

Alfred Dornow und Helmold v. Plessen

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXXVIII¹⁾

Darstellung und Umsetzung einiger substituierter 3-Nitro-pyridine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 25. Juni 1965)

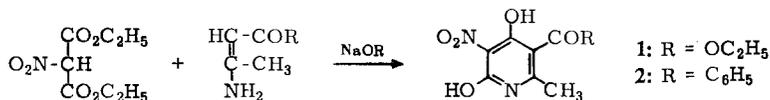
■

Nitromalonester und Verbindungen mit Ketimin-Enamin-Struktur kondensieren zu 3-Nitro-2,4-dihydroxy-pyridinen. Deren Methylierung liefert 3-Nitro-4-methoxy-*N*-methyl-pyridone bzw. 3-Nitro-2,4-dimethoxy-pyridine. Die Methoxygruppen wurden durch primäre aliphatische Amine bzw. durch Hydrazinverbindungen substituiert. — Katalytische Hydrierung der 3-Nitro-4-amino- und 3-Nitro-4-hydrazino-*N*-methyl-pyridone führt zu 3,4-Diamino- bzw. 3-Amino-4-hydrazino-Verbindungen, die zu verschiedenen Ringschlußreaktionen herangezogen werden.

■

Die Umsetzung von β -Dicarbonsäureestern mit Verbindungen vom Ketimin-Enamin-Typ führt zu 2,4-Dihydroxy-pyridinen^{2,3)}.

So entstanden aus Nitromalonester⁴⁾ und Verbindungen vom Ketimin-Enamin-Typus 5,6-substituierte 3-Nitro-2,4-dihydroxy-pyridine:



Verseifung und Decarboxylierung von **1** führte zum 3-Nitro-2,4-dihydroxy-6-methyl-pyridin (**3**), das *Lapworth* und *Collie*⁵⁾ sowie *Salemink* und Mitarb.⁶⁾ durch Nitrierung des 2,4-Dihydroxy-6-methyl-pyridins erhalten hatten.

Die Methylierung von **1** und **3** mit Diazomethan bzw. Dimethylsulfat ergab Verbindungen, denen wir folgende Konstitution zuweisen:

1) XXXVII. Mittel.: A. Dornow und H. Paucksch, Chem. Ber. 99, 85 (1966).

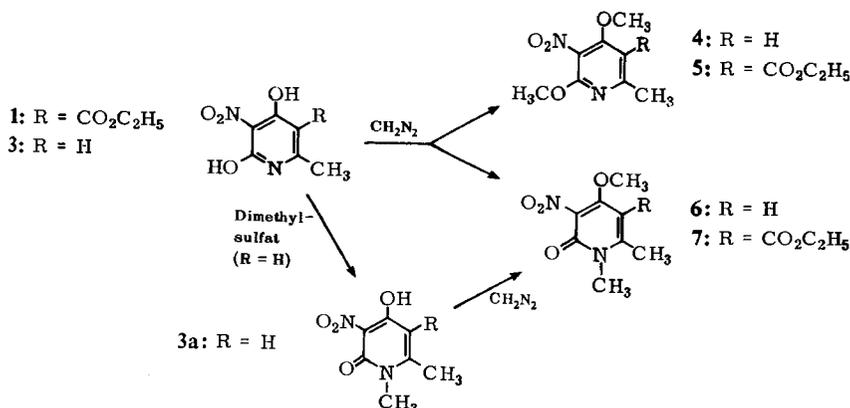
2) J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 285, 453 (1952).

3) K. Schreiber und G. Adam, Chem. Ber. 93, 1848 (1960).

4) D. J. Weisblat und D. A. Lyttle, J. Amer. chem. Soc. 71, 3079 (1949).

5) A. Lapworth und J. N. Collie, J. chem. Soc. [London] 71, 840 (1897).

6) C. A. Salemink und G. M. van der Want, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 68, 1013 (1949).

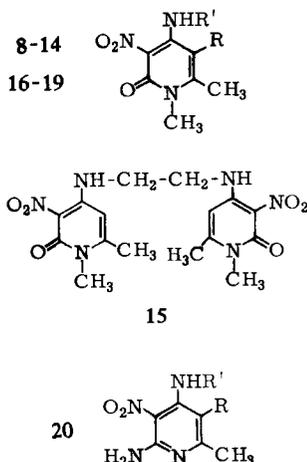


Die Richtigkeit der für 5 bzw. 7 angenommenen Konstitution beweisen die Umsetzungen mit Ammoniak und mit Hydrazin zu 20 und 23 bzw. 18 und 21.

Daß 4 in der Dimethoxy-Form vorliegt, zeigt das Fehlen der charakteristischen Pyridon-Bande im IR-Spektrum (zwischen 1600 und 1700/cm), während im Spektrum von 6 ein eindeutiges Maximum bei 1655/cm auftritt.

Die Formulierung von 3a als *N*-Methyl-pyridon stützt sich auf eine Vielzahl von Beobachtungen, nach denen bei Methylierungen von Hydroxy-pyridinen bzw. Pyridonen mit Dimethylsulfat in alkalischem Medium *N*-Methyl-pyridone entstehen, während Methoxy-pyridine mit Diazomethan erhalten werden können.

