

Spaltung des Semicarbazons mit Benzaldehyd.

Glykolaldehyd- β -*d*-glucosid (VI).

100 mg Semicarbazon werden in 3 ccm Wasser gelöst, mit 200 mg Benzaldehyd versetzt und 20 Min. gelinde am Rückflußkühler gekocht. Nach 2 Min. beobachtet man die Bildung von Krystallen. Beim Abkühlen entsteht eine starke Trübung. Man filtriert und erhält eine klare, farblose, nach Benzaldehyd riechende Flüssigkeit. Die Krystalle werden auf dem Filter mit viel Äther gewaschen (etwa 30 mg). Sie zeigen den Schmp. 216—219° (korr.). Erwärmt man eine Probe davon mit verd. Schwefelsäure, so geht sie allmählich in Lösung, und es wird der Geruch des Benzaldehyds bemerkbar. Es ist also Benzaldehydsemicarbazon entstanden, ein Zeichen dafür, daß die gewünschte Umsetzung — mindestens teilweise — stattgefunden hat.

Das wäbr. Filtrat scheidet bei 2-stdg. Stehenlassen weitere Krystalle ab. Von diesen wird abfiltriert und die Lösung 3-mal mit Äther ausgeschüttelt. Den aufgenommenen Äther entfernt ein durchgeblasener Luftstrom; die Lösung ist nunmehr geruchlos.

Nach Eindunsten des Wassers unter vermindertem Druck über Calciumchlorid erhält man eine farblose, glasige Masse, die in Wasser und Methanol löslich ist. Die Proben auf Stickstoff sind negativ, fuchsinschweflige Säure wird gerötet. Fehlingsche Lösung wird vor Hydrolyse etwas, danach stark reduziert.

Diese Proben stehen mit den Eigenschaften des Glykolaldehyd-glucosids in Einklang. Die nähere Charakterisierung wurde zunächst zurückgestellt.

89. Alfred Dornow und Peter Karlson: Über eine neue Synthese von 2-Amino-pyridin-Derivaten.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 17. April 1940.)

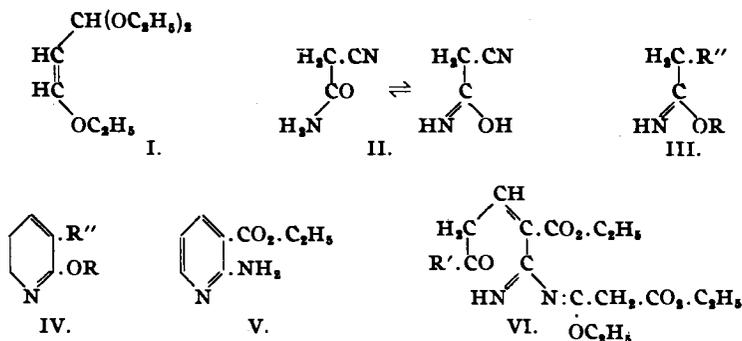
Vor kurzem¹⁾ wurde über eine direkte Synthese von 3-Cyan-pyridon-(2)²⁾ aus dem Ätheracetal des Malondialdehyds (I) und Cyanacetamid (II) in Gegenwart von Piperidin berichtet. Danach war es denkbar, daß das Acetal auch mit Iminoäthern, die eine aktive Methylengruppe besitzen (III, R'' eine negative Gruppe), reagiert, und zwar unter Bildung von 2-Alkoxy-pyridin-Derivaten (IV).

Zur Umsetzung kam zunächst der Malonsäure-äthylester-imino-äthyläther³⁾ (III, R'' = CO₂.C₂H₅), dessen salzsaures Salz aus Cyanessigester, Alkohol und Chlorwasserstoff leicht zu erhalten ist. Bei der Kondensation mit dem Acetal (I) wurde jedoch der 2-Amino-nicotinsäureester (V) erhalten.

¹⁾ A. Dornow, B. **73**, 153 [1940].

²⁾ Es sei darauf hingewiesen, daß das 3-Cyan-pyridon-(2) (bzw. 2-Oxy-3-cyan-pyridin) auch von Schroeter (B. **71**, 671 [1938]) auf anderem Wege dargestellt worden ist.

³⁾ Pinner, B. **28**, 479 [1895].



