

Alkylierung ambidenter Heterocyclen-Anionen, 4. Mitt.**:

Zur Alkylierung von „Malonyl- α -aminopyridinen“***

Von

Th. Kappe*, Peter F. Fritz und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 16. Oktober 1970)

Alkylation of Ambident Heterocyclic Anions, IV: The Alkylation of "Malonyl- α -aminopyridines"

Alkylation of "malonyl- α -aminopyridines" (**1 a**, **1 b**) with benzylbromide in *DMF* in the presence of K_2CO_3 mainly gives the ethers **3 a** and **3 b** besides some N-benzylbetaines **2 a** and **2 b**. However, methanol as solvent favors the formation of the mesomeric betaines. Benzylation in aqueous alkali leads to the formation of a C,C-dibenzylated compound (**4**), which on ring opening yields **6 a**, **6 b**, and **7**.

Die Alkylierung der „Malonyl- α -aminopyridine“ **1 a** und **1 b** mit Benzylbromid in *DMF* liefert neben den N-alkylierten Betainen **2 a** bzw. **2 b** als Hauptprodukte die Äther **3 a** bzw. **3 b**. Bei der Alkylierung in Methanol verschiebt sich dieses Verhältnis zugunsten der Betaine. Die Benzylierung in wäßr. NaOH gibt neben den genannten Verbindungen vorwiegend solche, die Folgeprodukte einer primären C-Alkylierung sind (**6 a**, **6 b** und **7**).

Durch Kondensation von 2-Aminopyridin mit Malonester erhielt *Tschitschibabin*¹ 1924 eine bicyclische Verbindung, die er „Malonyl- α -aminopyridin“ nannte. Bei Verwendung monosubstit. Malonester entstehen die an C-3 substituierten Derivate, während mit disubstit. Malonestern kein Ringschluß stattfindet^{1, 2}. Auch die entsprechenden Säurechloride reagieren nicht zum erwarteten C,C-disubstit. Malonyl- α -aminopyridin, sondern geben acyclische Diamide³. Substituenten im

* Herrn Direktor Dr. techn., Dr. h. c. mult. *W. G. Stoll*, Basel, zum 60. Geburtstag gewidmet.

** 3. Mitt.: *Th. Kappe* und *E. Ziegler*, *Synthesis* **1969** (2), 74.

*** Vorgetragen beim II. Internat. Kongreß für Heterocyclische Chemie in Montpellier, Frankreich, am 8. Juli 1969.

¹ *A. E. Tschitschibabin*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **57**, 1168 (1924).

² *J. Klosa*, *J. prakt. Chem.* [4] **26**, 150 (1964).

³ *G. B. Grippa* und *E. Scavola*, *Gazz. chim. ital.* **67**, 327 (1937).

Pyridinring können die Bildung des Malonyl- α -aminopyridins stark beeinflussen. Methylgruppen in 3- oder 4-Stellung des Pyridinringes begünstigen den Ringschluß, während er bei Anwesenheit einer Methylgruppe in 6- bzw. Chlor oder Brom in 5-Stellung vollkommen unterbleibt⁴.

Die von *Tschitschibabin*¹ stammende Formulierung des Malonyl- α -aminopyridins in der Dioxoform **A** ist in der Folgezeit weitgehend akzeptiert worden, bis *Snyder* und *Robison*⁵ wegen des hohen Schmelzpunktes sowie der geringen Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln diese Struktur in Frage stellten. Von den zwei möglichen Hydroxyformen bevorzugen diese Autoren die Formulierung **B**, da Malonyl- α -aminopyridin bei der Behandlung mit POCl_3 das 2-Chlorderivat gibt. Das Fehlen der OH-Streckschwingung im IR-Spektrum wird von ihnen durch das Vorliegen intermolekularer H-Brücken erklärt, wonach Malonyl- α -aminopyridin in der dimeren Form existiert.

Auf Grund einer eingehenden Untersuchung der physikalischen Eigenschaften kommt *Katritzky*⁶ zu dem Ergebnis, daß Malonyl- α -aminopyridin als mesomeres Sechsring-Betain **C** vorliegt. Das Tautomerenverhältnis



K_T (**C**/**B**) in wäßr. Lösung beträgt nach *Katritzky* etwa 20. Die Struktur **C** ist resonanzstabilisiert durch eine Reihe weiterer kanonischer Formeln (vgl. hierzu auch eine folgende Veröffentlichung⁷). Malonyl- α -aminopyridin kann demnach als 4-Oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-1-ium-2-olat bezeichnet werden. Die von *Katritzky*⁶ verwendete Nomenklatur als Anhydro-(2-hydroxy-4*H*-4-oxopyrido[1,2-*a*]pyrimid-1-inium-hydroxid) scheint dagegen etwas umständlicher.