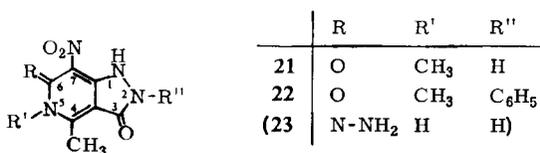
Die Methoxygruppen der Nitro-methoxy-pyridine und -pyridone 5, 6 und 7 wurden gegen primäre aliphatische Aminoreste und Hydrazinogruppen ausgetauscht⁷⁾. Mit sekundären aliphatischen und mit aromatischen Aminen gelang diese Reaktion bisher nicht:



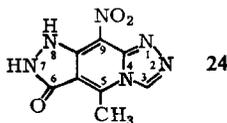
	R	R'
8	H	H
9	H	CH ₂ CH ₂ OH
10	H	CH ₂ CH ₂ Cl
11	H	C ₆ H ₅
12	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅
13	H	CH ₂ C ₆ H ₅
14	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -NO ₂ ⁽⁻²⁾
16	H	NH ₂
17	H	NHC ₆ H ₅
18	CO ₂ C ₂ H ₅	H
19	CO-NHNH ₂	NH ₂
20	CO ₂ C ₂ H ₅	H

⁷⁾ H. J. den Hertog und C. Jouwersma, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 72, 125 (1953).

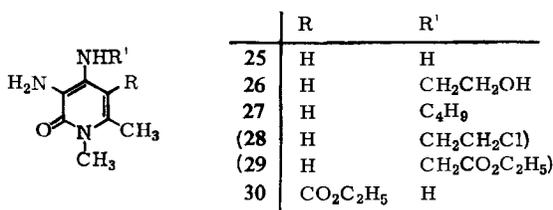
Wurden **5** und **7** mit Hydrazinen (in verd. Lösung) umgesetzt und die Reaktionsprodukte anschließend mit Eisessig, Acetanhydrid oder Pyridin erhitzt, so erfolgte Cyclisierung zu Pyrazolo[4.3-*c*]pyridinen ^{8, 9)}:



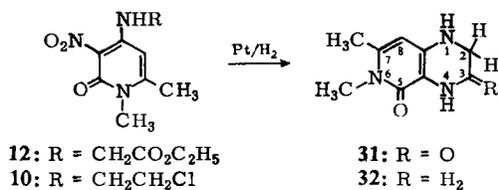
Bei der Cyclisierung von **23** mit Ameisensäure reagierte auch die Hydrazinogruppe in 6-Stellung¹⁰⁾, und so entstand ein Vertreter (**24**) des bisher nicht beschriebenen Pyrazolo[3.4-*d*]-s-triazolo[4.3-*a*]pyridin-Systems.



Die katalytische Hydrierung der Nitrogruppe in den 3-Nitro-4-amino-1.6-dimethylpyridonen-(2) ergab substituierte Diaminopyridone:



Dabei führte die Reduktion von **10** und **12** über die Diamino-pyridone hinaus durch Ringschluß der Substituenten in 4-Stellung mit der 3-Aminogruppe zu Vertretern des Pyrido[3.4-*b*]pyrazin-Typs^{11, 12)}:



Weitere Pyrido[3.4-*b*]pyrazin-Abkömmlinge wurden durch Umsetzung der Diaminopyridone mit α -Dicarbonylverbindungen gewonnen:

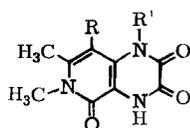
⁸⁾ A. Michaelis, Liebigs Ann. Chem. **366**, 324 (1909).

⁹⁾ S. Hünig und G. Köbrich, Liebigs Ann. Chem. **617**, 181 (1958).

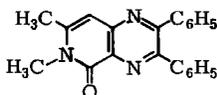
¹⁰⁾ A. Dornow, H. Menzel und P. Marx, Chem. Ber. **97**, 2185 (1964).

¹¹⁾ A. Albert und A. Hampton, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4985.

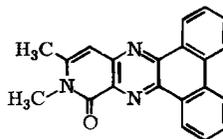
¹²⁾ J. W. Clark-Lewis und R. P. Singh, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3162.



	R	R'
33	H	H
34	H	C ₄ H ₉
35	H	CH ₂ CH ₂ OH
36	CO ₂ C ₂ H ₅	H

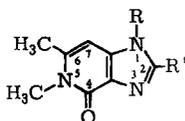


37



38

Die Reaktion der Diamino-pyridone mit Carbonsäuren lieferte Imidazo[4.5-c]pyridin-Derivate^{6, 13)}:



	R	R'
39	H	H
40	H	CH ₃
41	CH ₂ CH ₂ O ₂ CCH ₃	CH ₃

Wir danken der *Fritz Thyssen-Stiftung* für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. *3-Nitro-2.4-dihydroxy-6-methyl-5-äthoxycarbonyl-pyridin* (1): 480 g (3.0 Mol) *Malonsäure-diäthylester* nitrierte man mit 1104 ccm *rauchender Salpetersäure* (*d* 1.5) nach *Weisblat* und *Lyttle*⁴⁾ und arbeitete auf. Nach dem Abdestillieren des Toluols i. Vak., wobei gegen Ende auf 120° (Ölbad) erhitzt wurde, fielen 480 g toluolhaltiger Nitromalonester an. Der rohe Ester wurde mit 450 g (3.5 Mol) *β-Amino-crotonsäure-äthylester* und der Lösung von 107 g (4.65 g-Atom) *Natrium* in 1,4 l absol. *Äthanol* 24 Stdn. unter Rückfluß auf 100° erhitzt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemp. wurde in Wasser gelöst, mit Salzsäure schwach angesäuert (pH 3–4) und die entstandene Fällung abgesaugt. Ausb. 254 g (35%, bez. auf Malonester). Schmp. 250–251° (Zers.) (Eisessig).

