

Über eine Synthese des 2, 4-Dioxy-6, 7-benzo-1, 8-naphthyridin-3-carbonsäure-methylesters

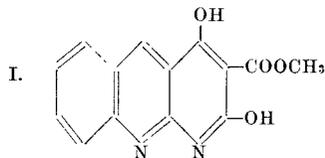
Von

Georg Koller und Else Strang

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Juni 1928)

Während es uns bisher auf verschiedenen Wegen nicht gelungen ist, zu einem Gebilde zu gelangen, welches aus drei kondensierten Pyridinringen besteht, wurde von uns — ausgehend von der Chinolin-2, 3-dicarbonsäure, die wir durch eine unlängst veröffentlichte Synthese¹ leicht zugänglich gemacht haben — ein an einem der Pyridinringe substituiertes Derivat des 2, 3-Benzo-1, 8-naphthyridins erhalten. Die Synthese führte, ausgehend von der Acridinsäure, über deren Anhydrid. Dieser Stoff wurde durch Behandeln mit Ammoniak in benzolischer Lösung unter Aufspaltung der Anhydridbrücke in ein Halbamid der Acridinsäure übergeführt, welches mit Bromlauge zu einer Amino-chinolincarbonsäure abgebaut werden konnte. Da aus letzterer Verbindung durch trockene Destillation unter Kohlendioxyd-
abspaltung 2-Aminoquinolin entstand, ist der Säure die Konstitution der 2-Aminoquinolin-3-carbonsäure zuzuschreiben. Der Ester dieser Aminosäure wurde mit Malonester in Gegenwart von Natriumäthylat in guter Ausbeute zu einer Verbindung kondensiert, deren Zusammensetzung und Eigenschaften einem Stoffe von der Konstitution eines 2, 4-Dioxy-6, 7-benzo-1, 8-naphthyridin-3-carbonsäureesters (I) entsprachen. Es sind bereits Versuche im Gange, diesen Ester über das 2, 4-Dichlor-6, 7-benzo-1, 8-naphthyridin zur Stammsubstanz, dem 6, 7-Benzo-1, 8-naphthyridin selbst, abzubauen.



Experimenteller Teil.

Acridinsäureanhydrid.

Dieser Stoff wurde von A. Konopnicki und E. Sucharda² fast gleichzeitig mit uns gewonnen. Wir fühlen uns

¹ G. Koller und E. Strang, *Monatsh. f. Ch.* 49 (1928).

² A. Konopnicki und E. Sucharda, *Roczniki Chemji* 7, 183—186 (1927).
Lemberg, Polytechn.

aus diesem Grunde berechtigt, unsere Beobachtungen hierorts mitzuteilen, um so mehr, als wir andere Versuchsbedingungen einhielten als obige Autoren.

Während die 2, 3, 5, 6-Pyridintetracarbonsäure bei Anhydridisierungsversuchen mit Essigsäureanhydrid nur zu harzigen Stoffen führte, geht die Acridinsäure mit ähnlicher Leichtigkeit wie Chinolinsäure und Cinchomeronsäure beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid glatt in ihr Anhydrid über.

1 g Acridinsäure wurde mit 8 cm³ reinem Essigsäureanhydrid in einem Schlifffkolben mit Steigrohr 1 Stunde auf 100°, 2 Stunden auf 120° und 1 Stunde auf 130° erhitzt. Die Säure geht unter leichter Bräunung langsam in Lösung. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde im Vakuum bei gelinder Temperatur entfernt und der bräunliche kristallinische Rückstand aus Benzol umgelöst. Der Stoff scheidet sich beim Erkalten in rosettenartig angeordneten Blättchen ab, die einen Schmelzpunkt von 213° zeigten. Nach abermaligem Umlösen aus Benzol schmolz die Substanz entsprechend den Angaben K o n o p n i c k i s und S u c h a r d a s bei 223° zu einer fast farblosen Flüssigkeit. Der Anhydridcharakter der so gewonnenen Verbindung gab sich bei kurzem Erhitzen mit Resorcin und konzentrierter Schwefelsäure und Alkalisieren der Schmelze mit Lauge zu erkennen. Die rotgelbe Lösung zeigte eine intensiv gelbgrüne Fluoreszenz. Die Analysenwerte entsprachen der erwarteten Zusammensetzung:

0·1034 g Substanz gaben 0·2514 g CO₂ und 0·0233 g H₂O.

Ber. für C₁₁H₅O₃N: 66·31% C; 2·53% H.

Gef.: 66·24% C; 2·51% H.

Acridinsäurehalbamid.

Acridinsäureanhydrid wird in ähnlicher Weise wie Chinolinsäureanhydrid beim Behandeln mit Ammoniak in benzolischer Lösung in ein Halbamid umgewandelt, wobei die Aminogruppe in der Stellung 2 am Pyridinring haften bleibt.

