

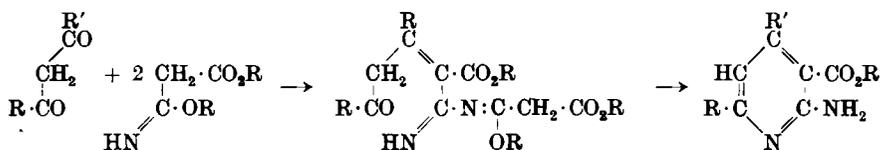
41. Alfred Dornow und Eberhard Neuse*): Über die Reaktion von Amidinen mit β -Dicarbonyl-Verbindungen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]

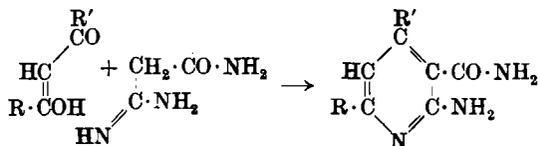
(Eingegangen am 16. November 1950)

Es wird die Umsetzung von Malonsäureamidamidin mit β -Dicarbonyl-Verbindungen untersucht. Bei Verwendung von aliphatischen β -Diketonen oder β -Ketoaldehyden werden α -Amino-pyridin-Derivate gewonnen. Mit Oxymethylencyclohexanon entsteht analog das 2-Amino-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid. Nach J. M. Smith führt die Reaktion mit Benzoylacetamidin dagegen zu einem Pyrimidin-Abkömmling. Auch bei der Kondensation des Benzoylacetiminoäthers an Stelle des Amidins mit Acetylaceton oder Propargylaldehyd konnten wir die entsprechenden Pyrimidine erhalten.

Vor einiger Zeit fanden A. Dornow u. P. Karlson¹⁾, daß sich β -Dicarbonyl-Verbindungen mit Malonsäure-äthylester-iminoäther nach folgendem Schema über ein amidinartiges Zwischenprodukt zu α -Amino-pyridin-Derivaten umsetzen.



Um so eher hätte man die Bildung von substituierten α -Amino-pyridinen erwarten können, wenn statt der Iminoäther die entsprechenden Amidine verwendet werden. Obwohl A. Pinner auf Grund seiner umfangreichen Arbeiten über Iminoäther²⁾ und Amidine zu der Ansicht kommt, daß Amidine, selbst solche, die eine aktivierte Methylengruppe enthalten²⁾, mit β -Dicarbonyl-Verbindungen unter Einbeziehung auch des zweiten Stickstoffs in den sich bildenden Kern Pyrimidine liefern, untersuchten wir zunächst die Umsetzung des leicht zugänglichen Malonsäureamidamidins³⁾ mit β -Dicarbonyl-Verbindungen und fanden, daß hierbei nach folgendem Schema α -Amino-pyridine entstehen:



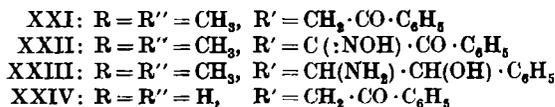
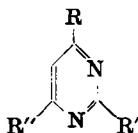
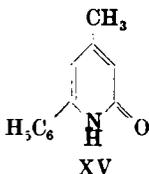
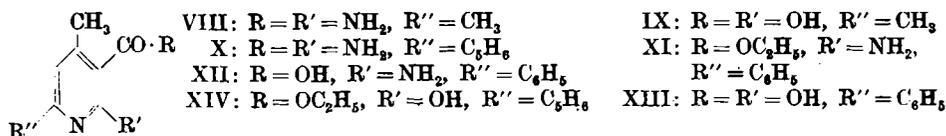
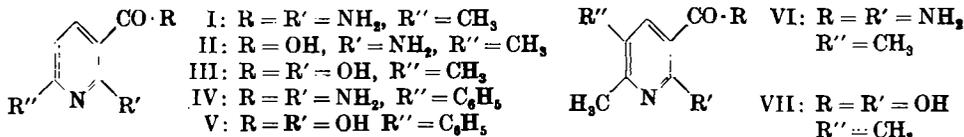
Mit β -Äthoxy-acroleindiäthylacetal, einem funktionellen Derivat des Malondialdehyds, lieferte dieses Amidin 2-Amino-nicotinsäureamid⁴⁾.

*) Vergl. E. Neuse, Diplomarbeit, T.H. Hannover 1950. ¹⁾ B. 73, 542 [1940].

²⁾ A. Pinner, Die Imidoäther (1892); B. 22, 1622 [1889], 26, 2125 [1893], 28, 479 [1895].

³⁾ A. Dornow, Pat.-Anmeld. Nr. 552524 vom 2. 8. 1941; vergl. G. Buhler, Diplomarbeit, T.H. Hannover 1947. ⁴⁾ A. Dornow u. K. Peterlein, B. 82, 259 [1949].

