

2-[β -Hydroxy- β -phenyl-äthyl]-6-styryl-pyridin-carbonsäure-(5)-carbonsäure-(3)-hydrazid: 1g der vorstehenden Verbindung wird mit 2 ccm Hydrazin-hydrat in 6 ccm Äthanol 2–3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein fester Niederschlag bildet. Schmp. 159° (aus Äthanol/Wasser). Die Verbindung löst sich in Alkalien und Säuren. Mit ammoniakalischer Silber-salzlösung wird sofort ein Silberspiegel gebildet.

$C_{23}H_{23}N_3O_5$ (421.4) Ber. N 9.97 Gef. N 10.43

2-Methyl-pyridin-dicarbon-säure-(3,5)-diäthylester: Zur Lösung von 17 g Natrium-formylessigester in 100 ccm absol. Äthanol läßt man unter Eiskühlung und Rühren 22 g Äthoxymethylen-acetessigester in 22 ccm absol. Äthanol zutropfen. Nach 20 Stdn. wird das Reaktionsgemisch angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Natrium-sulfat wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit 5 g Ammoniumacetat und 5 ccm Eisessig 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei man häufig umschüttelt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit einem Überschuß an wäßriger konz. Kaliumcarbonat-lösung und extrahiert mit Äther. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers bleibt ein Öl zurück, das mit Petroläther ausgekocht wird. Aus dieser Lösung kristallisieren 2.2 g Ester vom Schmp. 64° aus.

$C_{12}H_{15}NO_4$ (235.3) Ber. C 60.76 H 6.37 N 5.91 $2OC_2H_5$ 38.00

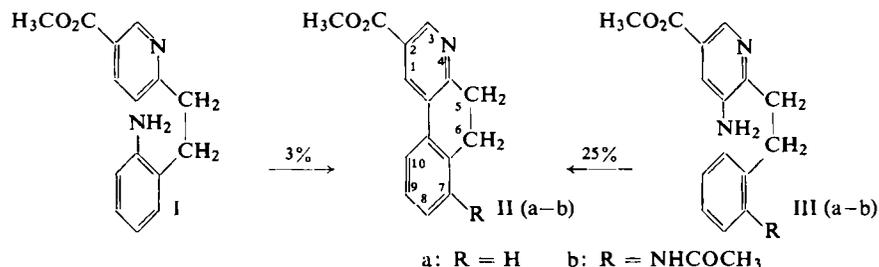
Gef. C 61.03 H 6.30 N 6.15 OC_2H_5 37.32

HANS PLIENINGER und MANFRED SCHACH VON WITTENAU Zur Darstellung von 5,6-Dihydro-benzo[f]chinolin-carbonsäure durch internucleare Cyclisierung

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg
(Eingegangen am 17. Mai 1958)

Durch Abbau entsprechender Carbonsäuren werden die Aminopyridine IIIa und IIIb dargestellt und die Cyclisierung der daraus gewonnenen Diazonium-salze untersucht. Hierbei entstehen die Ester der Dihydro-benzochinolin-carbon-säuren IIa und IIb.

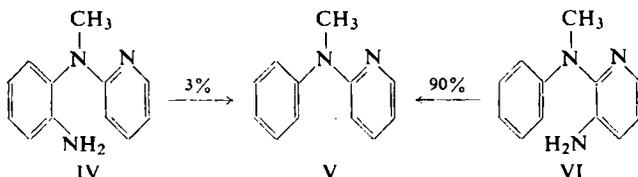
In einer früheren Arbeit war eine Darstellung für 5,6-Dihydro-benzo[f]chinolin-carbonsäure-(2) (IIa) durch Cyclisierung der Verbindung I beschrieben worden^{1, 2)}.



¹⁾ H. PLIENINGER und T. SUEHIRO, Chem. Ber. 87, 882 [1954].