Erste Versuche zur Alkylierung dieser Verbindungsklasse stammen bereits von *Tschitschibabin*¹. Durch Einwirkung von Diäthylsulfat auf Malonyl- α -aminopyridin bzw. dessen 3-Äthylderivat in wäßrigem Alkali versucht er, zur 3,3-Diäthylverbindung zu gelangen, welche durch direkte Malonesterkondensation nicht zu erhalten ist. In beiden Fällen tritt jedoch nach *Tschitschibabin*¹ keine Reaktion ein. Weitere Untersuchungen sind von *Schulte* und *Witt*⁸ durchgeführt worden. Diese Autoren erhalten bei der Umsetzung des unsubstit. Malonyl- α -aminopyridins mit Propargylbromid in alkoholischer Kaliumäthylatlösung ein Produkt, welches sie als O-substit. Derivat ansehen, da ein durch Kondensation aus Propylmalonester und

⁴ *E. A. Ingalls* und *F. D. Popp*, *J. Heterocyclic Chem.* **4**, 523 (1967), und dort zit. Literatur.

⁵ *H. R. Snyder* und *M. M. Robison*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4910 (1952).

⁶ *A. R. Katritzky* und *A. J. Waring*, *J. Chem. Soc. [London]* **1962**, 1544.

⁷ *Th. Kappe* und *W. Lube*, *Mh. Chem.* **102**, im Druck.

⁸ *K. E. Schulte* und *J. Witt*, *Arch. Pharmaz.* **291**, 298 (1958).

2-Aminopyridin hergestelltes „Propylmalonyl- α -aminopyridin“ sich als nicht identisch mit der hydrierten Propargylverbindung erweist. Eine C-Alkylierung ist demnach nicht eingetreten. Tatsächlich entstehen aber mit Propargylbromid — wie von *Katritzky*⁶ gezeigt worden ist — zwei Produkte, und zwar als Hauptprodukt das N-Alkylbetain neben dem Äther (s. Tab. 2). Bei der Umsetzung mit Methyljodid in Methanol in Gegenwart von K-Methylat wird von *Katritzky* nur das N-Methylbetain (**2 d**) isoliert*.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Lösungsmiteleinfluß auf die Alkylierung des „Malonyl- α -aminopyridins“ zu untersuchen.

I. Alkylierung mit Benzylbromid in *DMF*

Die Benzylie rung in *DMF* wird, wie bereits für 4-Hydroxy-carbostyrole beschrieben⁹, bei 100° in Gegenwart von K_2CO_3 durchgeführt. Das unsubst. Malonyl- α -aminopyridin **1 a** gibt hierbei das N-Benzylbetain **2 a** in 20proz. Ausbeute und zusätzlich 40% d. Th. an 2-Benzyl-oxy-verbindung **3 a**. Daneben entstehen zwei Dibenzyl-derivate von **1 a**, und zwar **2 b** und **3 b** in zusammen 5proz. Ausbeute. Produkte, die von einer möglichen C,C-Dibenzylie rung⁹ herrühren, werden nicht gefunden. Insgesamt entstehen demnach unter diesen Bedingungen vier Verbindungen.

Die Struktur der beiden Nebenprodukte **2 b** und **3 b** als Ergebnis einer primären C-Benzylie rung von **1 a** ergibt sich aus der Tatsache, daß bei der Benzylie rung des „Benzylmalonyl- α -aminopyridins“ **1 b** unter den genannten Bedingungen **2 b** in 15% und **3 b** zu 70% d. Th. entsteht.

Die Alkylierung der Malonyl- α -aminopyridine **1 a** und **1 b** mit Benzylbromid in *DMF* zeigt, daß entsprechend den früher gewonnenen Ergebnissen an 4-Hydroxycarbostyri len⁹ die Ätherbildung im Vordergrund steht, daneben allerdings auch N-Alkylierung zu zwitterionischen Verbindungen in beträchtlichem Ausmaß eintritt.

II. Alkylierung mit Benzylbromid in wäßriger NaOH

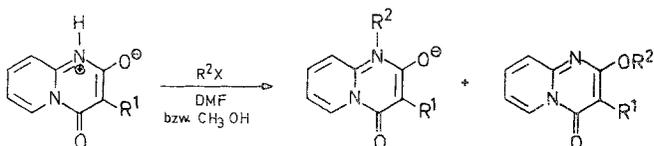
Auf Grund der bisherigen Erfahrungen⁹ gibt die Benzylie rung in wäßriger NaOH die höchsten C-Alkylierungsraten. Es seien daher zunächst die etwas einfacheren Verhältnisse bei der Alkylierung des „Benzylmalonyl- α -aminopyridins“ **1 b** besprochen.

1. Bei der Umsetzung von **1 b** in wäßriger NaOH mit Benzylbromid im Molverhältnis 1 : 1,5 erhält man ein komplexes Gemisch von Reaktionsprodukten. Aus der laugenlöslichen Fraktion isoliert man durch

* Nachtrag bei der Korrektur (12. Februar 1971): Inzwischen ist eine weitere Arbeit zur Alkylierung von Malonyl- α -aminopyridinen erschienen: *R. Urban, M. Grosjean und W. Arnold*, *Helv. Chim. Acta* **53**, 905 (1970).

⁹ *Th. Kappe und E. Ziegler*, *Mh. Chem.* **99**, 1943 und 1950 (1968).