Die Umsetzung mit Formylaceton ergab 2-Amino-6-methyl-nicotinsäureamid(I), dessen Konstitution durch Abbau über die freie Aminosäure(II)¹⁾ und 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäure(III)¹⁾ zum 6-Methyl-pyridon-(2)⁵⁾ sichergestellt wurde.



In gleicher Weise wurde aus Oxymethylen-acetophenon 2-Amino-6-phenyl-nicotinsäureamid(IV) erhalten. Die durch Verseifung dargestellte Säure stimmte in ihren Eigenschaften mit der aus dem synthetisierten Ester¹⁾ erhaltenen Säure überein. Mit Salpetriger Säure wurde daraus 2-Oxy-6-phenyl-nicotinsäure erhalten(V), die sich identisch erwies mit der nach Ch. Barat⁶⁾ über das 3-Cyan-6-phenyl-pyridon-(2) hergestellten Verbindung. Die Decarboxylierung führte zum 6-Phenyl-pyridon-(2)⁶⁾.

Bei der Umsetzung von Oxymethylen-methyl-äthyl-keton erhielten wir 2-Amino-5.6-dimethyl-nicotinsäureamid(VI), dessen Konstitution wir durch Abbau zum bekannten 5.6-Dimethyl-pyridon-(2)⁷⁾ bewiesen. Dieses Ergebnis stützt also die auch von anderen Autoren⁸⁾ angenommene Formulierung des

⁵⁾ A. Dornow, B. 78, 156 [1940].

⁶⁾ Journ. Ind. Chem. Soc. 8, 810 [1931]; J. A. Leben, B. 29, 1678 [1896].

⁷⁾ H. Ch. Joshi u. Mitarb., Journ. Ind. Chem. Soc. 18, 9, 479 [1941]; A. Tracy u. L. C. Elderfield, Journ. Org. Chem. 6, 70-76 [1941].

⁸⁾ Vergl. O. Wallach, A. 329, 133 [1903]; O. Diels u. K. Ilberg, B. 49, 160 [1916]; U. Basu, Journ. Ind. Chem. Soc. 12, 291 [1935]; A. Tracy u. L. C. Elderfield, Journ. Org. Chem. 6, 70-76 [1941].

Oxymethylen-methyl-äthyl-ketons als 3-Formyl-butanon-(2). Die von Bara t⁶⁾ durch Umsetzung von Cyanacetamid mit Oxymethylen-methyl-äthyl-keton erhaltene und als 3-Cyan-6-äthyl-pyridon-(2) angesprochene Verbindung konnten wir dementsprechend als 3-Cyan-5.6-dimethyl-pyridon-(2) identifizieren.

Acetylaceton lieferte entsprechend 2-Amino-4.6-dimethyl-nicotinsäureamid (VIII), woraus mit Salpetriger Säure die bekannte 2-Oxy-4.6-dimethyl-nicotinsäure (IX)⁹⁾ zu gewinnen war.

Die Kondensation des Malonsäureamidamidins mit Benzoylacetone ergab 2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäureamid (X), das in üblicher Weise¹⁰⁾ zum bekannten 4-Methyl-6-phenyl-pyridon-(2) (XV)¹¹⁾ abgebaut wurde.

Bei Anwendung von Oxymethylen-cyclohexanon erhielten wir 2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid (XVI), das in das Tetrahydro-chinolon XX¹²⁾ übergeführt wurde. Die bei diesem Abbau isolierte Aminosäure wurde auch aus ihrem Ester erhalten, der aus dem Oxymethyl-cyclohexanon und Malonsäureäthylester-iminoäther gewonnen wurde.

Die Methylengruppe des Malonsäureamidamidins tritt, wie die bisherigen Versuchsergebnisse zeigten, bei der Kondensation mit β -Dicarbonyl-Verbindungen in das sich bildende Ringsystem ein.

Bei der Umsetzung von Benzoylacetamidin mit β -Äthoxy-acroleindiäthylacetal oder Acetylaceton erhielt Smith¹³⁾ dagegen 2-Phenacyl-pyrimidine, ohne jedoch ihre Konstitution chemisch zu sichern.

Da wir zunächst auch hier einen Pyridinringschluß annahmen, untersuchten wir zunächst die Umsetzung des Acetylacetons mit Benzoylacetimino-äthyläther, wobei über ein amidinartiges Zwischenprodukt das 2-Amino-5.6-dimethyl-3-benzoyl-pyridin zu erwarten war. Die erhaltene Verbindung war identisch mit der, die Smith aus dem Amidin erhalten hatte. Durch Umsetzung mit Salpetriger Säure kamen wir hier jedoch nicht unter Herausspaltung eines Stickstoffs zum erwarteten Pyridon, sondern, da es sich tatsächlich um ein Pyrimidin (XXI) handelte, zum 4.6-Dimethyl-2- $[\alpha$ -oximino-phenacyl]-pyrimidin (XXII). Die Hydrierung ergab, wenn auch in mäßiger Ausbeute, das 4.6-Dimethyl-2- $[\beta$ -oxy- α -amino- β -phenyl-äthyl]-pyrimidin (XXIII), das als Pikrat isoliert wurde.

