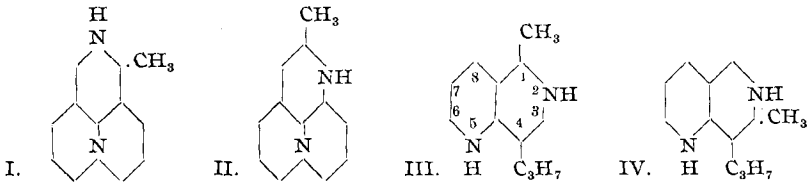


346. Eiji Ochiai, Komei Miyaki und Shoji Sato: Synthese von 2.5-Naphthyridin-Derivaten.

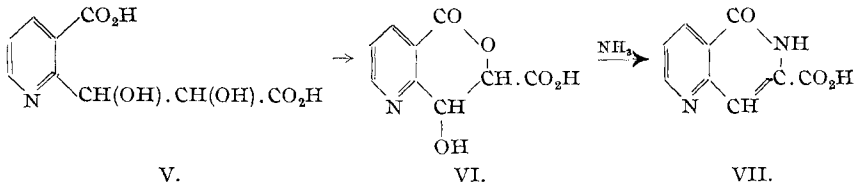
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]
(Eingegangen am 21. August 1937.)

Für die Konstitution des Dihydro- α -matrinidins, eines Abbau-Produktes des Matrins, haben H. Kondo, E. Ochiai und K. Tsuda¹⁾ die Formeln I und II aufgestellt, von denen die erstere als die phylogenetisch wahrscheinlichere betrachtet wurde. Das diskundäre Amin $C_{12}H_{24}N_2$, welches sie²⁾ durch den Bromcyan-Abbau des Acetyldihydro- α -matrinidins erhalten hatten, würde dann ein Dekahydro-2.5-naphthyridin-Derivat (III oder IV) darstellen.



Um die Frage synthetisch zu klären, haben wir uns zuerst mit der Synthese von 2.5-Naphthyridin-Derivaten beschäftigt.

O. Rosenheim und J. Tafel³⁾ hatten früher durch Einwirkung von wäßrigem Ammoniak auf das Lacton (VI) der β -[3-Carboxy-pyridyl-(2)]-glycerinsäure (V), die sie durch Oxydation von 6-Oxy-chinolin mit Chlorkalk dargestellt hatten, eine Säure $C_9H_8O_3N_2$ vom Schmp. 321° erhalten. Da das Produkt im Schmelzpunkt und in anderen Eigenschaften überraschende Ähnlichkeit mit der von Zinke⁴⁾ aus dem Lacton der β -[2-Carboxy-phenyl]-glycerinsäure durch Erhitzen mit Ammoniak erhaltenen Isocarboxystyryl-carbonsäure zeigte, hielten sie es analogerweise für 1-Oxy-2.5-naphthyridin-carbonsäure-(3) (VII).



Die Frage, ob das Lacton der β -[3-Carboxy-pyridyl-(2)]-glycerinsäure ein γ - oder ein δ -Lacton ist, haben Rosenheim und Tafel offen gelassen. Sie bemerkten, daß dieses Lacton sich oft anders verhält als der entsprechende Benzolabkömmling, vor allem beim Erhitzen mit Salzsäure. β -[2-Carboxy-phenyl]-glycerinsäure-lacton gibt dabei Isocumarincarbonensäure unter Verlust von einem Mol. Wasser. Es ist also sicher ein δ -Lacton. Zur weiteren Sicherstellung der δ -Lacton-Formel haben wir es mit Wasser auf 250° erhitzt. Das

¹⁾ B. 68, 1900 [1935].

²⁾ H. Kondo, E. Ochiai, K. Tsuda u. S. Yoshida, B. 68, 571 [1935].