C₉H₁₀N₂O₆ (242.2) Ber. C 44.63 H 4.16 N 11.57 Gef. C 44.62 H 3.97 N 11.84

2. *3-Nitro-2.4-dihydroxy-6-methyl-5-n-butyloxycarbonyl-pyridin* (1, R = OC₄H₉ statt OC₂H₅): 20.5 g (0.10 Mol) *Nitromalonester* und 25.8 g (0.20 Mol) *β-Amino-crotonsäure-äthylester* wurden mit einer Lösung von 7.8 g (0.2 g-Atom) *Kalium* in 68 ccm *n-Butanol* in Stickstoffatmosphäre 30 Stdn. bei 100° gerührt. Nach dem Erkalten wurden 240 ccm Wasser zugesetzt. Die mehrfach ausgeätherte wäbr. Lösung wurde mit HCl schwach angesäuert (pH 3–4) und dreimal mit je 120 ccm Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden filtriert, mit Aktivkohle geschüttelt, abgesaugt und die erhaltene Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus *Äthanol* umkristallisiert. Ausb. 3.8 g (14%). Schmp. 183–184° (*Äthanol*).

C₁₁H₁₄N₂O₆ (270.2) Ber. C 48.89 H 5.22 N 10.37 Gef. C 48.74 H 5.16 N 10.57

¹³⁾ *J. S. Wiczorek* und *T. Talik*, *Roczniki Chem. (Ann. Soc. chim. Polonorum)* **36**, 967 (1962), C. A. **58**, 5676b (1963).

3. *3-Nitro-2,4-dihydroxy-6-methyl-5-benzoyl-pyridin* (2): 20.5 g (0.10 Mol) *Nitromalonester* wurden mit einer Lösung von Natriumäthylat in Äthanol [4.6 g (0.2 g-Atom) *Natrium*, 70 ccm absol. Äthanol] und 16.1 g (0.1 Mol) *3-Amino-1-phenyl-buten-(2)-on-(1)* 17 Stdn. unter Rückfluß auf 100° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 1.5 l Wasser verrührt, das überschüss. Enamin abgesaugt und das Filtrat mit Salzsäure schwach angesäuert (pH 3–4). Die Fällung wurde abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 8.0 g (29%). Zers.-P. 219° (Eisessig).

$C_{13}H_{10}N_2O_5$ (274.2) Ber. C 56.93 H 3.68 N 10.22 Gef. C 56.92 H 3.73 N 10.83

4. *3-Nitro-2,4-dihydroxy-6-methyl-pyridin* (3): 130 g **1** in 1.2 l 3*n* NaOH wurden 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, nach Abkühlung mit Salzsäure angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Das gelbe Produkt erhitze man mit 2.6 l 2*n* HCl 30 Min. zum Sieden und löste sodann unter Zugabe von etwa 3.5 l Wasser die Substanz in der Hitze weitgehend. Beim Erkalten kristallisierten 79.0 g (87%) **3** aus. Zers.-P. 281–282° (Verpuffung) (Eisessig, Wasser).

$C_6H_6N_2O_4$ (170.1) Ber. C 42.36 H 3.56 N 16.47 Gef. C 42.86 H 3.38 N 16.34

5. *3-Nitro-4-hydroxy-1,6-dimethyl-pyridon-(2)* (3a): 75.0 g **3** in 228 ccm *Dimethylsulfat* wurden portionsweise mit 1140 ccm 3*n* NaOH versetzt und bei Raumtemp. 2.5 Stdn. gerührt. Nach Beendigung der Methylierung wurde mit 3*n* HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus verd. Essigsäure umkristallisiert. Ausb. 63.6 g (78%). Schmp. 218–219° (Äthanol).

$C_7H_8N_2O_4$ (184.1) Ber. C 45.65 H 4.38 N 15.21 Gef. C 45.56 H 4.34 N 15.12

6. *3-Nitro-2,4-dimethoxy-6-methyl-pyridin* (4) und *3-Nitro-4-methoxy-1,6-dimethyl-pyridon-(2)* (6): 4.0 g **3** wurden in 150 ccm wasserfreiem Dioxan unter Rühren bei 45° in etwa 1 Stde. mit 127 ccm einer aus 16 g *N-Nitroso-methylharnstoff* und 180 ccm Benzol¹⁴⁾ bereiteten *Diazomethan*-Lösung tropfenweise versetzt. Dann wurde noch 30 Min. weitergerührt und darauf i. Vak. das Lösungsmittel bei 50–60° abdestilliert. (Zur Beseitigung überschüss. Diazomethans gab man zuvor einige Tropfen Eisessig zu.) Der Rückstand wurde mit 50 ccm 1*n* NaOH kurz bei Raumtemp. geschüttelt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Äthanol Schmp. 102–162° (Isomerengemisch), Ausb. 2.1 g (45%).