An Stelle des von uns auch häufig zur Synthese von Heterocyclen angewandten β -Äthoxy-acroleindiäthylacetals¹⁴⁾ verwandten wir zur Darstellung

⁹⁾ E. Knoevenagel u. W. Cremer, B. 35, 2390 [1902]; A. Dornow u. P. Karlson, B. 73, 542 [1940].

¹⁰⁾ Der im Rahmen dieser Arbeit aus dem 2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäureester hergestellte 2-Oxy-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäureäthylester hat den Schmp. 163°, während der von U. Basu (Journ. Ind. Chem. Soc. 7, 823 [1930]) angegebene bei 215–216° liegt.

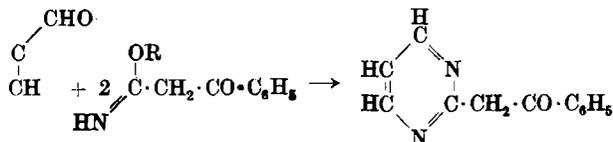
¹¹⁾ J. Ch. Bardhan, Journ. chem. Soc. London 1929, 2228.

¹²⁾ H. K. Sen-Gupta, Journ. chem. Soc. London 107, 1357 [1915].

¹³⁾ B. Roth u. J. M. Smith, Journ. Amer. chem. Soc. 71, 616 [1949].

¹⁴⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 72, 563 [1939]; A. Dornow, B. 73, 78, 153 [1940]; A. Dornow u. W. Schacht, B. 82, 117 [1949]; A. Dornow u. K. Peterlein, B. 82, 257 [1949].

des unsubstituierten 2-Phenacyl-pyrimidins Propargylaldehyd¹⁵⁾, den wir in ätherischer Lösung mit Benzoylacetiminoäther zur Umsetzung brachten:



Es ist anzunehmen, daß sich hier zunächst aus 2 Mol. Benzoylacetimino-äthyläther 1 Mol. Amidin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{N} \cdot \text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ bildet, das durch das bei der Reaktion sich bildende Wasser laufend in Benzoyl-essigester und Benzoylacetamidin gespalten¹⁶⁾ wird. Das Amidin reagiert dann weiter mit dem β -Diketon bzw. Propargylaldehyd unter Bildung eines Pyrimidin-Derivates.

Wir wollen die Arbeit im Hinblick auf therapeutisch verwendbare (bakteri- cide) Stoffe fortsetzen.

Beschreibung der Versuche

2-Amino-6-methyl-nicotinsäureamid (I): 23 g Formylacetonatrium¹⁷⁾ wurden mit 30 g Malonsäureamidamidin-hydrochlorid¹⁸⁾ und 80 ccm absol. Alkohol 12 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Die vom ausgeschiedenen Kochsalz abgeseugte rötliche Lösung schied beim Erkalten eine Substanz aus, die zunächst bei etwa 200° schmolz. Nach zweimaligem Umlösen aus Toluol erhielten wir hieraus 2-Amino-6-methyl-nicotinsäureamid in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 220°; Ausb. 26 g (56% d.Th.). Leicht löslich in heißem Alkohol, Eisessig und (mit bläulicher Fluorescenz) in konz. Schwefelsäure, heißem Wasser und Natronlauge, schwer löslich in Benzol und Toluol.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_3$ (151.1) Ber. N 27.85 Gef. N 27.95

Mit alkohol. Pikrinsäurelösung fiel das Pikrat in gelben Blättchen vom Schmp. 253 bis 254° (Zers.) aus.

2-Amino-6-methyl-nicotinsäure (II): 1 g 2-Amino-6-methyl-nicotinsäureamid wurde mit konz. Salzsäure 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch (das Hydrochlorid der Säure war teilweise auskristallisiert) wurde mit Ammoniaklösung neutralisiert, dann schwach essigsauer gemacht und die dabei auftretende grünliche Fällung zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 296°¹⁾; Ausb. fast quantitativ. Misch-Schmp. mit einem auf anderem Wege¹⁾ dargest. Präparat 297°.

2-Oxy-6-methyl-nicotinsäure (III): 0.35 g 2-Amino-6-methyl-nicotinsäureamid wurden in 20 ccm verd. Schwefelsäure heiß gelöst, abgekühlt, mit 0.45 g Natriumnitrit diazotiert und auf dem Wasserbade erwärmt. Aus der klaren Lösung kristallisierte die 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäure vom Schmp. 227° (Zers.) aus.

Beim Misch-Schmelzpunkt mit der über den synthetisierten Ester erhaltenen Oxyssäure wurde keine Erniedrigung beobachtet.