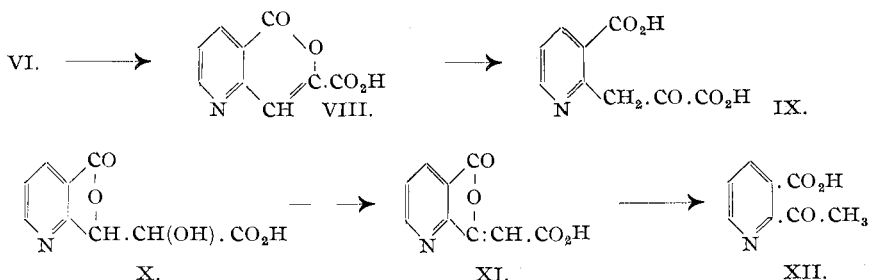
³⁾ B. 26, 1501—1513 [1893].

⁴⁾ B. 25, 1496 [1892].

Reaktionsprodukt erwies sich identisch mit dem nach Gabriel⁵⁾ dargestellten Isocumarin.

Das Lacton der β -[3-Carboxy-pyridyl-(2)]-glycerinsäure dagegen spaltet außer einem Mol. Wasser noch ein Mol. Kohlendioxyd ab und geht in 2-Acetyl-nicotinsäure über. Zur Bestätigung der von Rosenheim und Tafel aufgestellten Konstitution haben wir die 2-Acetyl-nicotinsäure mit alkalischer Hypojodit-Lösung behandelt, wobei Jodoform und Chinolinsäure entstanden.

Die Bildung der 2-Acetyl-nicotinsäure aus dem δ -Lacton VI ist nicht verständlich. Es sollte dabei [3-Carboxy-pyridyl-(2)]-brenztraubensäure (IX) bzw. deren Enol-Lacton (VIII) auftreten.



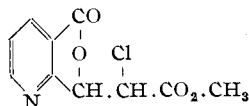
Denkt man sich dagegen bei dem γ -Lacton X ein Mol. Wasser abgespalten, so würde das entstandene ungesättigte Lacton XI, welches das Enol-Lacton der [3-Carboxy-picoloyl-(2)]-essigsäure darstellt, durch Ketonspaltung in die 2-Acetyl-nicotinsäure (XII) übergehen.

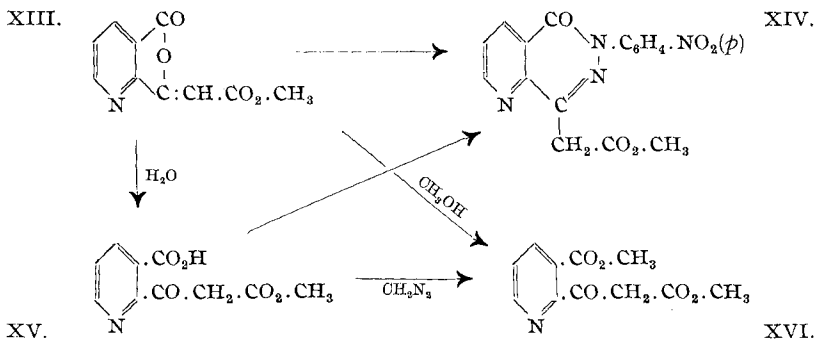
Vermutlich ist das Enol-Lacton XI unbeständig und nicht isolierbar. Deshalb bereiteten wir den entsprechenden Lactonsäure-methylester XIII durch Einwirkung von Thionylchlorid auf den Methylester des Lactons der β -[3-Carboxy-pyridyl-(2)]-glycerinsäure in Pyridin- bzw. Benzol-Toluol-Lösung⁶⁾ oder durch Erhitzen der Xylol-Lösung des Esters mit Phosphor-pentoxyd. Verb. XIII ging durch gelindes Erwärmen mit Wasser in [3-Carboxy-picoloyl-(2)]-essigsäure-methylester XV über, der mit Eisenchlorid deutlich die Rotfärbung der β -Keto-carbonsäure-ester gab und ein *p*-Nitrophenylhydrazon-anhydrid (XIV) vom Schmp. 180° bildete. Daraus geht hervor, daß die β -[3-Carboxy-pyridyl-(2)]-glycerinsäure ein γ -Lacton bildet, was im Hinblick darauf, daß der entsprechende Benzolabkömmling ein δ -Lacton bildet, sehr auffallend ist.