An Stelle des oben genannten Acetals lieferte das β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal $\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{:CH}\cdot\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ bei der Umsetzung mit demselben Iminoäther entsprechend den 6-Methyl-2-amino-nicotinsäure-äthylester. Leichter ist dieser Ester durch Kondensation des freien Acetylacetaldehyds⁴⁾ $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CHO}$ mit dem Malonester-iminoäther zu erhalten.

Auch mit anderen β -Ketoaldehyden, wie Benzoyl-acetaldehyd $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CHO}$, und β -Diketonen, wie Acetylaceton, bilden sich die Amino-pyridincarbonsäureester. So konnten die bisher nicht bekannten 6-Phenyl- bzw. 4,6-Dimethyl-2-amino-nicotinsäure-äthylester gewonnen werden.

Diese unerwartete Reaktion von β -Dicarbonyl-Verbindungen mit Iminoäthern verläuft in der Weise, daß zunächst 2 Moleküle Iminoäther mit einem Molekül Dicarbonyl-Verbindung zu einem amidin-artigen Zwischenprodukt (VI) zusammentreten, das dann in zweiter Phase unter Ringschluß und hydrolytischer Abspaltung von Malonester das 2-Amino-pyridin-Derivat bildet. Dieser Reaktionsverlauf konnte im Falle der Kondensation von Benzoylacetaldehyd mit Malonsäure-äthylester-iminoäthyläther bestätigt werden.

Durch Verseifen der Ester mit konz. Salzsäure erhält man die freien Amino-pyridincarbonsäuren, die durch Diazotieren und Verkochen in die bereits bekannten Oxysäuren übergehen. Damit ist die Konstitution der hier beschriebenen Pyridinderivate bewiesen.

Es ist zu erwarten, daß bei Anwendung von weiteren β -Dicarbonyl-Verbindungen und anderen Iminoäthern entsprechende Verbindungen entstehen. Die Arbeiten in dieser Richtung werden fortgesetzt. Ebenso soll die Umsetzung mit Amidinen mit aktiver Methylengruppe näher untersucht werden.

Beschreibung der Versuche.

2-Amino-nicotinsäure-äthylester.

2 g Malonsäure-äthylester-iminoäthyläther-hydrochlorid wurden in 33-proz. Kaliumcarbonatlösung, die mit Äther überschichtet war, eingetragen. Nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung wurde die ätherische Lösung abgehoben, getrocknet, der Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur

⁴⁾ Claisen, B. **21**, 1145 [1888]; B. **22**, 3274 [1889].

verdampft und der zurückgebliebene freie Iminoäther mit 1.75 g β -Äthoxyacrolein-diäthylacetal 16 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, die wäbr. Schicht mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und der in Freiheit gesetzte Amino-nicotinsäureester mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand mit Petroläther ausgezogen. Aus der stark eingeeengten Lösung krystallisierte beim Abkühlen der 2-Amino-nicotinsäure-äthylester, Schmp. 92°. Sdp.₁₂ 133°. Ausb. 0.3 g.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166.18). Ber. C 57.78, H 6.08, N 16.85, OC_2H_5 27.1.
Gef. „ 57.55, „ 6.16, „ 16.51, „ 26.5.

Das Pikrat fiel aus der alkohol. Lösung in gelben Blättchen vom Schmp. 199°.

$C_{14}H_{18}O_6N_6$ (395.28). Ber. N 17.72. Gef. N 17.68.

2-Amino-nicotinsäure.

0.4 g 2-Amino-nicotinsäureester wurden mit 5 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Beim Erkalten krystallisierte das Hydrochlorid der Säure in Blättchen vom Schmp. 214—216°. Es wurde mit Kaliumcarbonat in geringem Überschuß versetzt und mit Eisessig schwach angesäuert, wobei die Säure ausfiel. Aus Wasser mehrmals umkrystallisiert, weiße Nadeln vom Schmp. 308°⁵⁾ (unter Zers.). Ausb. 90%.

$C_6H_6O_2N_2$ (138.12). Ber. C 52.17, H 4.38, N 20.28. Gef. 52.29, H 4.53, N 20.25.
Aus der wäbr. Lösung fiel das Pikrat vom Schmp. 229—230°.

Erhitzt man 2-Amino-nicotinsäure über ihren Schmelzpunkt, zieht den Rückstand mit Alkohol aus und fällt mit Pikrinsäure, so erhält man das Pikrat des 2-Amino-pyridins vom Schmp. 218° (Literaturangabe⁶⁾ 216—217°).