¹⁵⁾ Vergl. M. Kleeberg, Diplomarbeit, T.H. Hannover 1949. Der zur Herstellung des Propargylaldehyds benötigte Propargylalkohol wurde in dankenswerter Weise von Hrn. Direktor Dr. Reppe, Bad. Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, zur Verfügung gestellt.

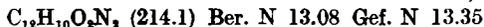
¹⁶⁾ A. Bernton, Arkiv för Kemi, Min. och Geol. 7, Nr. 13 (I-21) [1918] (C. 1919 III, 328).

¹⁷⁾ C. Bülow u. W. v. Sicherer, B. 34, 3891 [1901].

¹⁸⁾ A. Pinner, B. 28, 479 [1895].

Durch Decarboxylierung entstand das 6-Methyl-pyridon-(2) vom Schmp. 157°⁵⁾.

2-Amino-6-phenyl-nicotinsäure (IV, R=OH): 17.5 g Oxymethylen-acetophenon-natrium¹⁷⁾ und 13.5 g Malonsäureamidamidin-hydrochlorid wurden in 50 ccm absol. Äthanol mit 30 g wasserfreiem Kaliumacetat 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gelbrote Rückstand zur Entfernung der anorgan. Salze mit Wasser extrahiert und dann in siedendem Eisessig gelöst. Da die durch Ausfällen mit Wasser erhaltenen harzigen Stoffe auch durch mehrmaliges Umlösen aus Methanol nicht zur Kristallisation zu bringen waren, wurde das Rohprodukt zur Verseifung mehrere Stdn. mit konz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fielen 11.6 g des Hydrochlorides der 2-Amino-6-phenyl-nicotinsäure aus; Schmp. 240° (Zers., Sintern ab 219–220°). Die beim Neutralisieren mit Ammoniaklösung und anschließendem Ansäuern mit Essigsäure ausfallende freie Aminosäure schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 243°; Ausb. 45% d.Theorie.



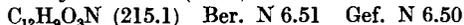
Schmp. des Pikrates 189–190° (Zers.).

Nur bei einem Ansatz wurde aus dem zunächst anfallenden harzigen Produkt durch sehr häufiges Umlösen aus Alkohol eine kleine Menge (0.45 g) des 2-Amino-6-phenyl-nicotinsäureamids (IV) isoliert. Dicke gelbliche Kristalle vom Schmp. 220–221°. In alkohol. Lösung zeigt die Verbindung stark blaue Fluorescenz.



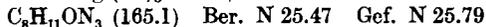
Das Pikrat kristallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 229–230° (Zers.).

2-Oxy-6-phenyl-nicotinsäure (V): 0.22 g 2-Amino-6-phenyl-nicotinsäure wurden in 20 ccm verd. Schwefelsäure heiß gelöst und nach dem Abkühlen (wobei teilweise Fällung eintrat) mit der wärr. Lösung von 0.3 g Natriumnitrit in üblicher Weise diazotiert und verkocht. Die nach dem Abkühlen abgesaugte, zweimal aus Eisessig umkristallisierte Verbindung schmolz bei 304° (Zers.). Misch-Schmp. mit der auf anderen Wegen^{1,6)} hergestellten Oxysäure 305° (Zers.).



Durch vorsichtiges Erhitzen über den Schmelzpunkt entsteht unter Decarboxylierung das 6-Phenyl-pyridon-(2)⁶⁾ vom Schmp. 197° (aus Wasser). Ein Misch-Schmp. mit dem auf anderen Wegen^{1,6)} erhaltenen Pyridon ergab keine Erniedrigung.

2-Amino-5.6-dimethyl-nicotinsäureamid (VI): 20 g Oxymethylen-methyl-äthylketon-natrium¹⁹⁾ wurden mit 22 g Malonsäureamidamidin-hydrochlorid in 100 ccm 50-proz. Methanol schwach erwärmt. Noch ehe völlige Lösung eingetreten war, begannen sich bereits feine, gelbliche Kristalle abzuscheiden; Schmp. 230–231°. Nach Zusatz von 2 ccm Piperidin ließ man unter zeitweiligem Schütteln einen Tag stehen. Der ausgeschiedene dicke Kristallbrei wurde abgesaugt und mit wärr. Alkohol gewaschen. Schmp. 230–231°; Ausb. 18 g (66% d.Th.).



Das in üblicher Weise aus der alkohol. Lösung gefällte Pikrat schmolz bei 269–270° (Zers.).

2-Oxy-5.6-dimethyl-nicotinsäure (VII): 2.5 g des Amids VI wurden in 30 ccm verd. Schwefelsäure mit 1.7 g Natriumnitrit in üblicher Weise diazotiert und verkocht. Nach dem Kühlen wurde die ausgefallene Oxysäure aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 306° (Zers.); Ausb. 1.5 g (59% d.Th.). Im Gemisch mit der nach Tracy u. Elderfield⁶⁾ hergestellten Oxysäure wurde derselbe Schmelzpunkt (306°) festgestellt.