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf die Estersäure XV wurde ein sirupöses Öl erhalten, welches durch sein Isonitrosoderivat als [3-Carboxymethoxy-picoloyl-(2)]-essigsäure-methylester (XVI) charakterisiert wurde. Derselbe Dimethylester wurde auch durch Alkolyse des Enollacton-carbonsäure-methylesters XIII mit Methanol erhalten.

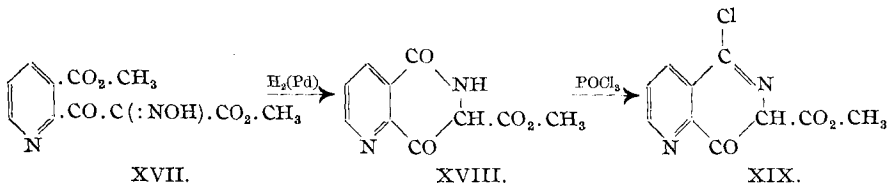
⁵⁾ B. **36**, 573 [1903].

⁶⁾ Hierbei wurden Prismen vom Schmp. 108° als Nebenprodukt in kleinen Mengen erhalten. Sie enthielten Halogen und ihre Analysenzahlen stimmten mit der nebenstehenden Formel überein.





Isonitroso-[3-carbomethoxy-picoloyl-(2)]-essigester (XVII) geht bei der katalytischen Reduktion in saurem Medium unter gleichzeitiger Methanol-Abspaltung in den 1.4-Dioxy-2.5-naphthyridin-carbonsäure-(3)-methylester (XVIII) über. Als Lactam liefert er beim Erhitzen mit Phosphoroxchlorid den 1-Chlor-4-oxy-2.5-naphthyridin-carbonsäure-(3)-methylester (XIX).



Beschreibung der Versuche.

Isocumarin aus β -[2-Carboxy-phenyl]-glycerinsäure-lacton.

β -[2-Carboxy-phenyl]-glycerinsäure-lacton wurde nach Zinke⁷⁾ dargestellt.

0.1 g Lacton wurde im geschlossenen Röhrcn mit 0.4 ccm Wasser 4 Stdn. auf 250° erhitzt; die dunkelbraune Reaktionsflüssigkeit wurde ausgeäthert. Als Äther-Rest blieb ein Öl, von welchem der Hauptteil bei 130—135° (Bad-Temperatur) und 0.05 mm übergang und zu Prismen vom Schmp. 46° erstarrte. Reduziert Fehlingsche Lösung stark.

4.870 mg Subst.: 13.247 mg CO₂, 1.816 mg H₂O.

C₉H₆O₂. Ber. C 74.0, H 4.1. Gef. C 74.19, H 4.17.

Die Mischprobe mit dem nach Gabriel⁸⁾ dargestellten Isocumarin schmolz bei 46°.

Oxydation der 2-Acetyl-nicotinsäure mit alkalischer Hypojodit-Lösung.

2-Acetyl-nicotinsäure, Schmp. 126—127°, wurde nach Rosenheim u. Tafel dargestellt.

Zu 0.5 g der Säure wurden 5 ccm 20-proz. Kalilauge unter Umschütteln gegeben und dann mit 1.2 g fein zerriebenem Jod in kleinen Portionen versetzt, so daß die Jod-Farbe rasch unter Abscheidung von goldgelben Krystallen verschwand. Nach dem Eintragen der letzten Jod-Menge wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete ätherische

⁷⁾ B. 25, 399 [1892].

⁸⁾ B. 36, 573 [1903].

