

On the other hand, the proportion of ^{15}N in the total-N and the protein-N increased steadily during the two weeks, otherwise the rates of alkaloid formation and protein biosynthesis in *Datura* were not parallel (Fig. 1).

As shown in Fig. 2, on the 7th day of ^{15}N -feeding, the amount of the protein-N in the leaves derived from ^{15}N -labelled ammonium sulfate gave an almost equal proportion with that derived from ordinary N-source which was supplied or accumulated before ^{15}N -feeding and translocated from other parts of the plant, and after two weeks the proportion of the ^{15}N -labelled protein-N reached far higher degree than that derived from ordinary N-source.

On the contrary, the amount of the ^{15}N -labelled alkaloids accumulated in the leaves was unexpectedly low in comparison to that derived from ordinary N-source, even at the end of the 2nd week of ^{15}N -feeding (Fig. 3).

Moreover, a marked difference was also observed in the quantity of hyoscyamine and scopolamine in the leaves formed from the ^{15}N -source during the two weeks' experimental cultivation: Eleven per cent of the total hyoscyamine was labelled with ^{15}N at the end of the 1st week and 36% was marked at the end of the 2nd week of ^{15}N -feeding, whereas the corresponding figures given for scopolamine were 3% and 20%, respectively.

The author wishes to thank Prof. S. Shibata for his kind help and advice. Thanks are due to Prof. Y. Noguchi, Agricultural Faculty, for supplying the soil used in this work and to Dr. S. Araki and Mr. M. Yamamoto, Engineering Faculty of this University, for their help in mass spectroanalysis. The expenses for this work were supported by the Grant in Aid for Scientific Research provided by the Ministry of Education.

Summary

The rate of alkaloid formation in *Datura tatula* L. was observed employing ^{15}N as a tracer element. The up-take of ^{15}N in the alkaloid in the leaves of the test plant was preceded by that in protein. A marked difference was also shown between the rate of formation of hyoscyamine and that of scopolamine during the two weeks' experimental cultivation.

(Received May 27, 1955)

65. **Torizo Takahashi und Fumio Yoneda**: Über die Synthese der heterozyklischen Verbindungen mit Stickstoff. XCVIII.¹⁾
Einwirkungen von α -Halogenketonen auf 3-Nitro-4-oxypyridin sowie 3-Amino-4-oxypyridin.

(Pharmaz. Institut d. Mediz. Fakultät d. Universität Kyoto*)

Über die Reaktionen von α -Halogenketonen mit 3-Nitro-4-oxypyridin und 3-Amino-4-oxypyridin gibt es bisher keine Angaben in der Literatur. Nachfolgend berichten wir die Ergebnisse, die wir in Versuchen hierüber errungen haben.

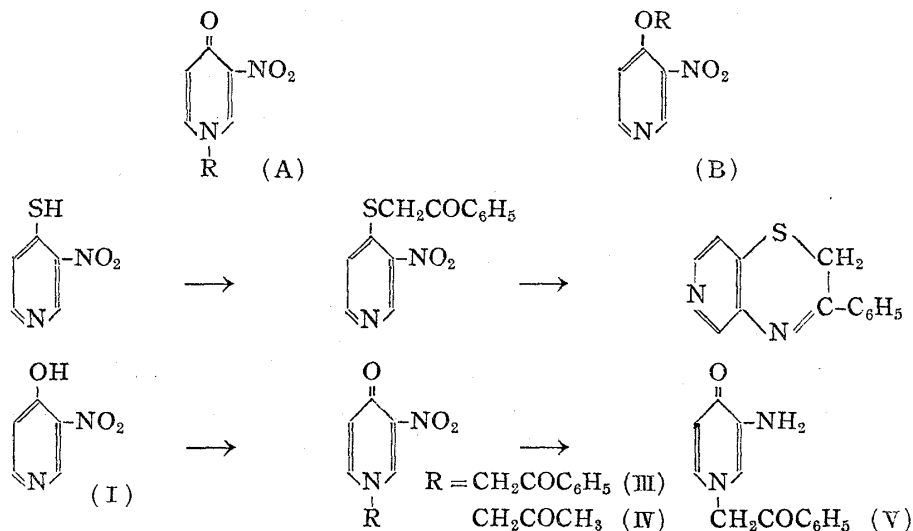
Das Ausgangsmaterial, 3-Nitro-4-oxypyridin (I) wurde nach dem Koenigs'schen Verfahren²⁾—Nitrierung von 4-Oxypyridinnitrat mit rauch. Salpetersäure und rauch. Schwefelsäure—hergestellt.

* Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (高橋酉蔵, 米田文郎).