Das nach Barat⁶⁾ aus Cyanacetamid und freiem Oxymethylen-methyl-äthylketon mit Piperidin als Kondensationsmittel erhaltene Cyan-pyridon lieferte nach dem Verseifen die gleiche 2-Oxy-5.6-dimethyl-nicotinsäure. Der Misch-Schmp. mit der auf den beiden anderen Wegen, siehe oben und nach⁶⁾, hergestellten Oxysäure lag wiederum bei 306°.

Aus den auf diesen 3 Wegen dargestellten Proben der Oxysäure wurde jeweils das 5.6-Dimethyl-pyridon-(2) durch 20 Min. langes Erhitzen der Oxysäure über den

¹⁹⁾ E. Benary, B. 59, 109 [1926].

Schmelzpunkt erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Wasser: 205–206°.

2-Amino-4.6-dimethyl-nicotinsäureamid (VIII)³⁾: 6.95 Malonsäureamidamidin-hydrochlorid wurden in 50 ccm *n* NaOH gelöst und nach Zusatz von 5.1 ccm Acetylaceton bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Das ausgefallene 2-Amino-4.6-dimethyl-nicotinsäureamid wurde aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 156.5°; Ausb. 60% d. Theorie.

$C_8H_{11}ON_3$ (165.2) Ber. C 58.16 H 6.71 N 25.44 Gef. C 58.17 H 6.80 N 25.98

Aus der Mutterlauge wurde eine zweite Verbindung vom Schmp. 295–300° (aus Wasser) isoliert, welche die Analysenwerte C 53.91 und H 6.34 gab, aber nicht näher untersucht wurde.

2-Oxy-4.6-dimethyl-nicotinsäure (IX): 0.92 g des 2-Amino-4.6-dimethyl-nicotinsäureamids wurden mit 1.04 g Natriumnitrit und 20 ccm 2*n* H₂SO₄ diazotiert und verkocht. Dabei fiel die freie Säure vom Schmp. 254°¹⁾ (aus Wasser) aus; Ausb. 60% d. Theorie.

2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäureamid (X): Die Lösung von 2.3 g Natrium in 100 ccm absol. Alkohol wurde mit 15 g Malonsäureamidamidin-hydrochlorid und 16 g Benzoylaceton²⁾ 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus dem noch heiß von dem gebildeten Natriumchlorid abgessaugten rotbraunen Filtrat schieden sich während des Erkaltens gelbliche Kristalle ab, die aus Methanol oder Wasser umkristallisiert bei 227° schmolzen. Durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere Mengen des Amids erhalten; Ausb. 4.75 g (21% d.Th.).

$C_{13}H_{13}ON_3$ (227.3) Ber. C 68.70 H 5.77 N 18.94 Gef. C 68.83 H 6.01 N 18.48

Aus der weitgehend eingeeengten Mutterlauge wurden 0.4 g Malonsäurediamid isoliert, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 166° schmolz. Schließlich wurden aus der Mutterlauge noch 0.25 g Benzoylaceton (Schmp. 59°) zurückgewonnen. Das Malonsäurediamid wurde zur Identifizierung mit Salpetriger Säure in das Isonitrosomalonamid²¹⁾ übergeführt; Schmp. 173° (Zers.) aus Wasser.

2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäureäthylester (XI): In 40 ccm einer gesätt. Natriumcarbonatlösung, die mit Äther überschichtet war, wurden unter Schütteln 11 g Malonsäureäthylester-iminoäther-hydrochlorid eingetragen. Die äther. Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand mit 5 g Benzoylaceton 16 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Während der Reaktion schieden sich 0.5 g derbe Prismen ab, die nach dem Umkristallisieren bei 209° schmolzen. Aus dem Filtrat fiel der Ester in würfelförmigen Kristallen aus. Schmp. 129° (aus Alkohol); Ausb. 4.1 g (52% d.Th.). Die alkohol. Lösung zeigt stark blaue Fluorescenz.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$ (256.2) Ber. N 10.94 Gef. N 11.16

Das Hydrochlorid des Esters schmilzt (aus mit Salzsäure angesäuertem Wasser umkristallisiert) bei 205° (Zers.).

2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäure (XII): 1.1 g des Esters XI wurden mit 10 ccm konz. Salzsäure 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Kühlen fiel die Säure als Hydrochlorid in Nadeln aus; Schmp. (n. d. Umkristallisieren aus angesäuertem Wasser) 171–172° (Zers.); Ausb. 0.9 g (90% d.Th.).

Die schwach saure Lösung des Hydrochlorids wurde ammoniakalisch gemacht und darauf mit Eisessig angesäuert. Die feinkörnig ausgefallene freie Säure wurde aus Eisessig umkristallisiert und schmolz bei 267° (Zers.); Ausb. 0.45 g. Leicht löslich in heißem Eisessig, sehr schwer löslich in Wasser mit schwach bläulicher Fluorescenz.