2 g dieses Isomerengemisches wurden aus Benzol/Äthanol umkristallisiert, wobei sich 0.8 g **6** abschieden. Nach Eindunsten der Mutterlauge zur Trockne wurde der kristalline Rückstand (1.2 g) mit Ligroin ausgekocht und heiß filtriert. Rückstand: 0.1 g **6** (Analyse siehe Versuch 8). Aus dem Filtrat kristallisierte 1 g **4** aus. Schmp. 108° (Ligroin, Sublimation i. Ölpumpenvak.).

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198.2) Ber. C 48.48 H 5.09 N 14.14 Gef. C 48.38 H 5.04 N 14.44

7. *3-Nitro-2,4-dimethoxy-6-methyl-5-äthoxycarbonyl-pyridin* (5) und *3-Nitro-4-methoxy-1,6-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-pyridon-(2)* (7): 90.0 g **1** wurden in 900 ccm wasserfreiem Dioxan und 9 ccm Methanol im Laufe von 1.5 Stdn. bei 45° unter Rühren mit einer aus 179 g *N-Nitroso-methylharnstoff* und etwa 2 l Benzol¹⁴⁾ bereiteten *Diazomethan*-Lösung tropfenweise versetzt. Anschließend wurde 30 Min. weitergerührt und dann wie bei Versuch 6 aufgearbeitet. Den Rückstand versetzte man mit etwas Benzol und viel Äther, saugte die abgeschiedene, gelbe kristalline Substanz ab und wusch mit Äther. Das Filtrat diente zur Gewinnung von **5**. Ausb. 45.7 g (46%) **7**. Schmp. 131–132° (Benzol/Ligroin, Äthanol).

$C_{11}H_{14}N_2O_6$ (270.2) Ber. C 48.89 H 5.22 N 10.37 Gef. C 49.21 H 5.10 N 10.34

¹⁴⁾ Organic Reactions, Bd. 1, S. 50, John Wiley & Sons, New York 1942.

Das äther. Filtrat von **7** wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und das als Rückstand verbliebene Öl destilliert. **5** ging bei 135–140°/0.3 Torr (Heizbad 170–180°) als gelbes, rasch erstarrendes Öl über. Ausb. 44.3 g (44%). Schmp. 51–52°. Nach erneuter fraktionierter Destillation schmolz **5** bei 53–54°.

$C_{11}H_{14}N_2O_6$ (270.2) Ber. C 48.89 H 5.22 N 10.37 Gef. C 48.97 H 5.06 N 10.20

8. *3-Nitro-4-methoxy-1.6-dimethyl-pyridon-(2)* (**6**): 60.0 g **3a** wurden in 924 ccm wasserfreiem Dioxan und 9 ccm Methanol unter Rühren bei 40–45° im Laufe von 2 Stdn. mit 692 ccm einer aus 61.4 g *N*-Nitroso-methylharnstoff und 692 ccm Benzol¹⁴⁾ bereiteten *Diazomethan*-Lösung tropfenweise versetzt. Anschließend wurde 30 Min. bei 40–45° gerührt und dann wie bei Versuch **6** aufgearbeitet. Der Rückstand wurde mit 200 ccm 1*n* NaOH und 50 ccm Wasser kurz bei Raumtemp. geschüttelt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde unter Zusatz von etwas Eisessig aus verd. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 52.9 g (82%). Schmp. 188°.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198.2) Ber. C 48.48 H 5.09 N 14.14 Gef. C 48.79 H 4.99 N 14.30

9. *3-Nitro-4-amino-1.6-dimethyl-pyridon-(2)* (**8**): 4.0 g **6** wurden mit 120 ccm konz. Ammoniak und 20 ccm Äthanol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Kühlen mit Eis wurde das Reaktionsgemisch abgesaugt und das Rohprodukt mit Methanol gewaschen. Ausb. 3.3 g, Zers.-P. 309° (Verpuffung).

Diese Substanz genügte meistens für die weiteren Umsetzungen. Zur Gewinnung eines reinen Produktes wurden die 3.3 g Rohprodukt nochmals mit 60 ccm konz. Ammoniak 20 Min. lang zum Sieden erhitzt, 40 ccm Ammoniak zugesetzt und weitere 30 Min. erhitzt. Nach 12stdg. Stehenlassen wurde abgesaugt. Ausb. 3.2 g (87%). Zers.-P. 314–315° (Verpuffung) (verd. Äthanol).

$C_7H_9N_3O_3$ (183.2) Ber. C 45.90 H 4.95 N 22.94 Gef. C 46.10 H 4.98 N 22.89

10. *3-Nitro-4-[2-hydroxy-äthylamino]-1.6-dimethyl-pyridon-(2)* (**9**): 6.0 g (30 mMol) **6** wurden mit 4.8 g (79 mMol) Äthanolamin und 50 ccm Äthanol erhitzt. 2–3 Min. nach Siedebeginn setzte die Reaktion ein und verwandelte den Kolbeninhalt in einen Brei. Nach Zugabe weiterer 10 ccm Äthanol wurde 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 6.8 g (99%) ab. Schmp. 229° (verd. Äthanol).

$C_9H_{13}N_3O_4$ (227.2) Ber. C 47.57 H 5.77 N 18.49 Gef. C 47.61 H 5.80 N 18.73

11. *3-Nitro-4-[2-chlor-äthylamino]-1.6-dimethyl-pyridon-(2)* (**10**): 5.0 g **9** wurden in 100 ccm Chloroform mit 20 ccm Thionylchlorid 20 Min. im Wasserbad zum Sieden erhitzt, wobei eine gelbbraune Lösung entstand, die i. Vak. bei 70° vom Lösungsmittel befreit wurde. Der Rückstand wurde aus Benzol/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1. Frakt.: 3.9 g (72%), Schmp. 173–174°. 2. Frakt. (durch Fällen mit Äther): 0.9 g (17%), Schmp. 169–170°. Nach mehrfachem Umkristallisieren schmolz die reine Substanz bei 175°.