Die benzolische Lösung von Acridinsäureanhydrid, welche nach vorhergehender Versuchsanordnung erhalten worden war, wurde bei mäßiger Temperatur mit trockenem Ammoniakgas behandelt. Unter Wärmeentwicklung und Trübung scheidet sich ein flockiges Produkt ab, welches oftmals aus uns unbekannter Ursache zusammenklebte. Der Stoff, der das Ammoniumsalz der Amidsäure vorstellt, wurde auf eine Nutsche gebracht und trocken gesaugt. Das Salz wurde in wenig Wasser gelöst und schweflige Säure eingeleitet. Es fiel langsam ein braungelber Niederschlag aus, der 0·4 g wog und im evakuierten Röhrchen nach Sintern bei 175° bei 189—190° schmolz. Die Versuche, den Stoff durch neuerliches Lösen in Ammoniak und nachheriges Fällen mit Schwefeldioxyd oder durch Umlösen weiter zu reinigen, führten zu keinem Erfolg. Es zeigten sich

bei diesen Reinigungsversuchen in der Substanz unter dem Mikroskope die charakteristischen Nadeln von rückgebildeter Acridinsäure neben den vorher allein vorhandenen grobkörnigen Kristallen der Amidsäure. Die Substanz ist äußerst empfindlich gegen verseifende Agenzien und überdies nicht schwer löslich in Wasser, worauf auch die schlechte Ausbeute bei der Darstellung der Verbindung zurückzuführen ist. Es empfiehlt sich, aus den mit schwefliger Säure behandelten Filtraten nach dem Ausfällen der Amidsäure die Reste von Acridinsäure durch kurzes Erwärmen und Fällen mit Salzsäure zurückzugewinnen. Es wurde die rohe, bei 100° im Vakuum getrocknete Substanz zur Analyse gebracht.

5·633 mg Substanz gaben 12·580 mg CO₂ und 1·877 mg H₂O
 0·2320 g Substanz gaben (nach Dumas) 23·0 cm³ N (13·5°, 756 mm).

Ber. für C₁₁H₈O₃N₂: 61·09% C; 3·73% H; 12·96% N.

Gef.: 60·89% C; 3·72% H; 11·75% N.

2-Aminochinolin-3-carbonsäure.

Das Halbamid der Acridinsäure ließ sich in guter Ausbeute in üblicher Weise mit Bromlauge zur Aminosäure abbauen.

0·89 g Natronlauge (3 Mole) wurden in 100 cm³ Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 0·4 cm³ Brom (2 Atome) versetzt. In diese mit Eis gekühlte Lösung von Natriumhypobromit wurden unter Rühren in kleinen Portionen 1·6 g des Halbamids eingetragen. Es trat Lösung unter unmerklicher Gasentwicklung ein. Es wurde nun noch eine Lösung von 0·59 g Natronlauge (2 Mole) in 50 cm³ Wasser hinzugefügt und nach kurzem Stehen die gelbliche Flüssigkeit 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Einleiten von Schwefeldioxyd in die erkalte Lösung fiel ein weißer, aus mikroskopischen Nadeln bestehender Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 1·3 g. Aus Wasser umgelöst, schmolz der Stoff im evakuierten Röhrchen bei 290—292° unter Gasentwicklung.

3·822 mg Substanz gaben (nach Dumas) 0·502 cm³ N (22·5°, 744 mm).

Ber. für C₁₀H₈O₂N₂: 14·92% N.

Gef.: 14·85% N.

2-Aminochinolin.

Um die Stellung der Aminogruppe zu ermitteln, haben wir einen kleinen Teil der Säure in einem Röhrchen bei nur etwas vermindertem Druck erhitzt. Unter Gasentwicklung destilliert unter Zersetzungserscheinungen ein gelbliches Öl, welches in Blättchen erstarrte. Nach abermaliger Destillation im Vakuum schmolz der Stoff bei 128—129°. Der Mischschmelzpunkt mit 2-Aminochinolin vom Schmelzpunkt 129°, welches nach Tschitschibabin³ durch direkte Amidierung von

³ Tschitschibabin, Ch. Z. LXXXVI, 1915, I, 2, 1065.

Chinolin mit Natriumamid erhalten worden war, lag bei derselben Temperatur. Es liegt demnach in der Säure eine 2-Aminochinolin-3-carbonsäure vor.

2 - A m i n o c h i n o l i n - 3 - c a r b o n s ä u r e m e t h y l e s t e r .