2-Oxy-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäure (XIII): 0.9 g 2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäure-hydrochlorid (Schmp: 172°) wurden heiß in 100 ccm verd. Schwefelsäure gelöst, die Lösung abgekühlt und ohne Rücksicht auf die wieder ausfallende Säure mit einer Lösung von 0.5 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Beim Erwärmen fielen unter Stickstoffentwicklung weiße Flocken, die aus Eisessig umkristallisiert, bei 278° schmolzen; Ausb. 0.7 g (90% d.Th.).

$C_{13}H_{12}O_3N$ (230.1) Ber. N 6.08 Gef. N 6.01

²⁰⁾ L. Claisen, A. **291**, 51 [1896]. ²¹⁾ M. Conrad u. A. Schulze, B. **42**, 732 [1909].

In gleicher Weise lieferte das Säureamid (Schmp. 227°) in 92-proz. Ausbeute die 2-Oxy-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäure. Schmp. 279°; der Misch-Schmelzpunkt mit dem obigen Präparat ergab keine Erniedrigung.

2-Oxy-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäureäthylester (XIV): 0.9 g 2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäureester (Schmp. 129°) wurden in 15 ccm warmem Eisessig gelöst, abgekühlt und mit 0.3 g Natriumnitrit diazotiert und verkocht. Nach dem Kühlen wurde vom ausgeschiedenen Natriumacetat abgesaugt und die Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Es fiel der Oxyester in breiten Blättchen vom Schmp. 163° (aus Wasser); Ausb. 0.7 g (78% d.Th.). Die wäbr. Lösung zeigte schwach bläuliche Fluorescenz.

$C_{15}H_{15}O_3N$ (257.1) Ber. N 5.51 Gef. N 5.79

4-Methyl-6-phenyl-pyridon-(2) (XV): 0.4 g der Oxyssäure XIII (Schmp. 278°) wurden 10 Min. auf 300–305° erhitzt. Das unter Kohlendioxyd-Entwicklung sich bildende Pyridon setzte sich an der oberen Wandung des Glases in Form eisblumenartiger Kristalle ab, die, aus Wasser umkristallisiert, bei 180° schmolzen. Misch-Schmp. mit dem nach Bardhan²¹⁾ hergestellten Pyridon 180°; Ausb. 0.2 g (62% d.Th.).

Dieses Pyridon konnte auch durch Erhitzen mit 80-proz. Schwefelsäure oder konz. Salzsäure unter Decarboxylierung aus der 2-Oxy-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäure oder deren Ester erhalten werden.

$C_{12}H_{11}ON$ (185.1) Ber. N 7.81 Gef. N 8.04

2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid (XVI): 27.3 g Malonsäureamidamidin-hydrochlorid wurden mit 29.5 g Oxymethylen-cyclohexanon-natrium²²⁾ in 100 ccm absol. Methanol 2 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt. Schon nach 15 Min. war neben dem ausgefallenen Natriumchlorid die Abscheidung gelblicher Kristallnadeln zu beobachten. Nach 12-stdg. Stehenlassen in der Kälte wurde abgesaugt, wiederholt mit Wasser digeriert und das entstandene Amid aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 224 bis 225°; Ausb. 19.5 g (51% d.Th.). Die Verbindung löst sich in konz. Schwefelsäure mit stark blauvioletter Fluorescenz; selbst in kaltem Wasser, in dem die Verbindung praktisch unlöslich ist, tritt die starke Fluorescenz in Erscheinung.

$C_{10}H_{13}ON_3$ (191.1) Ber. N 22.00 Gef. N 22.02

Das Pikrat bildet aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 259–260° (Zers.).

2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (XVII): Der Malonsäureäthylester-iminoäthyläther wurde aus 200 g seines Hydrochlorides in mehreren Anteilen mit Natriumcarbonat-Lösung unter Äther in Freiheit gesetzt, die äther. Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und mit 52 g friischem Oxymethylen-cyclohexanon versetzt. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand 36 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt. Nach weiterem 12-stdg. Stehen hatten sich aus der blau fluoreszierenden Lösung 20 g des Esters abgeschieden; Schmp. 127° (aus Methanol). Die Mutterlauge wurde i. Vak. destilliert. Nach Abnahme des Vorlaufs (Äthanol und Malonester) ging das Tetrahydrochinolin-Derivat bei 185°/12 Torr über. Das erstarrte Destillat schmolz ebenfalls nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 127°; Ausb. 32.5 g (36% d.Th.). Die Verbindung löst sich in konz. Schwefelsäure und in Alkohol mit stark blauvioletter Fluorescenz.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$ (220.1) Ber. N 12.66 Gef. N 12.88

Das aus der alkohol. Lösung gefällte Pikrat bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 212 bis 213° (Zers.).