Neutralisieren 20% nicht umgesetztes Ausgangsprodukt und durch Ansäuern auf pH 2 unter CO₂-Entwicklung das 2-Dibenzylacetamido-pyridin (7) in 22% d. Th.



1a : R¹ = H

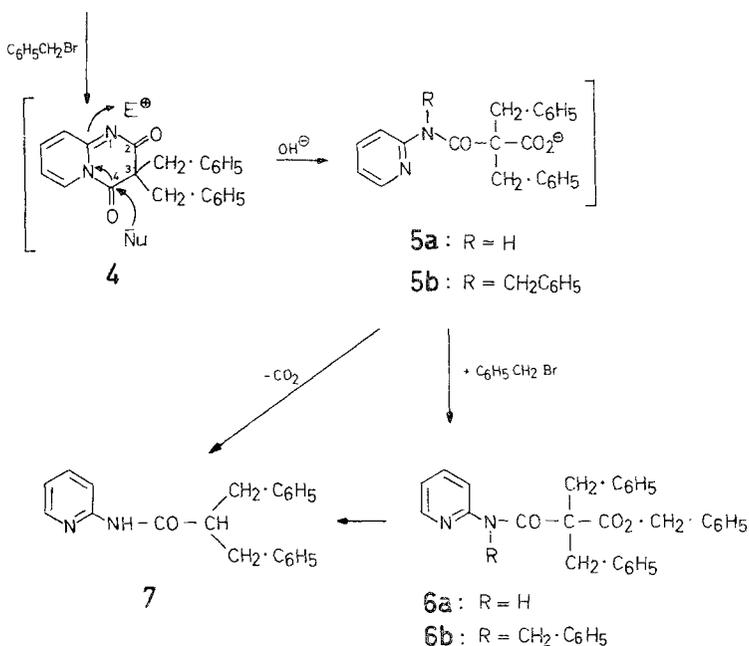
1b : R¹ = CH₂C₆H₅

2a R¹ = H; R² = CH₂C₆H₅ **3a**

2b R¹ = R² = CH₂C₆H₅ **3b**

2c R¹ = CH₂C₆H₅; R² = CH₃ **3c**

2d R¹ = H; R² = CH₃ **3d**



Die alkaliunlöslichen Verbindungen können durch säulenchromatographische Trennung rein erhalten werden, darunter die Hauptprodukte der Umsetzung in DMF **2 b** und **3 b** in 5proz. bzw. 19proz. Ausbeute. Ferner wird aus der Säule der Benzylester **6 a** isoliert. Dieser läßt sich durch alkalische Hydrolyse oder hydrogenolytisch (Pd-Katalysator) unter Abgabe von CO₂ in **7** umwandeln. Der Benzylester **6 b** wird ebenfalls bei der chromatographischen Trennung erhalten; ein **7** entsprechen-

des N-benzyliertes Produkt läßt sich jedoch nicht nachweisen. Die Bildung der Verbindungen **6 a**, **6 b** und **7** läßt sich nur durch das intermediäre Auftreten des C,C-dibenzylierten Malonyl- α -aminopyridins **4** erklären.

3,3-Disubstit. Malonyl- α -aminopyridine sind demnach nicht nur durch direkte Malonestersynthese nicht zugänglich, sondern auch in wäßr. Medium instabil. Darauf deutet auch die Bildung des 2-Dibromacetamino-pyridins¹⁰ bei der Bromierung von **1 a** in Wasser hin. Einen weiteren Hinweis in dieser Richtung gibt die Untersuchung der 3-Phenylazoderivate von **1 a** durch *Snyder* und *Robison*^{5, 11}. Auf Grund der o-Hydroxyphenylazo—o-Ketophenylhydrazon-Tautomerie ist auch hier die mit Wasser eintretende Ringöffnung und Decarboxylierung bzw. die mit Alkohol erfolgende Bildung eines Phenylhydrazons des Mesoxalsäureesteramids erklärbar.

In ähnlicher Weise dürfte die 3,3-Dibenzylverbindung **4** eine Ringöffnung erleiden. Das dabei entstehende Halbamid der disubstit. Malonsäure bzw. dessen Anion **5** wird mit überschüss. Benzylbromid zum Teil zum Benzylester **6 a** umgesetzt; der nicht veresterte Anteil spaltet beim Ansäuern CO₂ ab zu **7**.

