der Rückstand wurde mit 5.0 g Natronkalk vermischt und unter N_2 im Vakuum (ca. 20 mm Hg) erhitzt. Das hierbei überdestillierte gelbe Öl gab nadelförmiges Pikrat (aus EtOH) vom Zers. Pkt. 203~204°. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 44.0; H, 2.5; N, 17.9. Gef.: C, 44.09; H, 2.84; N, 18.35.

Eine Mischprobe mit dem Dipikrat* des 2,2'-Dipyridylmethans, das aus Picolylithium und Pyridin hergestellt wurde, zeigte keine Depression.

Pyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XI)—3.00 g (X) wurden mit 30 ccm Ac_2O 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Orange Nadeln vom Schmp. 196°. Die Ausbeute: 2.54 g. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ON}_2$ —Ber.: C, 73.5; H, 4.1; N, 14.3. Gef.: C, 73.40; H, 4.08; N, 14.24. I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1684(C=O): aromatischer Ring (1639, 1595, 1572, 1529). U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu(\log \epsilon)$: 215(4.50), 265(4.34), 366(4.07), 384(4.10).

Zusammenfassung

5-Imino-11-cyanopyrido[2,3-*b*]chinolizin (XII) und 11-Cyanopyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XIII) wurden neu hergestellt. Die beiden wurden durch Verseifung mit konz. Salzsäure in 2-(2-Pyridylmethyl)-nicotinsäure (X) übergeführt. Das letztere gab beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid Pyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XI).

(Eingegangen am 15. Juli, 1957)

* Herrn Y. Sato der Sankyo A. G. danke ich für die Überlassung seines Präparates des Dipikrates.