2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3) (XVIII): a) 5 g des vorstehenden Esters vom Schmp. 127° wurden mit 30 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß 10 Stdn. erhitzt. Der beim Kühlen erhaltene Kristallbrei wurde aus verd. Salzsäure umkristallisiert. Schmp. des Hydrochlorids der Aminosäure 232–234° (Zers.); Ausb. 4.3 g (70% d.Th.). Das Hydrochlorid wurde in wenig Wasser suspendiert, mit Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Essigsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde aus

²²⁾ K. v. Auwers, W. Buschmann u. R. Heidenreich, A. 435, 277 [1923].

Eisessig umkristallisiert; Schmp. 291–292° (Zers.). Die farblosen Nadeln lösen sich leicht in konz. Schwefelsäure (mit starker Fluorescenz), in Mineralsäuren, Eisessig und Alkalien, schwer in heißem Alkohol und Wasser (mit schwach bläulicher Fluorescenz).

$C_{10}H_{12}O_2N_2$ (192.11) Ber. N 14.59 Gef. N 14.78

b) 0.9 g des beschriebenen Amids XVI vom Schmp. 224–225° wurden mit 20 ccm konz. Salzsäure durch 10stdg. Erhitzen unter Rückfluß verseift. Durch Neutralisation mit Ammoniak und anschließendes Ansäuern mit Essigsäure wurde auch hier die freie Säure vom Schmp. 292° (Zers.) erhalten. Eine Mischprobe mit obigem Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

2-Oxy-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3) (XIX): 0.5 g Aminosäure XVIII (Schmp. 290–292°) wurden in 20 ccm verd. Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst, nach dem Abkühlen mit 0.2 g Natriumnitrit diazotiert und auf dem Wasserbade verkocht. Die nach dem Kühlen abgesaugten Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 268–269° (Zers.). Misch-Schmp. mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat 269°.

5.6.7.8-Tetrahydro-chinolon-(2) (XX): 0.15 g der vorstehenden Oxyssäure XIX wurden 15 Min. über den Schmelzpunkt erhitzt. Das mit siedendem Wasser extrahierte Tetrahydrochinolon fiel in farblosen Nadeln vom Schmp. 201° aus. Misch-Schmp. mit dem nach Sen-Gupta²²⁾ hergestellten Präparat 201°.

4.6-Dimethyl-2-phenacyl-pyrimidin (XXI) (im folgenden bearbeitet von J. Oertel): 18 g Benzoylacetimino-äthyläther-hydrochlorid²³⁾ wurden in Äther suspendiert und mit Natriumcarbonat-Lösung (10 g in 100 ccm Wasser) geschüttelt, bis sich alles gelöst hatte. Die äther. Lösung wurde mit Calciumchlorid getrocknet, mit 3.1 g Acetylaeton versetzt und der Äther auf dem Wasserbade abdestilliert. Im Ölbad wurde das Reaktionsgemisch dann 15 Stdn. auf 140–150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit wenig konz. Salzsäure angesäuert, wobei sich gelbe Kristalle abschieden. Dann wurde mit dem gleichen Vol. Wasser versetzt und mit Äther das ausgeschiedene Hydrochlorid verrührt. Das abgesaugte Hydrochlorid des 4.6-Dimethyl-2-phenacyl-pyrimidins wurde aus 6n HCl umkristallisiert. Schmp. 201° (nach Smith¹³⁾ 202–210°; Ausb. 4.2 g (50% d.Th.).

Aus der verd. wäbr. Lösung des Hydrochlorids schied sich nach Zugabe von Natriumcarbonat-Lösung die freie Base ab. Gelbe Blättchen vom Schmp. 74° (nach Smith¹³⁾ 74 bis 75°).

Mit äther. Pikrinsäurelösung fiel das Pikrat des 4.6-Dimethyl-2-phenacyl-pyrimidins in gelben Nadeln vom Schmp. 203° (aus Alkohol).

$C_{14}H_{16}ON_2 \cdot C_8H_7O_7N_3$ (455.31) Ber. N 15.38 Gef. N 15.47

4.6-Dimethyl-2-[α -oximino-phenacyl]-pyrimidin (XXII): 1 g 4.6-Dimethyl-2-phenacyl-pyrimidin-hydrochlorid wurde unter Erwärmen in 30 ccm 3n HCl gelöst. Bei 40–45° wurde die sich trübende Lösung teilweise mit einer Lösung von 0.5 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser versetzt. Schon nach Zugabe der ersten Anteile wurde das Reaktionsgemisch milchig weiß und nach kurzem Stehen schied sich Kristallblättchen ab, die aus Alkohol (unter Zusatz von Tierkohle) umkristallisiert, bei 212° schmolzen; Ausb. 0.8 g (80% d.Th.).