1) XCVII Mitt.: J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 277 (1955).

2) E. Koenigs, K. Freter: Ber., **57**, 1189 (1924).

Das so erhaltene (I) liefert in der Soda-Lösung durch die Einwirkung von Phenacylbromid N-Phenacyl-3-nitro-4-pyridon (III), und durch die von Bromaceton N-Acetonyl-3-nitro-4-pyridon (IV). Hierbei ergibt sich die Frage, ob (III) und (IV) die Konstitution vom Pyridon-typus (A) oder die vom Äther-typus (B) besitzen.



Aus der Tatsache, dass (III) durch die Reduktion mit Zinnchlorür im mit getrockneten Chlorwasserstoff gesättigten Eisessig nicht Pyrido-*p*-oxazin, sondern N-Phenacyl-3-amino-4-pyridon liefert, folgt aber, dass (III) and (IV) die Konstitution des Pyridons besitzen. In Zusammenhang mit diesem Problem ist die Tatsache interessant, dass Takahashi und Maki³⁾ vor kurzem klargestellt haben, dass 3-Nitro-4-mercaptopyridin beim Erhitzen mit Phenacylbromid in methanolischer Kali-Lösung in 3-Nitro-4-phenacylmercaptopyridin übergeführt wird und das letztere bei der Reduktion mit Zinnchlorür im mit Chlorwasserstoff gesättigten Eisessig 5-Phenylpyrido-*p*-thiazin gibt.

Das 3-Nitro-4-mercaptopyridin reagiert nämlich im Mercaptopyridin-typus, das 3-Nitro-4-oxypyridin dagegen im Pyridon-typus, was man auch in ihren UV-Spektren (Fig. 1) deutlich sieht.

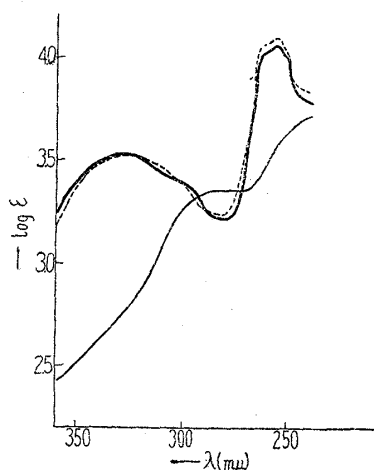


Fig. 1.

— N-Äthyl-3-nitro-4-pyridon (VI)
 - - - N-Acetonyl-3-nitro-4-pyridon (IV)
 — 3-Nitro-4-äthoxypyridin
 (in abs. Äthanol)

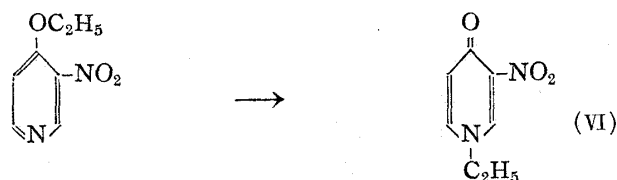
Fig. 1 stellt die UV-Spektren von N-Acetonyl-3-nitro-4-pyridon (IV), N-Äthyl-3-nitro-4-pyridon (VI) sowie 3-Nitro-4-äthoxypyridin dar. Danach zeigen N-Äthyl-3-nitro-4-pyridon (VI) und N-Acetonyl-3-nitro-4-pyridon (IV) fast übereinstimmenderweise die Absorptionsmaxima je bei 257 mμ und 258 mμ und zwar mit log ε 4.05 sowie log ε 4.09.

3) T. Takahashi, Y. Maki: Dieses Bulletin, 3, 92 (1955).

Das 3-Nitro-4-äthoxy-pyridin weist dagegen kein merkliches Maximum auf.

Das zum Vergleich der UV-Spektren benutzte N-Äthyl-3-nitro-4-pyridon (VI) wurde in zweierlei Weise dargestellt :

(1) Nach Koenigs'schem Verfahren⁴⁾ durch zweistündiges Erhitzen von 3-Nitro-4-äthoxy-pyridin bei 200°(Badtemp.), wobei sich ein Teil dieser Substanz zu (VI) umlagert.



(2) Durch Erhitzen von (I) mit Bromäthyl in methanolischer Kali-Lösung. Die hierbei in guter Ausbeute erhaltene Substanz (VI) zeigt bei der Mischprobe mit der nach dem Verfahren (1) erhaltenen Substanz keine Depression.