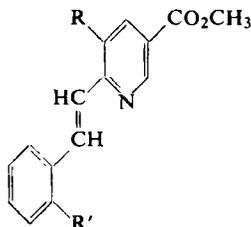
²⁾ Im Einverständnis mit Herrn Professor F. RICHTER wird für diese Benzochinolin-abkömmlinge die Bezifferung nach den Prinzipien des Ringindex gewählt (s. Formel II).

Da die Ausbeute nur gering war, sollte der umgekehrte Weg, d. h. Ringschluß von der Aminogruppe am Pyridinkern zum Benzolkern versucht werden³⁾. Während wir mit unseren Arbeiten beschäftigt waren, erschien eine Veröffentlichung⁴⁾, die für die Richtigkeit unseres Vorhabens sprach. Es handelte sich um eine ähnliche Umsetzung in der Pyridyl-phenylaminreihe. Die Cyclisierung des Amins IV ergab nur in geringer Menge die gesuchte Verbindung V. Das aminosubstituierte Pyridin VI dagegen führt bei entsprechender Behandlung in guter Ausbeute zu V.



Aminopyridin-Derivate vom Typ III waren noch nicht bekannt; sie sollten beim Curtiusschen Abbau aus Halbestern entstehen, deren Darstellung wir früher beschrieben haben⁵⁾.

Behandelt man die Carbonsäuren VII und VIII mit Thionylchlorid, so entstehen die Säurechloride und daraus mit Natriumazid die Azide IX und X. Beim Verkochen mit Benzylalkohol erhält man die Benzylurethane XI und XII. Die Ausbeuten sind durchweg gut.



- VII: R = CO₂H; R' = H
 VIII: R = CO₂H; R' = NO₂
 IX: R = CON₃; R' = H
 X: R = CON₃; R' = NO₂
 XI: R = NH·CO·OCH₂·C₆H₅; R' = H
 XII: R = NH·CO·OCH₂·C₆H₅; R' = NO₂
 XIII: R = NH·CO·OCH₂·C₆H₅; R' = NH₂
 XIIIa: R = NH·CO·OCH₂·C₆H₅; R' = NHCOCH₃

Das Urethan XI läßt sich durch Hydrieren mit Palladium-Mohr in Essigester unter Hydrogenolyse der Benzoyloxygruppe und Absättigung der Doppelbindung in das Amin IIIa verwandeln. Das Nitro-urethan XII kann durch Hydrieren mit Raney-Nickel in Tetrahydrofuran in einer Stufe in das gesättigte, im Benzolkern aminosubstituierte Urethan XIV verwandelt werden; zweckmäßiger hydriert man zuerst nur die Nitrogruppe unter Bildung des ungesättigten Amins XIII.

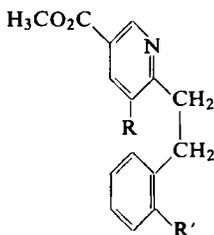
Diese gelbe ungesättigte Base wird zu XIIIa acetyliert und durch Hydrierung mit Palladium-Mohr die Aminogruppe am Pyridinkern freigelegt, wobei gleichzeitig an die Doppelbindung Wasserstoff angelagert wird. In den Aminen IIIa und IIIb liegen

³⁾ Es ist schwierig, Voraussagen über den Verlauf und die Ausbeute derartiger Cyclisierungen zu machen. Bei solchen Reaktionen spielen sterische Verhältnisse eine entscheidende Rolle. Der Benzolkern wird hierbei leichter angegriffen als der Pyridinkern. Näheres s. bei D. H. HEY und J. M. OSBOND, J. chem. Soc. [London] 1949, 3164; E. BACHMANN und R. A. HOFFMANN, Org. Reactions Bd. II, S. 224, John Wiley & Sons, New York [1949], sowie auch Bd. IX, S. 409 [1957].

⁴⁾ R. A. ABRAMOWITZ, D. H. HEY und J. M. OSBOND, J. chem. Soc. [London] 1954, 4263.