$C_{14}H_{18}O_2N_3$ (255.3) Ber. C 66.87 H 5.13 N 16.44 Gef. C 66.01 H 5.37 N 16.30

Die Verbindung löst sich in $n/_{10}$ NaOH unter schwacher Gelbgrün-Färbung. In Äther und Wasser ist das Oxim fast unlöslich. In heißem Alkohol wenig und in Eisessig gut löslich. Mit Phenol und konz. Schwefelsäure tritt Rotfärbung auf.

4.6-Dimethyl-2-[β -oxy- α -amino- β -phenyl-äthyl]-pyrimidin (XXIII): 0.8 g 4.6-Dimethyl-2-[α -oximino-phenacyl]-pyrimidin wurden in 200 ccm absol. Alkohol mit 0.15 g Platinoxid als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme fast der berechneten Menge Wasserstoff wurde die Lösung vom Katalysator befreit und der größte Teil

²²⁾ Vergl. J. Oertel, Diplomarbeit, T. H. Hannover 1950; A. Haller, Compt. rend. Acad. Sciences 104, 1448 [1887].

des Alkohols abdestilliert. Durch Zusatz von Äther wurde die kleine Menge des nicht hydrierten Oxims ausgefällt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl mit Pikrinsäure in Äther versetzt. Das langsam ausfallende Pikrat wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. 175–180° (Zers.) nach vorheriger Braunfärbung zwischen 130 und 140°.

$C_{14}H_{17}ON_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (472.4) Ber. C 50.86 H 4.27 N 17.76

Gef. C 50.76 H 4.47 N 17.39

2-Phenacyl-pyrimidin (XXIV): Aus 25 g (0.092 Mol) Benzoylacetimino-äthyläther-hydrochlorid wurde eine Lösung des freien Iminoäthers in 150 ccm Äther hergestellt. Zu dieser Lösung wurden 2 g (0.037 Mol) Propargylaldehyd, in 50 ccm Äther gelöst, hinzugegeben, wobei der Geruch des Aldehydes sofort verschwand. Darauf wurde noch 10 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Eindampfen des Äthers auf etwa 50 ccm wurden die ausgeschiedenen Kristalle des 2-Phenacyl-pyrimidins abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 150° (Lit.: 149°¹³); Ausb. 4.0 g (54% d.Th.).

$C_{12}H_{10}ON_2$ (198.3) Ber. C 72.72 H 5.20 N 14.13 Gef. C 72.68 H 5.01 N 14.16

Nach dem Absaugen des Pyrimidin-Derivates verblieb nach dem Abdunsten des Äthers der nicht umgesetzte freie Iminoäther vom Schmp. 78°; Lit.: 89.5°¹⁴).

Zur Kontrolle des Schmelzpunktes wurde der freie Iminoäther aus seinem Hydrochlorid mit Natriumcarbonat und Äther gewonnen und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert (ohne daß sich der Schmp. 79° änderte) und die Verbindung analysiert.

$C_{11}H_{13}O_2N$ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.32 Gef. C 69.26 H 6.84 N 7.29

42. Günther Walther: Zur Synthese des Chinolizidins (Norlupinans)

[Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität, Berlin]

(Eingegangen am 21. November 1950)

Das aus Tetrahydrofuran leicht zugängliche 1,4-Dibrom-butan wird halbseitig mit Phenol veräthert und das daraus erhaltliche δ -Phenoxy-valeronitril mit der Grignard-Verbindung dieses Monoäthers zu dem entsprechenden Keton umgesetzt. Das Oxim liefert durch Reduktion [Bis-(δ -phenoxy-butyl)-methyl]-amin, das nach Abspaltung des Phenols intramolekular nach der Methode von Prelog zu Chinolizidin cyclisiert wird.

Die Synthesen des Chinolizidins¹⁾ nehmen durchweg ihren Ausgang von 2-substituierten Pyridin-Derivaten. Nur die Darstellung von Prelog²⁾ geht von aliphatischen Ausgangsstoffen aus und läßt die beiden kondensierten Piperidinringe erst in der letzten Stufe durch intramolekularen Ringschluß entstehen. Alle Synthesen sind in präparativer Hinsicht etwas unbefriedigend, so daß Chinolizidin als ein nicht leicht zugänglicher Stoff bezeichnet werden muß.

Da Tetrahydrofuran technisch leicht zugänglich geworden ist, wurde die Synthese von diesem ausgehend versucht. Durch Erwärmen mit 66-proz. Bromwasserstoffsäure kann sehr leicht mit etwa 65-proz. Ausbeute das 1,4-Dibrom-butan dargestellt werden. Daraus kann der Phenol-monoäther I in 65-proz. Ausbeute gewonnen werden, wenn in die kochende Lösung von Di-

¹⁾ Zusammenstellung: H. G. Boit, Fortschritte der Alkaloidchemie, Berlin 1950, S. 83 usw.

²⁾ V. Prelog u. K. Božičević, B. 72, 1103 [1939].