Lösung hinterließ goldgelbe Krystalle vom Schmp. 120°, die, mit Jodoform gemischt, ebenso schmolzen.

Die alkalische wäbr. Schicht wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Chlor-Gas gesättigt und erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die hellgelbe wäbr. Lösung wurde mit Kalilauge neutralisiert, zur Trockne gedampft und der Rückstand mit Alkohol digeriert. Der Alkohol-Auszug wurde in wenig Wasser gelöst und mit konz. Kupfersulfat-Lösung versetzt. Das schmutzig grüne Kupfersalz wurde abzentrifugiert, durch Aufschlänmen mit Wasser und Zentrifugieren gereinigt und schließlich in wäbr. Suspension unter Erhitzen auf dem Wasserbade mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die vom Kupfersulfid durch Zentrifugieren befreite gelbe Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, in Methanol aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und eingeeengt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Sie zersetzen sich gegen 182—183° unter Rotfärbung, erstarren krystallinisch und verflüssigen sich bei 230°. Mit Eisenvitriol-Lösung Orangefärbung.

Ihre ätherische Suspension wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt und abgedampft. Der ölige, im Hochvakuum destillierte Rückstand erstarrte krystallinisch. Aus Petroläther wurden prismatische Nadeln vom Schmp. 55—56° erhalten, deren Mischprobe mit Chinolinsäure-dimethylester bei 55—56° schmolz.

Lacton des β -[3-Carboxy-pyridyl-(2)]-glycerinsäure-methylesters.

Das Lacton der β -[3-Carboxy-pyridyl-(2)]-glycerinsäure wurde nach Rosenheim u. Tafel³⁾ dargestellt; Schmp. 220° (Zers.).

2 g trocknes Calciumsalz des Lactons wurden in 25 ccm absol. Methanol suspendiert, trockner Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei unter Wärmeentwicklung Lösung erfolgte. Die beim Einengen unter vermindertem Druck ausgeschiedenen weißen Krystalle wurden in konz. wäbriger Lösung mit 0.7 g Natriumbicarbonat neutralisiert. Der reine Ester krystallisiert dann in farblosen Tafeln aus. Schmp. 154°. Ausb. etwa 90% d. Th. Derselbe Ester wurde auch durch Einwirkung von ätherischer Diazomethan-Lösung auf die freie Lactonsäure erhalten und durch die Mischprobe identifiziert.

Enol-Lacton des [3-Carboxy-picoloyl-(2)]-essigsäure-methylesters (XIII).

I) Eine eisgekühlte Mischung von 1.8 g Methylester und 1.2 g Pyridin wurde tropfenweise mit 1.2 g Thionylchlorid versetzt und stehen gelassen. Nach 30 Min. wurde das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt und mit Äther extrahiert. Der in Äther unlösliche Rückstand wurde in konz. wäbriger Lösung mit Natriumbicarbonat genau neutralisiert und die hierbei ausgeschiedenen Krystalle aus Aceton umgelöst. Prismen vom Schmp. 160—161°. Ausb. 0.9 g. Sie sind leicht löslich in Alkohol und Essigester, mäßig in Aceton und schwer in Äther. Sie geben Violett-Färbung mit Diazosulfanilsäure in alkalischem Medium.

4.300 mg Sbst.: 9.255 mg CO₂, 1.300 mg H₂O.

C₁₀H₇O₄N. Ber. C 58.5, H 3.4. Gef. C 58.69, H 3.30.

II) 1.8 g Methylester wurden mit 1.4 g Phosphorpentoxyd in 60 ccm Xylol 1.5 Stdn. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Xylols im Vak. wurde der Rückstand mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 160—161°. Ausb. 0.5 g.

III) 3.6 g Methylester wurden mit 2.5 g Pyridin und 3.0 g Thionylchlorid in Benzol-Toluol-Gemisch (3:1) 2 Stdn. gekocht. Das Reaktions-

produkt wurde im Vak. destilliert, der Rückstand in 10 ccm Wasser aufgenommen und filtriert. Die abgesaugten Krystalle des rohen Enollactonmethylesters wogen 2.2 g.