⁵⁾ H. PLIENINGER, M. SCHACH v. WITTENAU und B. KIEFER, Chem. Ber. 91, 1898 [1958].

jetzt zwei Verbindungen vor, deren Cyclisierung untersucht wurde. Hierbei erhält man aus dem Amin IIIa nach Diazotierung in schwefelsaurer Lösung und Umsetzung der erhaltenen Diazoniumsalzlösung mit frisch gefälltem Kupfer zwei Ver-



- IIIa: R = NH₂; R' = H
 XIV: R = NH·CO·OCH₂·C₆H₅; R' = NH₂
 XIVa: R = NH·CO·OCH₂·C₆H₅; R' = NHCOCH₃
 IIIb: R = NH₂; R' = NHCOCH₃
 XV: R = OH; R' = H

bindungen: ein Hydroxypyridin, dem nach Eigenschaften und Analyse die Formel XV zukommt, und eine neutrale Verbindung IIa, die an Aluminiumoxyd chromatographiert wird. Um letztere mit einer schon früher dargestellten 5.6-Dihydro-benzof[f]chinolin-carbonsäure-(2) vergleichen zu können, verseifte man zur freien Carbonsäure und erhielt hierbei in 22-proz. Ausbeute eine Verbindung vom Schmp. 253°. Ebenso wie das früher dargestellte Benzochinolinderivat lagerte sich auch diese Verbindung bei 190° zu größeren Kristallen um. Der Misch-Schmp. war ohne Depression. Das UV-Spektrum zeigt ein ausgeprägtes Maximum bei 270m μ (log ϵ = 4.06) und eine Schulter bei 300m μ (log ϵ = 3.8). Nach längeren Wellen fällt die Absorption stark ab. Das Spektrum ist stark verschieden von dem des Benzo[f]chinolins⁶⁾, hier finden sich zwischen 300 und 350m μ verschiedene scharfe Banden mit log ϵ = 3–3.5.

Damit ist eindeutig bewiesen, daß bei der Cyclisierung keine Dehydrierung stattgefunden hat, wie sie von D. H. HEY und Mitarbb.⁷⁾ mehrfach beobachtet wurde. Es handelt sich bei dem Cyclisierungsprodukt mit Sicherheit um die Verbindung IIa.

Cyclisierungsversuche mit dem Amin IIIb, das im Benzolring eine Acetaminogruppe trägt, verliefen analog. In etwa 30-proz. Ausbeute gelang die Darstellung des Dihydro-benzochinolin-Derivats IIb.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-[Carbobenzyloxy-amino]-2-styryl-pyridin-carbonsäure-(5)-methylester (XI): 7.8 g der Ester-säure VII⁵⁾ werden bei 20° in 35 ccm Thionylchlorid gelöst, wobei die Umsetzung innerhalb 30 Min. vollständig abläuft. Man dampft überschüss. Thionylchlorid i. Vak. ab und suspendiert den Rückstand in 90 ccm trockenem Aceton. Unter Rühren versetzt man mit 5 g Natriumazid in 12 ccm Wasser; nach 15 Min. fügt man weitere 150 ccm Wasser zu, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab und trocknet i. Vak. Ausb. 99 % d. Th. Das Azid IX wird in 20 ccm absol. Benzylalkohol 20 Min. auf 90° erwärmt und anschließend 40 ccm Methanol zugegeben. In der Kälte fallen 8 g XI in farblosen Nadeln aus, die mit Methanol gewaschen werden. Ausb. 75 % d. Th., Schmp. 152°. Unter dem Mikroskop beobachtet man erneute Kristallisation der Schmelze und erneutes Schmelzen bei 164.5°.

C₂₃H₂₀N₂O₄ (388.4) Ber. C 71.12 H 5.19 N 7.21 Gef. C 71.04 H 5.40 N 7.35

⁶⁾ W. S. JOHNSON, E. WOROCH und F. J. MATHEWS, J. Amer. chem. Soc. **69**, 567 [1947].

⁷⁾ D. H. HEY und J. M. OSBOND, J. chem. Soc. [London] **1949**, 3164.