$C_9H_{12}ClN_3O_3$ (245.7) Ber. C 44.00 H 4.92 N 17.11 Gef. C 43.96 H 4.76 N 17.44

12. *3-Nitro-4-butylamino-1.6-dimethyl-pyridon-(2)* (**11**): 10.0 g **6** wurden mit 75 ccm Butylamin 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Amins bei 80–90° i. Vak. wurde der Rückstand aus Benzol/Benzin umkristallisiert. Ausb. 12.1 g (100%). Schmp. 113°.

$C_{11}H_{17}N_3O_3$ (239.3) Ber. C 55.21 H 7.16 N 17.56 Gef. C 55.39 H 7.21 N 17.51

13. *Umsetzung von 6 mit Glycin-äthylester*: 8.0 g (40 mMol) **6** wurden mit 32 ccm (318 mMol) Glycin-äthylester und 32 ccm Äthanol 45 Min. unter Rückfluß im siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 8.6 g ab. Schmp. 170°. Das Rohprodukt wurde aus Wasser (mit etwas HCl) und anschließend aus verd. Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 3.5 g (32%), Schmp. 191–192°.

Der Substanz weisen wir die Konstitution **12** des *N*-[3-Nitro-2-oxo-1.6-dimethyl-1.2-dihydro-pyridyl-(4)]-glycin-äthylesters zu. Aus der Dimethylformamid-Mutterlauge wurden noch weitere, wesentlich unreinere Fraktionen gewonnen. Diese Verbindung wurde sogleich weiterverarbeitet (Versuch 30) und durch die Analyse von **31** charakterisiert.

14. 3-Nitro-4-benzylamino-1.6-dimethyl-pyridon-(2) (**13**): 2.0 g **6** wurden mit 20 ccm Benzylamin 1 Stde. auf 150° erhitzt. Nach Abdestillieren des Amins i. Vak. wurde der Rückstand in Benzol/Äthanol gelöst und **13** aus der heißen Lösung mit Ligroin ausgefällt. Ausb. 2.5 g (91%), Schmp. 143–144°; nach dem Erstarren schmolz die Substanz erst wieder bei 148 bis 149°.

$C_{14}H_{15}N_3O_3$ (273.3) Ber. C 61.53 H 5.53 N 15.38 Gef. C 61.73 H 5.58 N 15.70

15. 3-Nitro-4-[2-nitro-benzylamino]-1.6-dimethyl-pyridon-(2) (**14**): 2.0 g **6** wurden mit 4.0 g 2-Nitro-benzylamin und 10 ccm Äthanol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Dabei erstarrte die Lösung nach etwa 15 Min. zu einem gelbroten Kristallbrei. Nach Abkühlung wurde abgesaugt. Ausb. 2.7 g (84%), Schmp. 203–204° (Äthanol).

$C_{14}H_{14}N_4O_5$ (318.3) Ber. C 52.83 H 4.43 N 17.60 Gef. C 52.74 H 4.53 N 17.79

16. *N,N'*-Bis-[3-nitro-2-oxo-1.6-dimethyl-1.2-dihydro-pyridyl-(4)]-äthylendiamin (**15**): 4.0 g (20 mMol) **6** wurden mit 0.7 g (12 mMol) Äthylendiamin und 10 ccm Dioxan 30 Min. auf 100° erhitzt; nach Zugabe von 10 ccm Äthanol erhitzte man weitere 1.5 Stdn., kühlte ab und saugte ab. Ausb. 2.9 g (73%) vom Zers.-P. 306–307°. Das Rohprodukt wurde in etwa 9 n HCl gelöst und durch Zugabe von Wasser gefällt. Zers.-P. 324–325°.

$C_{16}H_{20}N_6O_6$ (392.4) Ber. C 48.97 H 5.14 N 21.42 Gef. C 48.61 H 5.20 N 21.32

17. 3-Nitro-4-hydrazino-1.6-dimethyl-pyridon-(2) (**16**): 5.0 g **6** wurden mit 70 ccm Äthanol und 10 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat 1 Stde. zum Sieden erhitzt und nach mehrstdg. Belassen bei Raumtemp. abgesaugt. Ausb. 4.4 g (88%), Schmp. 191–192° (Zers.) (verd. Äthanol).

$C_7H_{10}N_4O_3$ (198.2) Ber. C 42.42 H 5.09 N 28.27 Gef. C 42.53 H 5.05 N 28.53

Zur Darstellung des *Dibenzoylderivates* setzte man einer Mischung von 1.0 g **16** mit 10 ccm Pyridin 1.5 ccm Benzoylchlorid unter Schütteln portionsweise zu und erwärmte, bis eine klare gelbe Lösung entstanden war. Diese wurde mit 80 ccm Wasser, 20 ccm Methanol und 5 ccm konz. Ammoniak versetzt und der Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt. Ausb. 1.9 g (93%), Schmp. 203–204° (Zers.) (verd. Essigsäure).