Die saure wäßrige Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Äthers wurden aus dem harzigen Rückstand farblose Krystalle in kleinen Mengen erhalten, welche, aus Methanol umkrystallisiert, Prismen vom Schmp. 108° bildeten. Sie enthalten Halogen, sind unlöslich in Soda-Lösung und löslich in Natronlauge.

4.212 mg Sbst.: 7.715 mg CO₂, 1.270 mg H₂O.

C₁₀H₈O₄NCl. Ber. C 49.7, H 3.3. Gef. C 49.96, H 3.37.

[3-Carboxy-picoloyl-(2)]-essigsäure-methylester (XV).

1.0 g fein zerriebenes Enol-Lacton XIII wurde mit 20 ccm Wasser bis zur völligen Lösung unter Umschütteln erwärmt. Die orangegelbe Lösung wurde bei 40—45° im Vak. bis fast zur Trockne eingengt und mit Äther digeriert. Der Ätherrückstand gab nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther schwach gelbe prismatische Nadeln vom Schmp. 94°. Ausb. 1.0 g. Mit Eisenchlorid-Lösung Violett-färbung.

3.400 mg Sbst.: 6.770 mg CO₂, 1.304 mg H₂O. — 6.115 mg Sbst.: 0.330 ccm N₂ (29°, 761 mm).

C₁₀H₉O₅N. Ber. C 53.8, H 4.03, N 6.27. Gef. C 54.3, H 4.29, N 6.11.

p-Nitrophenylhydrazon-anhydrid (XIV): Durch Kondensation in essigsaurer Lösung dargestellt. Hell rotgelbe Tafeln aus Alkohol. Schmp. 180°. In Soda-Lösung praktisch unlöslich⁹⁾.

4.000 mg Sbst.: 8.350 mg CO₂, 1.183 mg H₂O. — 3.500 mg Sbst.: 0.51 ccm N₂ (30°, 761 mm).

C₁₆H₁₂O₆N₄. Ber. C 56.5, H 3.5, N 16.47. Gef. C 56.92, H 3.31, N 16.42.

Dieselben Krystalle wurden auch aus dem Enol-Lacton durch Kondensation in Alkohol erhalten und durch die Mischprobe identifiziert.

[3-Carbomethoxy-picoloyl-(2)]-essigsäure-methylester (XVI).

Der [3-Carboxy-picoloyl-(2)]-essigester (XV) wurde in Äther gelöst und mit überschüss. ätherischer Diazomethan-Lösung umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand nochmals in Äther aufgenommen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Von dem eingedampften Rückstand ging der Hauptteil bei 150—155°/0.04 mm über. Er bildet ein sirupöses Öl und verfärbt sich allmählich an der Luft.

Zur Darstellung größerer Mengen empfiehlt es sich, das Enol-Lacton mit dem 3-fachen Volumen wasserfreiem Methanol 4 Std. auf 100—110° zu erhitzen. Nach dem Abdampfen des Methanols wird der Rückstand ausgeäthert und wie oben destilliert¹⁰⁾.

⁹⁾ Neben dieser Verbindung wurden in Soda lösliche gelbe Krystalle vom Schmp. 258° in kleinen Mengen erhalten. Ihre Konstitution ist noch nicht klar.

¹⁰⁾ Hierbei wurden in Äther unlösliche Nadeln vom Schmp. 215° in kleinen Mengen erhalten. Nach den Analysenwerten handelt es sich um ein Isomeres des Enol-Lactons.

4.308 mg Sbst.: 9.320 mg CO₂, 1.330 mg H₂O. — 3.653 mg Sbst.: 0.206 ccm N₂ (22°, 758 mm).

C₁₀H₇O₄N. Ber. C 58.5, H 3.4, N 6.8. Gef. C 59.0, H 3.46, N 6.5.