3-[Carbobenzoxy-amino]-2-[o-nitro-styryl]-pyridin-carbonsäure-(5)-methylester (XII): 6.96 g der *Estersäure VIII*⁵⁾ werden in 80 ccm Thionylchlorid gelöst, wobei die Umsetzung zum Säurechlorid bei 20° in 20 Min. beendet ist. Der Überschuß an Thionylchlorid wird i. Vak. verdampft und der Rückstand bei 45° in 250 ccm trockenem Aceton gelöst. Unter Rühren trägt man eine konz. wäßrige Lösung von 6.9 g Natriumazid ein und verdünnt das Gemisch nach 5 Min. mit 1.5 l Wasser. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt; er wiegt nach dem Trocknen 6.48 g. Das Azid X wird in 30 ccm absol. Benzylalkohol 15 Min. auf 90° erwärmt. Beim Abkühlen fällt XII in gelben Nadeln aus, die aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 218° (aus Butanol).

$C_{23}H_{19}N_3O_6$ (433.4) Ber. C 63.74 H 4.42 N 9.70 Gef. C 63.79 H 4.28 N 9.89

3-Amino-2-[β-phenyl-äthyl]-pyridin-carbonsäure-(5)-methylester (IIIa): 2.16 g XI werden in 100 ccm Essigester gelöst, mit 1 ccm Eisessig versetzt und mit Palladium-Mohr aus 0.5 g PdCl₂ im Wasserstoffstrom unter starker Durchmischung mit einem Vibrator hydriert. Wenn sich im Abgas kein CO₂ mehr nachweisen läßt, wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird in warmer 4n H₂SO₄ gelöst und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats erhält man 1.8 g farblose Kristalle vom Schmp. 197°. Man löst in heißem Wasser, versetzt mit Ammoniak und extrahiert das freie Amin mit Äther. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers wird der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln. Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 104°.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.18 H 6.30 N 11.64

3-[Carbobenzoxy-amino]-2-[β-(o-amino-phenyl)-äthyl]-pyridin-carbonsäure-(5)-methylester (XIV): 1.45 g XII werden in 250 ccm Tetrahydrofuran mit 3 g Raney-Nickel 20 Stdn. hydriert. Nach dem Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels versetzt man mit Wasser, wobei 1.1 g XIV als farbloser Niederschlag ausfällt. Schmp. 141° (aus Methanol).

$C_{23}H_{23}N_3O_4$ (405.4) Ber. C 68.14 H 5.72 N 10.36 Gef. C 68.27 H 5.91 N 10.63

3-[Carbobenzoxy-amino]-2-[o-amino-styryl]-pyridin-carbonsäure-(5)-methylester (XIII): 3.47 g XII werden in 250 ccm Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 5 g Raney-Nickel bis zur Aufnahme von 545 ccm Wasserstoff hydriert. Nach dem Filtrieren und Eindampfen wird mit Wasser versetzt, wobei das Urethan XIII als gelber Niederschlag ausfällt. Ausb. 97 % d. Th., Schmp. 201° (aus Methanol).

$C_{23}H_{21}N_3O_4$ (403.4) Ber. C 68.47 H 5.25 N 10.42 Gef. C 68.64 H 5.19 N 10.07

Acetylverbindung (XIVa) von XIV: 1 g XIV wird in 5 ccm Benzol und 5 ccm Pyridin mit 5 ccm Acetylchlorid versetzt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht, wobei XIVa ausfällt. Schmp. 212° (aus Methanol).

$C_{25}H_{25}N_3O_5$ (447.5) Ber. C 67.10 H 5.63 N 9.39 Gef. C 67.46 H 5.58 N 9.62

Acetylverbindung (XIIIa) von XIII: 6.26 g XIII werden in 55 ccm Pyridin unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 4.5 ccm Acetanhydrid erwärmt man weiter, bis die ersten Kristalle ausfallen. Beim Abkühlen kristallisieren 6 g XIIIa aus. Schmp. 241° (aus Butanol).