Bemerkenswert scheint auch die N-Benzilylierung zu **6 b**, werden doch derartige Amide nur bei Anwesenheit starker Basen alkyliert. Aus diesem Grunde darf die nachträgliche Benzilylierung von **6 a** zu **6 b** ausgeschlossen werden, was durch Versuche bestätigt wird. So geben **6 a** bzw. **7** kein N-Benzylderivat, wenn sie in wäßr.-alkohol. NaOH mit Benzylbromid behandelt werden. Auch das bicyclische N-Benzylbetain **2 b** kommt als Zwischenprodukt nicht in Betracht: Selbst beim längeren Erhitzen von **2 b** mit Benzylbromid in 2*n*-NaOH läßt sich nur unverändertes **2 b** zurückgewinnen. Die plausibelste Erklärung für die Bildung von **6 b** ist daher folgende: Das C,C-disubstit. Zwischenprodukt **4** reagiert mit einem Hydroxylion am C-4-Atom unter Ringöffnung. Die hierdurch am N-1 auftretende negative Ladung kann nun durch ein Proton unter Bildung von **5 a**, oder aber (da die Konzentration der Protonen auf Grund des hohen pH-Wertes sehr klein ist) mit einem Elektrophil (Benzylkation) zu **5 b** kompensiert werden. Im letzteren Falle wird auch die freie Säuregruppe vollständig verestert, so daß kein Decarboxylierungsprodukt auftritt. Dieser Mechanismus erklärt ferner auch die Tatsache, daß von **5 b** kein Produkt einer Decarboxylierung gefunden wird, wohl aber von **5 a**: Die Verbindung **5 a** kann nämlich im Gegensatz zu **5 b** durch eine intramolekulare H-Brückenbindung stabilisiert werden und ist so einer Veresterung weniger leicht zugänglich als **5 b**.

2. Läßt man das unsubstit. Malonyl- α -aminopyridin **1 a** mit Benzylbromid in wäßriger NaOH reagieren, so gelangt man zu einem ähnlichen Alkylierungsergebnis (s. Tab. 1) wie im Falle der Benzilylierung von **1 b**. Sowohl bei Anwendung eines Molverhältnisses von 1 : 2 als auch bei einem größeren Überschuß an Benzylbromid erhält man etwa die gleichen Ausbeuterelationen an Alkylierungsprodukten, bez. auf umgesetztes **1 a**.

¹⁰ *E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe*, Mh. Chem. **94**, 944 (1963).

¹¹ *H. R. Snyder und M. M. Robison*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5945 (1952).

Die entstehende Menge an 3-Monobenzylderivat **1 b** liegt stets bei etwa 20% d. Th. Als neue Produkte entstehen außerdem der Äther **3 a** und das Betain **2 a** in 8- bzw. 5proz. Ausbeute, neben den schon bei der Benzylie- rung von **1 b** erhaltenen Verbindungen **3 b** und **2 b**. Desgleichen findet man wieder die durch C,C-Dialkylierung und Ringöffnung entstandenen Substanzen **6 a**, **6 b** und **7**.

Tabelle 1. Ergebnisse der Alkylierung von **1 a** und **1 b** mit Benzyl- bromid (Ausb., % d. Th., bez. auf umgesetzte Ausgangsverbin- dung)

Reaktions- produkt	in wäßr. NaOH		in DMF (+ K ₂ CO ₃)	
	aus 1 a	1 b	aus 1 a	1 b
1 b		21		
2 a	5		20	
2 b	6	5	^a	15
3 a	8		40	
3 b	8	19	^a	70
6 a	2	5		
6 b	4	10		
7	13	22		

^a **2 b** und **3 b** zusammen etwa 5%.

Berücksichtigt man in den Ausbeuteverhältnissen die nach der C-Erstsubstitution erfolgende Weiteralkylierung an C, O und N, so sieht man, daß die Erstsubstitution am C leichter erfolgt als der Eintritt eines weiteren Benzylrestes in die gleiche Stellung. Daß zunächst C-Alky- lierung stattfindet und dann erst die Bildung des Äthers **3 b** bzw. N-Benzylbetains **2 b**, wird durch Versuche bewiesen: weder **3 a** noch **2 a** unterliegen einer C-Benzylie- rung unter den gleichen Reaktionsbedin- gungen.

Der Befund, daß **1 a** 21% d. Th. Monobenzylderivat **1 b** liefert, steht im Gegensatz zu den Erfahrungen beim 4-Hydroxycarbostyryl, welches nur in Spuren ein Monobenzylderivat liefert, da die Zweitsubstitution wesentlich rascher verläuft. Die weitere C-Substitution des Benzyl- malonyl- α -aminopyridins **1 b** würde zur Aufhebung des resonanz- stabilisierten Betainsystems führen, wobei die Bildung des Übergangs- zustandes offensichtlich energetisch ungünstiger liegt als beim 4-Hydroxy- carbostyryl.

III. Alkylierungen mit CH₃J bzw. CH₂N₂ in Methanol

Zu einer Variation der Alkylierungsraten gelangt man durch Reak- tion mit CH₃J in Methanol als Lösungsmittel. Bei der Umsetzung mit **1 a** in methanol. K-Methylatlösung ist bereits von *Katritzky*⁶ das

N-Methylbetain **2 d** in 62proz. Ausbeute isoliert worden. Eine Nacharbeitung dieses Versuches zeigt, daß auch etwa 8% d. Th. O-Methyläther (**3 d**) entstanden sind, der durch Säulenchromatographie abgetrennt werden kann. Ähnliche Ergebnisse erhält man bei der Methylierung des Benzylmalonyl- α -aminopyridins **1 b** (s. Tab. 2) unter solchen Bedingungen.