Isonitroso-Derivat (XVII): 0.5 g Dimethylester wurden in 2 ccm Eisessig gelöst, mit Eis-Kochsalz gekühlt und unter Umschütteln eine gesättigte Lösung von 0.5 g Natriumnitrit eingetropft. Nach einigen Minuten erstarrte die zuerst ölig ausgeschiedene Emulsion krystallinisch. Die Krystalle wurden nach dem Stehenlassen über Nacht im Eisschrank abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Prismen vom Zers.-Pkt. 186°. Ausb. 0.4 g.

2.949 mg Sbst.: 5.413 mg CO₂, 1.071 mg H₂O. — 3.870 mg Sbst.: 0.333 ccm N₂ (18°, 757 mm). — 3.265 mg Sbst.: 5.510 mg AgJ.

C₁₁H₁₀O₆N₂. Ber. C 49.7, H 3.76, N 10.5, OCH₃ 23.3.

Gef. „ 50.06, „ 4.06, „ 10.06, „ 22.8.

1.4-Dioxy-2.5-naphthyridin-carbonsäure-(3)-methylester (XVIII).

1.2 g Isonitroso-Verb. XVII wurden mit 1 ccm konz. Salzsäure in 20 ccm Wasser suspendiert, 0.4 g Palladium-Kohle (40% Pd) hinzugefügt und mit Wasserstoff geschüttelt. Die lebhaft Wasserstoff-Aufnahme war nach etwa 30 Min. mit der Aufnahme von 220 ccm beendet. Das Reduktionsprodukt, das im Reaktionsgemisch aufgeschwemmt war, wurde abgesaugt und mit viel heißem Alkohol extrahiert. Der heiße Auszug wurde sofort vom Katalysator abfiltriert und die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Nadeln aus Alkohol umkrystallisiert. Gelbe Nadeln, die gegen 207° gesintert und bei 220° (Zers.) völlig geschmolzen waren. Schmutzig grüne Färbung mit Eisenchlorid. Ausb. 0.8 g.

3.952 mg Sbst.: 7.824 mg CO₂, 1.317 mg H₂O. — 4.490 mg Sbst.: 4.650 mg AgJ. — 4.870 mg Sbst.: 0.549 ccm N₂ (29°, 761 mm).

C₁₀H₈O₄N₂. Ber. C 54.5, H 3.64, N 12.7, OCH₃ 14.1.

Gef. „ 54.37, „ 3.76, „ 12.52, „ 14.03.

1-Chlor-4-oxy-2.5-naphthyridin-carbonsäure-(3)-methylester (XIX).

0.2 g 1.4-Dioxy-2.5-naphthyridin-carbonsäure-(3)-methylester wurden mit 1.0 g Phosphoroxychlorid im Rohr auf 120—130° bis zur vollständigen Lösung erhitzt und 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Das dunkelbraune Reaktionsprodukt wurde in Chloroform aufgenommen und im Vak. vom Flüchtigen befreit. Der Rückstand wurde unter Kühlung in Eis-Kochsalz mit 5 ccm Wasser versetzt, mit Natriumbicarbonat neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Chlorcalcium getrocknete Lösung gab nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels einen gelblich weißen Rückstand, welcher aus Aceton Nadeln vom Zers.-Pkt. 227° bildete. Ausb. 0.15 g.

4.630 mg Sbst.: 8.615 mg CO₂, 1.311 mg H₂O. — 6.585 mg Sbst.: 3.850 mg AgCl. — 3.955 mg Sbst.: 3.715 mg AgJ.

C₁₀H₇O₃N₂Cl. Ber. C 50.31, H 2.93, Cl 14.88, OCH₃ 13.00.

Gef. „ 50.74, „ 3.24, „ 14.46, „ 12.81.

Zum Schluß danken wir Hrn. Prof. H. Kondo für seine freundliche Anleitung bei der Ausführung der vorliegenden Untersuchung.