$C_{21}H_{18}N_4O_5$ (406.4) Ber. C 62.06 H 4.46 N 13.79 Gef. C 62.09 H 4.57 N 13.91

18. 3-Nitro-4-phenylhydrazino-1.6-dimethyl-pyridon-(2) (**17**): 5.0 g **6** wurden mit 50 ccm Äthanol und 5 ccm Phenylhydrazin 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung erstarrte die Lösung zu einem Kristallbrei, dem 50 ccm Äther zugesetzt wurden. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt. Ausb. 4.7 g (69%), Roh-Schmp. 151–165° (Zers.), Rein-Schmp. 169–171° (Zers.) (Äthanol).

$C_{13}H_{14}N_4O_3$ (274.3) Ber. C 56.93 H 5.15 N 20.43
Gef. C 57.24, 56.37 H 5.38, 5.07 N 20.55

19. 3-Nitro-4-amino-1.6-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-pyridon-(2) (**18**): 4.0 g **7** wurden mit 80 ccm konz. Ammoniak und 15 ccm Äthanol 30 Min. zum Sieden erhitzt und nach Zugabe von 40 ccm konz. Ammoniak und 5 ccm Äthanol weitere 30 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich 2.4 g (64%) gelbe, nadelige Kristalle ab. Schmp. 131–132° (verd. Äthanol).

$C_{10}H_{13}N_3O_5$ (255.2) Ber. C 47.06 H 5.13 N 16.47 Gef. C 46.84 H 5.21 N 16.85

20. 3-Nitro-2-oxo-4-hydrazino-1.6-dimethyl-1.2-dihydro-pyridin-carbonsäure-(5)-hydrazid (**19**): 10.0 g **7** wurden unter schwachem Erwärmen in 170 ccm Äthanol gelöst und unter Um-

schütteln mit 20 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat* versetzt, worauf die Mischung unter Erwärmung zu einem hellroten Brei erstarrte. Anschließend wurde 2 Stdn. auf 120–125° (Ölbad) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt. Ausb. 5.9 g (62%), Schmp. 218–220° (Zers.) (verd. Äthanol).

$C_8H_{12}N_6O_4$ (256.2) Ber. C 37.50 H 4.72 N 32.80 Gef. C 37.56 H 4.67 N 32.09, 33.66

21. *3-Nitro-2.4-diamino-6-methyl-5-äthoxycarbonyl-pyridin* (20): 5.0 g **5** wurden mit 100 ccm konz. Ammoniak und 50 ccm Äthanol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 50 ccm konz. Ammoniak wurde eine weitere Stde. erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 3.8 g gelbe Kristalle ab. Schmp. 133–160°. Diese 3.8 g wurden erneut mit 80 ccm konz. Ammoniak und 50 ccm Äthanol 1 Stde. zum Sieden erhitzt, anschließend mit 40 ccm Ammoniak und 25 ccm Äthanol versetzt und wie zuvor behandelt. Nach 12 Stdn. kristallisierten 3.0 g (68%) **20** aus. Schmp. 168° (Äthanol).

$C_9H_{12}N_4O_4$ (240.2) Ber. C 45.00 H 5.04 N 23.33
Gef. C 45.24, 45.07 H 5.09, 5.12 N 23.68, 23.56

22. *7-Nitro-3.6-dioxo-4.5-dimethyl-2.3.5.6-tetrahydro-1H-pyrazolo[4.3-c]pyridin* (21): 2.0 g **19** erhitzte man mit 40 ccm Eisessig 1 Stde. zum Sieden und saugte den gelben Kristallbrei nach dem Abkühlen ab. 1.6 g (91%). Die Verbindung schmolz nicht, sondern verkohlte oberhalb 250°. Aus verd. Äthanol oder verd. Essigsäure wurde umkristallisiert.

$C_8H_8N_4O_4$ (224.2) Ber. C 42.86 H 3.60 N 24.99 Gef. C 42.48 H 3.65 N 24.79

23. *7-Nitro-3.6-dioxo-4.5-dimethyl-2-phenyl-2.3.5.6-tetrahydro-1H-pyrazolo[4.3-c]pyridin* (22): Eine Lösung von 10.0 g **7** in 100 ccm Äthanol wurde unter Umschütteln mit einer Mischung aus 50 ccm Äthanol und 20 g *Phenylhydrazin* versetzt und zum Sieden erhitzt, wobei die Lösung zu einem Kristallbrei erstarrte. Nach 1 stdg. Sieden unter Rückfluß wurde mit Eis gekühlt und abgesaugt. Ausb. 11.7 g, Zers.-P. 168–170° (oberhalb 200° vollständige Zers.).

8.0 g dieses Zwischenproduktes wurden mit Pyridin zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen fielen rote Kristalle, die abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurden. Ausb. 4.1 g (54%), Zers.-P. oberhalb 200° (Schwarzfärbung) und bei 320–340° vollständige Zers.

$C_{14}H_{12}N_4O_4$ (300.3) Ber. C 56.00 H 4.03 N 18.66 Gef. C 55.82 H 3.91 N 18.55

24. *Diacetylderivat des 7-Nitro-3-oxo-6-hydrazino-4-methyl-2.3-dihydro-1H-pyrazolo[4.3-c]-pyridins* (23): 15.0 g **5** in 225 ccm Äthanol wurden mit 30 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat* unter Umschütteln versetzt. Die Lösung erstarrte unter Erwärmung zu einem tiefroten Brei, der 2 Stdn. unter Rückfluß auf 120° (Ölbad) erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt. Ausb. 12.8 g. Die Substanz verkohlte oberhalb 210°, bei schnellem Erhitzen verpuffte sie bei etwa 200°.