Umwandlung in 2-Oxy-nicotinsäure⁵⁾: 0.4 g 2-Amino-nicotinsäure wurden in 2.5 ccm verd. Schwefelsäure und 12 ccm Wasser gelöst, mit einer Lösung von 0.2 g Natriumnitrit versetzt und etwa $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten krystallisierte die 2-Oxy-nicotinsäure in langen Nadeln vom Schmp. 255° (unter Zers.) aus. In der Mischprobe mit der aus Cyanacetamid¹⁾ erhaltenen Säure zeigte sich keine Depression des Schmelzpunktes.

6-Methyl-2-amino-nicotinsäure-äthylester.

a) Aus 2 g Hydrochlorid wurde der Malonsäure-äthylester-iminoäthyläther, wie oben beschrieben, in Freiheit gesetzt und mit 1.9 g β -Äthoxyacrolein-diäthylacetal 16 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die erkaltete Mischung wurde mit verd. Schwefelsäure versetzt, ausgeäthert, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und der in Freiheit gesetzte 6-Methyl-2-amino-nicotinsäureester mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Chloroforms wurde im Vakuum destilliert. Sdp.₁₅ 140°. Schmp. 83° nach dem Umkrystallisieren aus wenig Petroläther.

⁵⁾ Vergl. auch Philips, A. 288, 253 [1895].

⁶⁾ W. Marckwald, B. 27, 1321 [1894].

b) Aus 4 g Hydrochlorid wurde der Iminoäther mit Kaliumcarbonat freigemacht und in Äther aufgenommen. Ferner wurde der Acetessigaldehyd aus 1.5 g seines Kupfersalzes mit verd. Schwefelsäure unter Äther in Freiheit gesetzt. Der Äther der getrockneten und vereinigten ätherischen Auszüge wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur abdestilliert, der Rückstand über Nacht auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten wie oben aufgearbeitet. Sdp.₁₂ 134°. Schmp. 84°. Ausb. 0.3 g.

$C_9H_{12}O_2N_2$ (180.21). Ber. N 15.57. Gef. N 15.90.

Mit alkohol. Pikrinsäurelösung fiel das Pikrat aus. Nach dem Umlösen aus Essigester feine gelbe Nadeln vom Schmp. 185—186°.

$C_{11}H_{15}O_6N_5$ (409.31). Ber. N 17.12. Gef. N 17.28.

6-Methyl-2-amino-nicotinsäure.

Der Ester wurde mehrere Stunden mit konz. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Klären der Lösung mit Tierkohle wurde vorsichtig mit Kaliumcarbonat neutralisiert, wobei die freie Säure ausfiel. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser Schmp. 298° (unter Zers.).

$C_7H_8O_2N_2$ (152.15). Ber. C 55.26, H 5.30, N 18.42. Gef. C 55.27, H 5.39, N 18.55.

Umwandlung in 6-Methyl-2-oxy-nicotinsäure: 0.05 g 6-Methyl-2-amino-nicotinsäure wurden in 0.6 ccm verd. Schwefelsäure und 1.2 ccm Wasser heiß gelöst, abgekühlt, ohne Rücksicht darauf, daß der größte Teil wieder ausfiel, eine Lösung von 0.03 g Natriumnitrit zugesetzt und bis zum Ende der N_2 -Entwicklung erwärmt. Beim Abkühlen krystallisierte die 6-Methyl-2-oxy-nicotinsäure in weißen Nadeln aus. Schmp. 227° (unter Zers.), auch im Gemisch mit einem auf anderem Wege¹⁾ erhaltenen Präparat.

4.6-Dimethyl-2-amino-nicotinsäure-äthylester.

Aus 7 g Chlorhydrat wurde der Iminoäther, wie oben beschrieben, in Freiheit gesetzt und mit 2 g Acetylaceton 15 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen krystallisierte der größte Teil des Esters in derben schwertartigen Prismen aus, die nach dem Umlösen aus Alkohol bei 110° schmolzen. Sehr leicht löslich in Benzol, leicht in Essigester und warmem Alkohol.

$C_{10}H_{14}O_2N_2$ (194.21). Ber. C 61.84, H 7.23, N 14.45. Gef. C 61.86, H 7.22, N 14.48.