Tabelle 2. Alkylierungsraten bei der Reaktion von **1 a** und **1 b** mit Methyljodid, Propargylbromid und Diazomethan in Methanol

Reaktion	N-Alkyl. ^a	O-Alkyl. ^a
1 a + CH ₃ J	62	8
1 b + CH ₃ J	62	10
1 a + CH \equiv C—CH ₂ Br ^b	32 ^c	5 ^c
1 a + CH ₂ N ₂ ^d	50	20

^a Ausb. in % d. Th., bez. auf umgesetztes Ausgangsprodukt.

^b Nach *Katritzky*⁶.

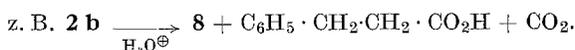
^c Die Ausbeutenangabe berücksichtigt nicht zurückgewonnenes Ausgangsprodukt.

^d In Methanol/Dioxan.

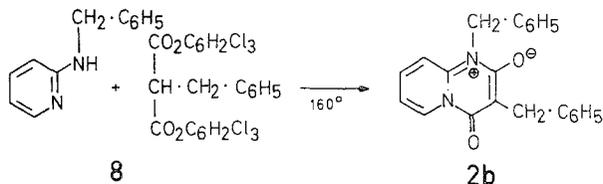
Die Alkylierung mit CH₃J in Methanol liefert also vorwiegend die N-Methylbetainverbindungen. Ein weitgehend analoges Bild zeigt auch die Methylierung mit Diazomethan in Dioxan/Methanol (s. Tab. 2): die Ausbeute an N-Methylbetain nimmt etwas ab, dafür steigt die Ätherausbeute auf 20% d. Th.

IV. Zur Strukturzuordnung der erhaltenen Alkylierungsprodukte

Die N-substit. mesomeren Betaine, welche im Gegensatz zu den übrigen Verbindungen alle gelb gefärbt sind, werden durch saure Hydrolyse zu den entsprechenden 2-Alkylamino-pyridinen gespalten. Im Falle der 3-Benzylderivate entsteht daneben noch Hydrozimtsäure. So liefern **2 a** und **2 b** 2-Benzylamino-pyridin **8** und aus **2 c** erhält man 2-Methylamino-pyridin (Schmp. des *Pikrates*: 188°). Die in den beiden letzteren Fällen erhaltene Hydrozimtsäure wird durch Mischschmp. und IR-Spektrum identifiziert.



Eine weitere Sicherstellung der Struktur ist die direkte Synthese von **2 b** aus 2-Benzylamino-pyridin **8** und Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester.



Für die Struktur der Äther **3 a** und **3 b** spricht deren Entstehung in guten Ausbeuten in *DMF* sowie die Lage der Methylenprotonensignale im NMR-Spektrum (s. Exper. Teil). Auch die Hydrogenolyse an Palladium zur jeweiligen Ausgangssubstanz steht im Einklang mit der Formulierung als Äther. Für den Methyläther **3 d** ist schon von *Katritzky*⁶ eine eindeutige Synthese aus dem 2-Chlorderivat von **1 a** mit Na-Methylat durchgeführt worden. Die Struktur der offenkettigen Verbindungen **6 a**, **6 b** und **7** wird durch IR- und NMR-Spektren gestützt.

Wir danken der J. R. Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil*

I. Alkylierungen mit Benzylbromid in *DMF*

1. 2-Benzyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium-2-olat (**3 a**)

Zur intensiv gerührten Mischung von 3,2 g (0,02 Mol) „Malonyl- α -aminopyridin“ (**1 a**)¹ und 3 g (0,022 Mol) K_2CO_3 in 50 ml *DMF* läßt man bei 100° 2,4 ml (0,02 Mol) Benzylbromid zutropfen, rührt 4 Stdn. und filtriert noch warm vom anorganischen Material. (Im Niederschlag befinden sich auch 0,6 g Ausgangsprodukt.) Das *DMF*-Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 20 ml Äther angerieben. Man filtriert gelbes **2 a** ab und dampft ein. Der Rückstand wird einige Male mit Cyclohexan ausgekocht; die dekantierten vereinigten Cyclohexan-Auszüge scheiden beim Erkalten **3 a** (verunreinigt mit **2 a** und **3 b**) aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan (Aktivkohle) bildet **3 a** farblose Prismen, Schmp. 80°, Ausb. 1,6 g (40% d. Th., bez. auf umgesetztes Malonyl- α -aminopyridin).

IR: 1680/cm (C=O), 1625, 1590/cm (C=C, Aromat).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 71,42, H 4,79, N 11,11.
Gef. C 71,82, H 4,44, N 10,88.

2. 1-Benzyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium-2-olat (**2 a**)

Das im voranstehenden Versuch durch Anreiben mit Äther erhaltene gelbe rohe **2 a** wird von **2 b** und **3 a** durch einmaliges Umkristallisieren aus

* Die Schmp. sind korrigiert, die IR-Spektren in KBr aufgenommen. Bei den NMR-Spektren sind δ -Werte in ppm angegeben.