Das 3-Amino-4-oxypyridin gewinnt man nun durch die Reduktion vom 3-Nitro-4-oxypyridin^{5, 6)} und zwar leicht und in quantitativer Ausbeute nach Takahashi und Koshiro durch die katalytische Hydrierung mit Pd-Kohle in methanolischer Lösung.⁷⁾

Das so erhaltene 3-Amino-4-oxypyridin ergibt durch zweistündiges Erhitzen mit Phenacylbromid auf dem Wasserbad farblose Tafeln. Diese Substanz zeigt eine positive Beilstein-Reaktion sowie eine negative Diazo-Reaktion der primären Amine und weist ferner eine der CO-Gruppierung zuzuschreibende Bande bei 5.92 μ im IR-Spektrum (Fig. 2) auf.⁸⁾

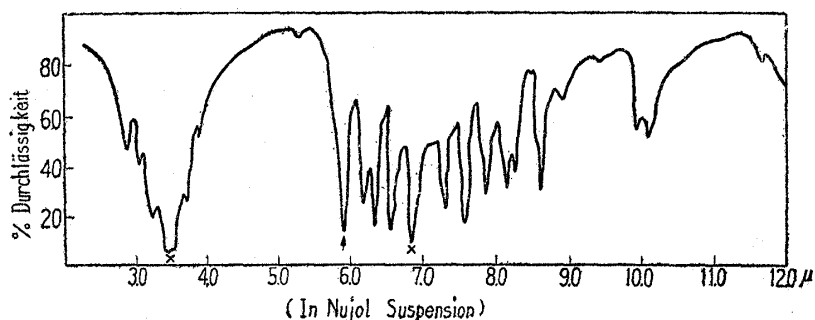
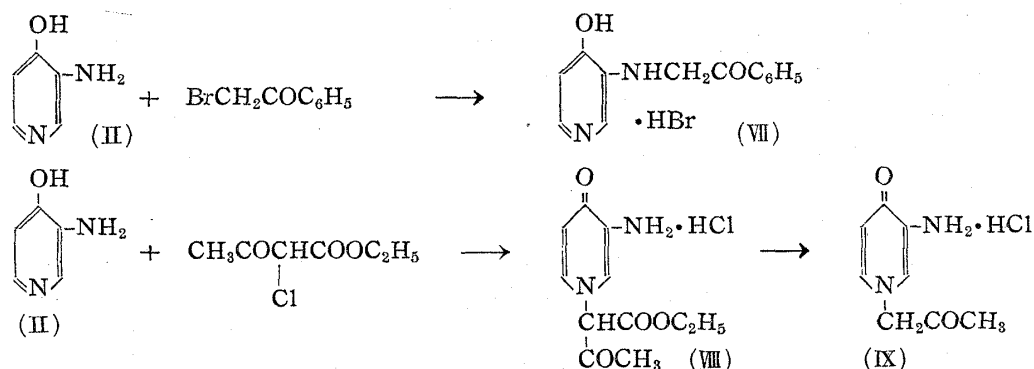


Fig. 2.

Danach kann man schliessen, dass diese Substanz 3-Phenacylamino-4-oxypyridin-bromhydrat (VII) ist.



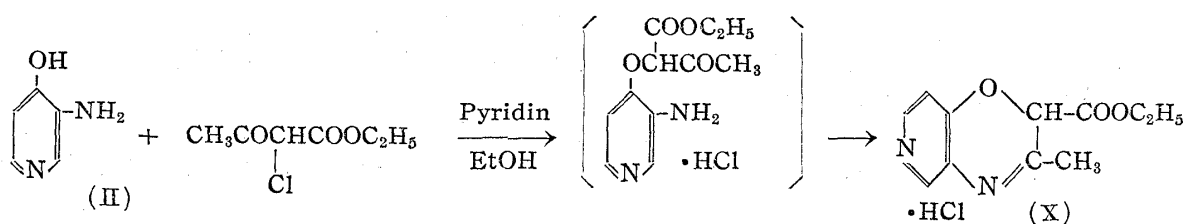
4) E. Koenigs, K. Freter : Ber., **57**, 1190(1924).

5) W. H. Crowe : J. Chem. Soc., **1925**, 2028.

6) V. A. Petrow, E. L. Rewald : *Ibid.*, **1945**, 313.