Zur Ausbeutebestimmung wurde der noch in der Mutterlauge verbliebene Ester mit alkohol. Pikrinsäure gefällt. Schmelzpunkt des aus Alkohol umkrystallisierten Pikrats 163°. Feine verästelte Nadelchen. Ausb. 50% d. Theorie.

4.6-Dimethyl-2-amino-nicotinsäure.

Sie wurde durch mehrstündiges Kochen des Esters mit konz. Salzsäure erhalten. Aus der Lösung krystallisierte das Hydrochlorid, das mit der berechneten Menge *n*-NaOH umgesetzt wurde, wobei die freie Säure ausfiel. Aus Wasser umkrystallisiert, rhombische Prismen vom Schmp. 258° (unter Zers.).

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166.18). Ber. N 16.85. Gef. N 16.72.

Mit wäbr. Pikrinsäurelösung fiel das Pikrat in gelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln aus. Schmp. 227—228°.

Umwandlung in 4,6-Dimethyl-2-oxy-nicotinsäure: Die Aminosäure wurde wie üblich diazotiert. Schon während des Erwärmens fiel die Oxysäure in weißen Nadeln aus. Schmp. 254° in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums⁷⁾.

6-Phenyl-2-amino-nicotinsäure-äthylester.

3.5 g des Natriumsalzes vom Benzoyl-acetaldehyd wurden mit Eiswasser versetzt und unter Äther mit 10 ccm konz. Salzsäure zerlegt. Zur getrockneten ätherischen Lösung des freien Benzoyl-acetaldehyds wurde der aus 8 g Hydrochlorid gewonnene freie Malonester-iminoäther zugegeben und der Äther bei Zimmertemperatur im Vakuum abdestilliert, wobei der Rückstand krystallinisch erstarrte. Aus Essigester krystallisierte das amidinartige Kondensationsprodukt (VI, R' = C₆H₅) in Würfeln vom Schmp. 117—118° aus.

C₂₁H₂₀O₆N₂ (402.43). Ber. C 62.67, H 6.51, N 6.96. Gef. C 62.79, H 6.42, N 7.12.

Durch Erwärmen in alkohol. Lösung ging diese Verbindung unter Abspaltung von Malonester, der als Hydrazid⁸⁾ nachgewiesen wurde, in den 6-Phenyl-2-amino-nicotinsäureester über.

Zur Darstellung des 6-Phenyl-2-amino-nicotinsäureesters wurde der Rückstand, der nach Abdestillieren des Äthers verblieb, über Nacht auf dem Wasserbad erwärmt, der Ester mit alkohol. Pikrinsäurelösung gefällt und das Pikrat mit konz. Salzsäure zerlegt. Die Pikrinsäure wurde ausgeäthert, die wäbr. Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und der in Freiheit gesetzte 6-Phenyl-2-amino-nicotinsäureester mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Rhombische Tafeln bzw. Prismen vom Schmp. 108°. Die alkohol. Lösung zeigt blaue Fluorescenz. Ausb. 37% d. Theorie.

C₁₄H₁₁O₂N₂ (242.27). Ber. C 69.39, H 5.83, N 11.57. Gef. C 68.79, H 5.77, N 12.04⁹⁾.

Das Pikrat krystallisierte aus Alkohol in gelben Blättchen vom Schmp. 201—202°.

C₂₀H₁₇O₉N₃ (471.38). Ber. N 14.86. Gef. N 15.05.

Zum Konstitutionsbeweis wurde der Ester durch Kochen mit konz. Salzsäure verseift und das erhaltene Hydrochlorid der freien Säure in verd. Schwefelsäure wie üblich diazotiert. Dabei fiel schon während des Erwärmens die 6-Phenyl-2-oxy-nicotinsäure aus. Aus Eisessig umkrystallisiert, Nadeln vom Schmp. 302—305° (unter Zers.)¹⁰⁾.

⁷⁾ Knoevenagel u. Cremer, B. **35**, 2390 [1902].

⁸⁾ C. Bülow u. R. Weidlich, B. **39**, 3373 [1906].

⁹⁾ Die etwas abweichenden Analysenzahlen sind vielleicht auf eine geringe Verseifung des Esters bei der Aufarbeitung zurückzuführen.

¹⁰⁾ Ch. Barat, C. **1932** I, 3404.