Benzol mit Aktivkohle befreit. Gelbe Plättchen, Schmp. 209°, Ausb. 0,8 g (20% d. Th., bez. auf umgesetztes Ausgangsprodukt).

IR: 1705/cm (C=O), 1640, 1620/cm (C=C, Aromat).

NMR in *DMSO*: 5,0 s (H-3); 5,5 s (N—CH₂—); 7,2—7,8 m (7H, Aromat + Pyrid.); 8,2 und 9,2 m (2H Pyrid.).

C₁₅H₁₂N₂O₂. Gef. C 71,30, H 4,49, N 10,93.

3. 3-Benzyl-2-benzyloxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (**3 b**)

2 g (0,008 Mol) **1 b**, 1,4 g (0,01 Mol) K₂CO₃ und 1,2 ml (0,01 Mol) Benzylbromid werden in 50 ml *DMF* analog Vers. 1 umgesetzt. Man filtriert vom Salz ab, engt das *DMF*-Filtrat zur Trockne ein und reibt den Rückstand mit 20 ml Äthanol an. Der Niederschlag wird mit kaltem Äthanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farbl. Nadeln, Schmp. 115°, Ausb. 1,9 g (70% d. Th.).

IR: 1680/cm (C=O), Schulter bei 1635/cm, 1620/cm (C=C, Aromat).

NMR in CDCl₃: 4,1 s (C—CH₂—); 5,6 s (O—CH₂—); 7,3 m (13H, Aromat + Pyrid.); 9,2 dd (1H Pyrid.).

C₂₂H₁₈N₂O₂. Ber. C 77,17, H 5,30, N 8,18.

Gef. C 77,42, H 4,92, N 8,32.

4. 1,3-Dibenzyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium-2-olat (**2 b**)

Das im voranstehenden Versuch erhaltene gelbe Äthanolfiltrat wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Benzol mit Aktivkohle umkristallisiert. Gelbe Plättchen, Schmp. 144—145°, Ausb. 0,4 g (15% d. Th.).

IR: 1695/cm (C=O), 1630, 1590/cm (C=C, Aromat).

NMR in CDCl₃: 4,1 s (C—CH₂—); 5,5 s (N—CH₂—); 7,3 m (10 arom. H); 7,5—8,0 m (3H, Pyrid.); 9,4 dd (1H, Pyrid.).

C₂₂H₁₈N₂O₂. Gef. C 77,58, H 5,14, N 8,21.

5. Hydrogenolyse der Äther **3 a** und **3 b**

Je 0,5 g **3 a** bzw. **3 b** werden in 50 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart eines Pd/Aktivkohle-Katalysators 3 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt. Man erhitzt zum Sieden, filtriert vom Katalysator und läßt erkalten. Dabei fällt nahezu quantitativ das Hydrogenolyseprodukt **1 a** bzw. **1 b** aus.

II. Alkylierungen in wäßriger NaOH

1. Benzylierung von 3-Benzylmalonyl-2-aminopyridin (**1 b**)

Die intensiv gerührte Lösung von 10,3 g (0,04 Mol) **1 b** in 4 g NaOH + 150 ml H₂O wird auf 40° erwärmt und tropfenweise mit 4,8 ml (0,04 Mol) Benzylbromid versetzt. Nach 15 Stdn. gibt man nochmals 2 g NaOH in 50 ml H₂O sowie 2,4 ml (0,02 Mol) Benzylbromid zu und rührt weitere 8 Stdn. bei 40°. Das alkal. Gemisch wird 3mal mit je 70 ml CHCl₃ ausgeschüttelt.

a) NaOH-Phase: Nach Neutralisieren mit Essigsäure auf pH 7 gewinnt man durch Filtration 20% Ausgangsprodukt (**1 b**) zurück. Das Filtrat wird

mit konz. HCl auf pH 2 gebracht, wobei unter CO₂-Entwicklung **5** ausfällt. Nach Stehen über Nacht saugt man ab und kristallisiert aus Benzol um. Man erhält 2,2 g (22% d. Th.) *2-Dibenzylacetamido-pyridin* (**7**) in farbl. Nadeln, Schmp. 133°.

IR: 1660/cm (C=O, Amid), 1610, 1595/cm (C=C, Aromat).

NMR in CDCl₃: 2,9 m $J_{AB} = 6$ c/s, $J_{gem} = 14$ c/s (5H); 7,2 m (aromat. H); 7,5—8,5 m (4H Pyrid.); 9,0 s (NH).

C₂₁H₂₀N₂O₂. Ber. C 79,73, H 6,37, N 8,85.
Gef. C 80,27, H 5,91, N 8,34.

b) CHCl₃-Fraktion: Das Lösungsmittel wird zur Trockne eingengt; der Rückstand (7 g) ist ein Gemisch aus **3 b**, **2 b**, **6 a** und **6 b**.

Chromatographische Trennung: Säule 3,5 × 25 cm, Al₂O₃ „Merck“ Akt. II—III; zwei Laufmittelsysteme nacheinander:

1. Laufmittel CHCl₃/Benzol = 1 : 1. In 200 ml Eluat werden nach Einengen des Lösungsmittels 0,6 g (4,5% d. Th.) *2,2-Dibenzyl-3-oxo-3-(2-pyridylamino)-propionsäurebenzylester* (**6 a**) erhalten. Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 114°.