$C_{25}H_{23}N_3O_5$ (445.5) Ber. C 67.40 H 5.20 N 9.43 Gef. C 67.42 H 5.84 N 9.29

3-Amino-2-[β-(o-acetamino-phenyl)-äthyl]-pyridin-carbonsäure-(5)-methylester (IIIb): 1.53 g XIVa oder XIIIa werden in 600 ccm Tetrahydrofuran mit 1 g Palladium-Mohr unter starker Durchmischung mit einem Vibrator hydriert, bis im Abgas kein CO₂ mehr nachweisbar ist. Nach dem Filtrieren dampft man i. Vak. ein, nimmt mit Essigester auf und entzieht die entstandene Base mit 2n H₂SO₄. Aus der wäßr. Lösung wird das Amin durch Zugabe von

Ammoniak in Freiheit gesetzt und mit warmem Essigester 2 mal ausgeschüttelt, aus dem es beim Abkühlen in langen farblosen Kristallen erscheint. Ausb. 84 % d. Th., Schmp. 165°.

$C_{17}H_{19}N_3O_3$ (313.3) Ber. C 65.16 H 6.11 N 13.41 Gef. C 65.09 H 5.84 N 13.75

5,6-Dihydro-benzo[f]chinolin-carbonsäure-(2) (entspr. IIa) und 3-Hydroxy-2-[β -phenyl-äthyl]-pyridin-carbonsäure-(5)-methylester (XV): 915 mg des Amin-sulfats (entspr. IIIa) werden in 20 ccm 2n H_2SO_4 unter Eiskühlung mit 970 mg Natriumnitrit, gelöst in wenig Wasser, diazotiert. Nach 25 Min. fügt man 1 g Harnstoff zur Zersetzung überschüss. Nitrits zu. Unter Kühlung und Durchmischung mit einem Vibrator versetzt man mit einigen Spatelspitzen frisch nach L. GATTERMANN⁸⁾ dargestellter Kupferpaste, wobei sofort Stickstoffentwicklung eintritt. Wenn kein Diazoniumsalz mehr nachweisbar ist, filtriert man. Mit dem Kupfer bleibt organisches Material auf dem Filter zurück, das mit Aceton gelöst und aus Methanol kristallisiert wird. Ausb. 7.5 % d. Th., Schmp. 208°. Die Verbindung XV ist in Natronlauge löslich.

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 $1OCH_3$ 12.06
Gef. C 70.14 H 6.00 N 5.70 OCH_3 12.03

Das Filtrat wird mit Ammoniak alkalisch gemacht, die freie Base in Benzol aufgenommen und nach dem Trocknen an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die zuerst eluierte Fraktion (IIa) wird 2 Std. mit 2n NaOH verseift. Beim Ansäuern mit Eisessig erhält man 132 mg faserige farblose Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 253° unter Zers. schmelzen.

$C_{14}H_{11}NO_2$ (225.2) Ber. C 74.66 H 4.92 N 6.22 Gef. C 74.90 H 5.01 N 6.07

7-Acetamino-5,6-dihydro-benzo[f]chinolin-carbonsäure-(2)-methylester (IIb): 3.08 g des Amins IIb werden in 200 ccm 2n H_2SO_4 und 100 ccm Wasser gelöst und bei 3° mit einer Lösung von 100 g Natriumnitrit in wenig Wasser diazotiert. Nach 10 Min. wird frisch gefälltes Kupfer zugegeben und durch einen Vibrator gut durchmischt. Wenn kein Diazoniumsalz mehr nachweisbar ist, wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Essigester organisches Material gelöst. Nach dem Filtrieren wird die wäßr. Phase abgetrennt und die Essigesterlösung nach dem Trocknen weitgehend eingedampft, wobei das Benzochinolinderivat IIb in langen farblosen Nadeln ausfällt. Ausb. 27 % d. Th., Schmp. 229° (Subl.) (aus verd. Äthanol).

$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296.3) Ber. C 68.91 H 5.44 N 9.46 $COCH_3$ 14.53
Gef. C 69.10 H 5.68 N 9.57 $COCH_3$ 12.08

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1218 [1890].