2 g des Zwischenproduktes erhitzte man mit 200 ccm *Acetanhydrid* kurz zum Sieden und kühlte die entstandene Lösung sofort ab. Nach mehreren Stdn. kristallisierten 0.9 g (34%) *Diacetylderivat* von **23** aus. Die Verbindung verkohlte oberhalb 200°. Es wurde aus Eisessig umkristallisiert.

$C_{11}H_{12}N_6O_5$ (308.2) Ber. C 42.86 H 3.92 N 27.27 Gef. C 42.59 H 4.09 N 27.18

25. *9-Nitro-6-oxo-5-methyl-7.8-dihydro-6H-pyrazolo[3.4-d]-s-triazolo[4.3-a]pyridin* (24): 1.0 g des Zwischenproduktes aus vorstehendem Versuch wurde mit 20 ccm 99-proz. *Ameisensäure* versetzt und 30–40 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man 80 ccm Wasser zu und saugte die Fällung ab. Ausb. 0.7 g (69%). Zers.-P. 256° (Verpuffung) (verd. Essigsäure, verd. Dimethylformamid).

$C_8H_6N_6O_3$ (234.2) Ber. C 41.03 H 2.58 N 35.89 Gef. C 41.13 H 2.32 N 35.95

26. 3,4-Diamino-1,6-dimethyl-pyridon-(2) (25)

a) 3.0 g **8** wurden in 100 ccm 50-proz. Äthanol mit 0.2 g PtO₂ bei 60° in etwa 1 Stde. katalytisch hydriert (1.1—1.2 l H₂). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Ausb. 2.5 g (100%), Schmp. 233—234° (Äthanol). **25** wurde mit Acetanhydrid und Benzil umgesetzt, die Reaktionsprodukte **40** und **37** wurden analysiert.

b) 2.6 g **16** wurden in 40 ccm Äthanol mit 9.2 g PtO₂ bei 50° in etwa 30 Min. katalytisch hydriert (1.1—1.2 l H₂). **25** schied sich in farblosen Kristallen während der Reaktion ab. Nach ihrer Beendigung war starker Ammoniakgeruch feststellbar. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (70%), Schmp. 233°.

27. 3-Amino-4-[2-hydroxy-äthylamino]-1,6-dimethyl-pyridon-(2) (**26**): 4.0 g **9** hydrierte man katalytisch wie bei Versuch 26 und arbeitete auf. Rückstand nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 3.5 g (100%). Die Substanz ist leicht oxydabel, deshalb wurde zur Analyse das Reaktionsprodukt mit Acetanhydrid (**41**) herangezogen.

28. 3-Amino-4-butylamino-1,6-dimethyl-pyridon-(2) (**27**): 6.4 g **11** hydrierte man in 70 ccm Methanol mit 0.2 g PtO₂ bei 40° in 1—2 Stdn. (1.6—1.7 l H₂) katalytisch und arbeitete auf wie bei Versuch 26. **27** hinterblieb als luftempfindliches Öl, das in Benzol und etwas Äthanol gelöst wurde und, mit äther. Salzsäure versetzt, das Hydrochlorid lieferte. Ausb. ca. 100%, Schmp. 256—257° (Benzol/Äthanol).

C₁₁H₂₀N₃O]Cl (245.8) Ber. C 53.76 H 8.20 N 17.10 Gef. C 53.78 H 8.37 N 17.52

29. 3,4-Diamino-1,6-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-pyridon-(2) (**30**): 2.0 g **18** hydrierte man in 50 ccm Äthanol mit 0.1 g PtO₂ bei 60° in 30—40 Min. katalytisch (0.5 l H₂) und arbeitete auf wie bei Versuch 26. Der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (62%), Schmp. 163°.

C₁₀H₁₅N₃O₃ (225.2) Ber. C 53.32 H 6.71 N 18.66 Gef. C 52.94 H 6.61 N 18.89

30. 3,5-Dioxo-6,7-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin (**31**): 3.5 g **12** wurden in 100 ccm Äthanol mit 0.2 g PtO₂ bei 50—55° in etwa 1 Stde. katalytisch hydriert (0.9 bis 1.0 l H₂). Die ausgeschiedene Substanz (2.2 g) wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (18%, bez. auf **6**), Schmp. 313—314° (Zers.).

C₉H₁₁N₃O₂ (193.2) Ber. C 55.95 H 5.74 N 21.75 Gef. C 56.06 H 5.65 N 22.15

31. 5-Oxo-6,7-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin (**32**): 5.0 g **10** hydrierte man in 150 ccm Äthanol mit 0.3 g PtO₂ bei 60° in etwa 2 Stdn. (1.4—1.5 l H₂) und arbeitete auf wie bei Versuch 26. Rückstand 4.2 g. Davon wurden 2.5 g mit verd. Kalilauge (5 g KOH/50 ccm Wasser) unter Schütteln 2—3 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend bis zum Auskristallisieren fast farbloser Blättchen stark gekühlt (—30°). Ausb. 1.7 g (79%), Schmp. 198—199° (Dioxan); nach dem Erstarren schmolz **32** bei 205—206°. **32** reduzierte salpetersaure Silbernitratlösung.