IR: 3270/cm (NH), 1720/cm (C=O, Ester), 1670/cm (C=O Amid).

NMR in CDCl₃: 3,5 m $J_{gem} = 14$ c/s (CH₂—C—CH₂); 5,1 s (O—CH₂); 6,9—7,8 m (15 aromat. H, 3H Pyrid.).

C₂₉H₂₆N₂O₃. Ber. C 77,31, H 5,82, N 6,22.
Gef. C 76,74, H 5,20, N 6,19.

Die nächsten 300 ml Eluat enthalten 2,1 g (19% d. Th.) **3 b**. Schmp. und Mischschmp. mit der unter I.3. erhaltenen Substanz 115°.

Durch weitere Eluierung mit 200 ml des gleichen Laufmittels gewinnt man nach Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol 1,3 g (7,5% d. Th.) *2,2-Dibenzyl-3N-(benzyl-N-2-pyridylamino)-3-oxo-propionsäurebenzylester* (**6 b**). Aus Benzol farbl. Prismen, Schmp. 139°.

IR: 1730/cm (C=O, Ester), 1640/cm (C=O, Amid), 1620/cm (C=C).

NMR in CDCl₃: 3,4 s (CH₂—C—CH₂); 5,00 s und 5,05 s (N—CH₂ und O—CH₂); 6,5 m (1H Pyrid.); 7,1—7,6 m (Pyrid. + Ar); 8,2 dd (1H Pyrid.).

C₃₆H₃₂N₂O₃. Ber. C 79,97, H 5,96, N 5,18.
Gef. C 79,72, H 5,64, N 5,36.

2. Laufmittel CHCl₃/Aceton = 8 : 2. In 150 ml Eluat sind 0,6 g (5% d. Th.) **2 b** enthalten. Mischschmp. mit der unter I.4. erhaltenen Substanz zeigt keine Depression.

2. Benzilylierung von Malonyl-2-aminopyridin (**1 a**)

5 g (0,03 Mol) **1 a** werden in 100 ml 1*n*-NaOH gelöst und zu der bei 40° gerührten Lösung 7,1 ml (0,06 Mol) Benzylbromid zugeetropt. Nach 6 Stdn. gibt man weitere 50 ml 1*n*-NaOH sowie 2,5 ml (0,02 Mol) Benzylbromid zu. Nach weiteren 10 Stdn. wird das alkal. Gemisch 3mal mit je 50 ml CHCl₃ extrahiert.

a) NaOH-Phase: Man neutralisiert mit Essigsäure und saugt das gelbe Gemisch von 2,3 g Ausgangsprodukt (**1 a**) sowie Benzy!malonyl- α -aminopyridin **1 b** ab. Da es durch Umkristallisation nicht aufgetrennt werden

konnte, wurde zur Bestimmung der Ausbeuten das Gemisch aus **1 a** und **1 b** in 6*n*-HCl 16 Stdn. gekocht. Dabei entstehen 2-Aminopyridin und Hydrozimtsäure; letztere fällt in feinen Nadeln aus; Schmp. 46°, IR-Spektrum identisch mit einem authent. Produkt. Ausb. 0,7 g, das entspricht 1,3 g (21% d. Th., bez. auf umgesetztes **1 a**) *Benzylmalonyl- α -aminopyridin* (**1 b**). Die Differenz ergibt 1 g (20%) zurückgewonnenes **1 a**.

Das nach dem Neutralisieren erhaltene wäßr. Filtrat säuert man mit konz. HCl an, wodurch 1 g (13% d. Th.) **7** erhalten wird.

b) *CHCl₃-Fraktion*: Nach Einengen des Lösungsmittels zur Trockne wird der Rückstand säulenchromatographisch getrennt.

Chromatographische Trennung (durchgeführt mit 4 g Substanzgemisch): Säule, Füllung und Laufmittel analog Versuch II 1 b.

1. Laufmittel: CHCl₃/Benzol = 1 : 1

ml Eluat	Ausbeute an
200	6 a 0,2 g (2% d. Th.)
+ 250	3 b 0,7 g (9% d. Th.)
+ 150	6 b 0,6 g (4% d. Th.)

2. Laufmittel: CHCl₃/Aceton = 8 : 2

ml Eluat	Ausbeute an
120	3 a 0,5 g (8% d. Th.)
+ 250	2 b 0,5 g (6% d. Th.)
+ 150	2 a 0,3 g (5% d. Th.)

Sämtliche Ausbeuten beziehen sich auf umgesetztes Ausgangsprodukt **1 a**.

3. Umsetzung von **2 a**, **2 b**, **3 a**, **6 a** und **7** mit Benzylbromid

Je 0,2 g dieser Verbindungen suspendiert man in 10 ml 2proz. wäßr. NaOH und fügt Methanol bis zur völligen Auflösung hinzu. Unter Rühren wird mit 1 ml Benzylbromid 2 Stdn. auf 60° erwärmt. In allen Fällen tritt, wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigt, keine Reaktion ein; die Ausgangsprodukte werden unverändert zurückgewonnen.