1·23 g der 2-Aminochinolin-3-carbonsäure wurde mit der 15fachen Menge absoluten Methylalkohols am kochenden Wasserbade mit trockenem Salzsäuregas behandelt. Nach fünfständigem Kochen wurde der erkaltete Kolbeninhalt in eine gesättigte Kaliumbicarbonatlösung ausgegossen und der sich in gelblichen Aggregaten abscheidende Ester mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung zeigt blaue Fluoreszenz. Nach kurzem Trocknen mit Kaliumcarbonat wurde das Ausschüttlungsmittel abdestilliert. Es hinterblieben 0·98 g einer gelben, kristallinischen Substanz, deren Geruch an 2-Aminonikotinsäureester erinnert. Der Stoff ist schwer löslich in Ligroin, sehr leicht in Alkohol, schwerer in Äther. Der Ester wurde durch Umlösen aus verdünntem Alkohol und nachheriges Sublimieren im Vakuum gereinigt. Gelbliche Blättchen, welche bei 140—141° schmelzen.

4·239 mg Substanz gaben 10·146 mg CO₂ und 1·983 mg H₂O
0·0817 g " " (nach Zeisel) 0·0959 g AgJ.

Ber. für C₁₁H₁₀O₂N₂: 65·32% C; 4·98% H; 15·35% OCH₃.
Gef.: 65·27% C; 5·21% H; 15·51% OCH₃.

2, 4 - D i o x y - 6, 7 - b e n z o - 1, 8 - n a p h t y r i d i n - 3 - c a r b o n - s ä u r e e s t e r .

Der Ester der 2-Aminochinolin-3-carbonsäure kondensiert sich ebenso wie Anthranilsäuremethylester⁴ oder Aminonikotinsäureester⁵ leicht mit Natriummalonester.

1 g des 2-Aminochinolin-3-carbonsäureesters und 0·8 g Malonsäurediäthylester (1 Mol) wurden im Rohr mit einer Auflösung von 0·11 g Natrium (1 Atom) in 5 cm³ absolutem Äthylalkohols 8 Stunden auf 145—150° erhitzt. Die Bombe ist von einer gelben Masse erfüllt, welche das Natriumsalz des Dioxybenzopyridincarbonsäureesters vorstellt. Das Salz wurde mit Benzol verrührt, auf eine Nutsche gebracht und mit Benzol gewaschen. Die im Exsikkator vom Waschmittel befreite Substanz wurde in wenig Wasser gelöst und die filtrierte, schwach gelb gefärbte Flüssigkeit mit HCl angesäuert. Der Ester scheidet sich in Form gelblicher, gallertiger Massen ab, die auf einer nicht zu kleinen Nutsche abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen wurden. Die trockene, spröde Substanz lag in einer Menge von 0·76 g vor. Der Stoff wurde durch längeres Kochen mit Alkohol gelöst. Die filtrierte Flüssigkeit erstarrte in ihrer Gesamtheit zu einer gelblichen, opalisierenden Gallerte, die auch

⁴ Georg Koller, Ber. 60, 1108 (1927).

⁵ Georg Koller, Ber. 60, 407 (1927).

nach mehrstündigem Stehen keinen Ansatz zur Kristallisation zeigte. Die abgesaugte und getrocknete Verbindung stellte spröde, gelbliche Massen vor, welche sich in verdünnter Sodaauslösung unter Kohlendioxydentwicklung lösten und, auf dem Spatel erhitzt, eine schwer verbrennliche Kohle hinterließen. Der Stoff zeigte nach längerer Zeit, unter dem Polarisationsmikroskope betrachtet, deutliche Auslöschungen. Er schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol bei 240° im evakuierten Röhren.

5·707 mg Substanz gaben 13·055 mg CO₂ und 2·047 mg H₂O
 6·476 mg „ „ (nach Dumas) 0·563 cm³ N (24°, 744 mm)
 0·0603 g „ „ (nach Zeisel) 0·0495 g AgJ.

Ber. für C₁₄H₁₀O₄N₂: 62·20% C; 3·73% H; 10·36% N; 11·48% O(CH₃).
 Gef.: 62·39% C; 4·01% H; 9·31% N; 10·84% OCH₃.

Die Analysenwerte stimmen demnach auf einen Methyl-ester. Es tritt also bei dieser Kondensation eine Umesterung des nach dem Reaktionsschema zu erwartenden Äthylesters durch den beim Kondensationsvorgang auftretenden Methylalkohol ein. Wir verweisen diesbezüglich auf ähnliche Erscheinungen bei der Synthese des Dioxycopyrin-carbonsäureesters⁶, des 2-Dioxychinolin-carbonsäureesters⁷ und des 2,4-Dioxy-1,8-naphtyridin-4-carbonsäureesters⁸.

⁶ Gabriel und Colman, Ber. 35, 1358 (1902).

⁷ Koller l. c.

⁸ Koller l. c.