C₉H₁₃N₃O (179.2) Ber. C 60.31 H 7.31 N 23.45 Gef. C 60.52 H 7.17 N 23.35

32. 2,3,5-Trioxo-6,7-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin (**33**): 0.4 g **25** wurden mit 10 ccm Oxalsäure-diäthylester 3 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Methanol versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 0.5 g (93%). Die Substanz verkohlte oberhalb 350° und wurde aus Essigsäure umkristallisiert.

C₉H₉N₃O₃ (207.2) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 51.92 H 4.57 N 20.55

33. 2,3,5-Trioxo-6,7-dimethyl-1-butyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin (**34**): 2.0 g **11** wurden in 50 ccm Methanol mit 0.2 g PtO₂ bei 40° in etwa 1.5 Stdn. katalytisch hydriert (0.5 l H₂). Das nach Aufarbeitung wie bei Versuch 26 als Rückstand verbliebene Öl wurde

mit 20 ccm *Oxalsäure-diäthylester* 1 Stde. auf 100° erhitzt und 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (64%), Schmp. 270°.

$C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263.3) Ber. C 59.30 H 6.51 N 15.96 Gef. C 59.00 H 6.62 N 16.15

34. *2.3.5-Trioxo-6.7-dimethyl-1-[2-hydroxy-äthyl]-1.2.3.4.5.6-hexahydro-pyrido-[3.4-b]pyrazin (35)*: 1.5 g **26** wurden mit 20 ccm *Oxalsäure-diäthylester* 2 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 12stdg. Stehenlassen hatten sich 1.8 g (94%) **35** abgeschieden. Schmp. 291–292° (Wasser).

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.2) Ber. C 52.58 H 5.22 N 16.73 Gef. C 52.23 H 5.44 N 16.69

35. *2.3.5-Trioxo-6.7-dimethyl-8-äthoxycarbonyl-1.2.3.4.5.6-hexahydro-pyrido[3.4-b]pyrazin (36)*: 0.3 g **30** wurden mit 5 ccm *Oxalsäure-diäthylester* 2 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen hatten sich 0.4 g (quantitat. Ausb.) **36** abgeschieden. Schmp. 311° (Zers.) (verd. Essigsäure).

$C_{12}H_{13}N_3O_5$ (279.2) Ber. C 51.61 H 4.69 N 15.05 Gef. C 51.47 H 4.69 N 15.18

36. *5-Oxo-6.7-dimethyl-2.3-diphenyl-5.6-dihydro-pyrido[3.4-b]pyrazin (37)*: 0.5 g **25** wurden mit 5 g *Benzil* 2 Stdn. auf 130–140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das überschüss. Benzil mit 50 ccm Äthanol/Äther gelöst und die ausgeschiedene Substanz abgesaugt. Ausb. 0.9 g (84%), Schmp. 246–247° (Äthanol).

$C_{21}H_{17}N_3O$ (327.4) Ber. C 77.04 H 5.23 N 12.84 Gef. C 77.21 H 5.36 N 12.74

37. *10-Oxo-11.12-dimethyl-10.11-dihydro-dibenzo[f.h]pyrido[3.4-b]chinazolin (38)*: 0.5 g (3.3 mMol) **25** wurden mit 1.0 g (4.8 mMol) *Phenanthrenchinon*, 20 ccm Benzol und 10 ccm Äthanol 1.5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung konnten 0.9 g (85%) **38** abgesaugt werden. Schmp. 352–353° (Dimethylformamid).

$C_{21}H_{15}N_3O$ (325.3) Ber. C 77.52 H 4.65 N 12.92 Gef. C 77.46 H 4.85 N 12.89

38. *4-Oxo-5.6-dimethyl-4.5-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin (39)*: 0.70 g **25** wurden mit 15 ccm 98-proz. *Ameisensäure* 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wurde 20 Min. auf 210° erhitzt. Ausb. 0.72 g (97%), Schmp. 272–273°. 277° (Äthanol/Wasser).

$C_8H_9N_3O$ (163.2) Ber. C 58.88 H 5.56 N 25.75 Gef. C 58.72 H 5.69 N 25.74

39. *4-Oxo-2.5.6-trimethyl-4.5-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin (40)*: 1.0 g **25** wurde mit 10 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 30 ccm Äther zum abgekühlten Reaktionsgemisch schied sich 1.5 g Substanz vom Schmp. 224–225° ab, die isoliert und 15 Min. unter Stickstoff auf 230° erhitzt wurden. Ausb. ca. 100%, Schmp. 372° (Dimethylformamid).

$C_9H_{11}N_3O$ (177.2) Ber. C 61.00 H 6.26 N 23.72 Gef. C 60.95 H 6.32 N 23.66

40. *4-Oxo-2.5.6-trimethyl-1-[2-acetoxy-äthyl]-4.5-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin (41)*: 2.0 g **26** wurden mit 25 ccm *Acetanhydrid* 40 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand 30 Min. unter Stickstoff auf 200° erhitzt. Nach Lösen in 5 ccm Methanol wurden mit 50 ccm Äther 1.6 g (60%) **41** gefällt. Schmp. 199–200° (Dioxan/Pyridin).

$C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263.3) Ber. C 59.30 H 6.51 N 15.96 Gef. C 59.51 H 6.53 N 16.16

[292/65]