4. Darstellung von **7** durch alkal. Verseifung bzw. katalyt. Hydrierung von **6 a**

a) 0,3 g **6 a** werden in 5 ml 5proz. wäßr. NaOH 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit konz. HCl an, läßt über Nacht stehen und saugt ab.

b) Man löst 0,2 g **6 a** in 20 ml Methanol und hydriert 2 Stdn. in Gegenwart von Pd/Aktivkohle unter Normaldruck und bei Raumtemp. Nach Filtration wird die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert.

Die nach a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch (IR, Schmp. und Mischschmp., *R_f*-Werte) mit nach II 1 a gewonnenem **7**.

III. Alkylierungen mit CH_3J bzw. CH_2N_2 in methanol. Lösung1. Reaktion von **1 b** mit CH_3J

Zu einer Lösung von 1 g K und 5 g (0,02 Mol) **1 b** in 50 ml Methanol läßt man in der Kälte 1,25 ml (0,02 Mol) CH_3J zutropfen; nach 4stdg. Sieden wird nochmals dieselbe Menge CH_3J zugegeben. Man erwärmt weitere 3 Stdn. unter Rückfluß, entfernt das Lösungsmittel im Vak. und nimmt den Rückstand mit 50 ml 5proz. wäßr. NaOH auf. Die alkal. Lösung wird 3mal mit je 30 ml CHCl_3 ausgeschüttelt. Durch Ansäuern der NaOH-Fraktion gewinnt man 20% Ausgangsprodukt zurück.

Der Chloroformextrakt wird zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Benzol angerieben. Man erhält 2,7 g (62% d. Th.) 3-Benzyl-1-methyl-3-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium-2-olat (**2 c**). Aus Benzol/Cyclohexan gelbe Plättchen, Schmp. 164°.

IR: 1680/cm (C=O), 1640, 1620/cm (C=C), 1595/cm (Aromat).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 72,17, H 5,30, N 10,52.
Gef. C 72,55, H 5,59, N 10,49.

Das Benzolfiltrat enthält neben **2 c** noch den entsprechenden Äther **3 c**, der durch chromatographische Reinigung, wie unter 3. beschrieben, in einer Ausb. von 0,6 g (10% d. Th.) erhalten wird.

2. Reaktion von **1 a** mit CH_3J

Die Umsetzung wird, wie von *Katritzky*⁶ beschrieben, durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgt wie im voranstehenden Versuch. Es werden 62% d. Th. 1-Methyl-3-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium-2-olat (**2 d**) isoliert. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch chromatographische Reinigung (analog Vers. 3) 8% d. Th. 2-Methoxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (**3 d**)⁶.

3. Reaktion von **1 b** mit Diazomethan

Die Suspension von 2,5 g (0,01 Mol) **1 b** in 50 ml Dioxan und 5 ml Methanol wird portionsweise mit äther. CH_2N_2 -Lösung versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfindet, eingedampft, und der Rückstand (**2 c** und **3 c**) säulenchromatographisch getrennt. Chromatographische Trennung: (2,5 g Substanzgemisch) Säule 2 × 22 cm, Al_2O_3 „Merek“ Aktivitätsstufe II—III. Laufmittel Benzol. 200 ml Eluat enthalten 0,5 g (20% d. Th.) 3-Benzyl-2-methoxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (**3 c**). Aus Cyclohexan farbl. Nadeln, Schmp. 114°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. s. **2 c**. Gef. C 72,35, H 5,30, N 10,32.

Aus weiteren 200 ml Eluat erhält man nach Einengen des Lösungsmittels 1,3 g (50% d. Th.) **2 c**, identisch mit dem unter 1. erhaltenen Produkt.

IV. Abbaureaktionen von **2 a**—**2 c** und Synthese von **2 b** aus 2-Benzylamino-pyridin (**8**)1. Saure Hydrolyse von **2 a**, **2 b** und **2 c**

Je 0,3 g dieser Betaine werden in 10 ml 6*n*-HCl 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Falle der Reaktion von **2 b** und **2 c** scheidet sich aus dem Ansatz Hydrozimsäure ab. Sie wird abgesaugt und durch Schmp. und Mischschmp.

sowie durch das IR-Spektrum identifiziert. Das saure Filtrat wird mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherfraktion gibt nach dem Einengen:

Hydrolyse von	Hydrolyseprodukt
2 a und 2 b	2-Benzylaminopyridin, Schmp. 94°
2 c	2-Methylaminopyridin; <i>Pikrat</i> : Schmp. 188° (Lit. ⁶ 187 bis 190°).

2. *1,3-Dibenzyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium-2-olat (2 b)*

0,9 g 2-Benzylaminopyridin (**8**) und 2,8 g Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester werden zusammen 10 Min. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Äther angerieben und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 1,5 g (90% d. Th.). Gelbe Plättchen, Schmp. 145°, identisch mit **2 b**.