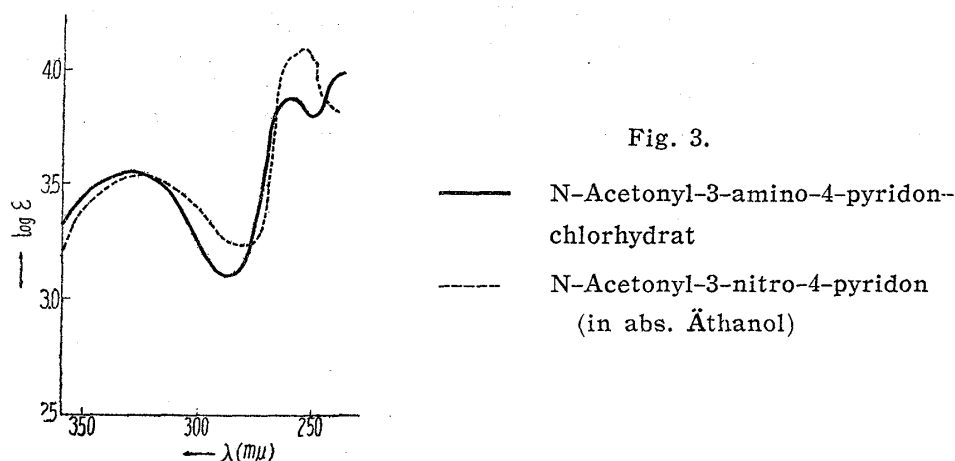
7) T. Takahashi, A. Koshiro : unveröffentlicht.

8) Herrn Dr. H. Kano von der Shionogi & Co., Ltd. danken wir auch an dieser Stelle für seine liebenswürdige Hilfe bei der Aufnahme des IR-Spektrums.



Die durch die Hydrolyse von (VII) erhaltene freie Base ist fast in allen Lösungsmitteln extra schwer löslich und lässt sich nicht umkristallisieren.

Das 3-Amino-4-oxypyridin liefert ferner durch einstündiges Erhitzen mit α -Chloracetessigester bei Wasserbadtemperatur N-Carboäthoxyacetonyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat (VIII). Diese Substanz ist sehr labil und zersetzt sich schon durch Stehenlassen in methanolischer Lösung bei Zimmertemperatur, was durch die Verfärbung der Lösung nach Braun bemerkbar ist. Die beim Abdestillieren des Methanols zurückbleibenden gelben Kristalle zeigen eine positive Diazo-Reaktion der primären Amine sowie eine positive Beilstein-Reaktion und weisen im UV ein ähnliches Absorptionsspektrum auf wie bei N-Acetonyl-3-nitro-4-pyridon (Fig. 3).



Diese Tatsachen führten zu der Folgerung, dass diese Substanz N-Acetonyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat (IX) sei.

Dagegen ergibt nun 3-Amino-4-oxypyridin beim Erhitzen mit α -Chloracetessigester in Äthanol-Pyridin unter Rückfluss und darauffolgendem Abdampfen gelbe Kristalle. Da diese Substanz eine positive Beilstein-Reaktion und eine negative Liebermann- sowie Diazo-Reaktion der primären Amine zeigt, kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass sie 5'-Methyl-6'-carbäthoxypyrido-3,4; 3',2'-*p*-oxazinchlorhydrat (X) sei.

Bei der Einwirkung von Phenacylbromid auf 3-Amino-4-oxypyridin bei denselben Bedingungen wie oben erhielten wir aber nicht das erwartete Pyrido-*p*-oxazin, sondern Pyridinbromphenacylat (XI).

3-Amino-4-oxypyridin (II) liefert ferner beim Erhitzen mit Desylchlorid bei Wasserbadtemperatur eine gute Ausbeute von 3-Desylamino-4-oxypyridinchlorhydrat. Diese Substanz ist in Lösungsmitteln sehr schwer löslich und liefert durch Hydrolyse die freie Base. Während die letztere auch in fast allen Lösungsmitteln schwer löslich ist, ist das Acetat derselben leicht löslich in Äthanol, Aceton sowie Pyridin und lässt sich umkristallisieren.

Experimental⁹⁾

N-Phenacyl-3-nitro-4-pyridon (III)—1.40 g (I) und 0.53 g Na_2CO_3 wurden durch Erwärmen in 10 ccm H_2O gelöst, worauf unter Erhitzen auf dem Wasserbade und stetigem Umrühren eine Lösung von 1.9 g Phenacylbromid in 10 ccm EtOH eingetropft wurde. Dabei schied sich sofort N-Phenacyl-3-nitro-4-pyridon aus. Die Reaktionsflüssigkeit wurde noch eine halbe Stunde erwärmt und stehengelassen. Die abgesaugten Kristalle lieferten nach Umlösen aus Aceton 2.4 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 247–248°. Sehr schwer löslich in MeOH, EtOH, AcOH und Äther, schwer löslich auch in Aceton. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber.: N, 10.85. Gef.: N, 11.00.

N-Acetonyl-3-nitro-4-pyridon (IV)—1.4 g (I) wurde zusammen mit 0.7 g K_2CO_3 und 1.3 g Bromaceton in wässrigem MeOH 3 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit heissem EtOH extrahiert. Die nach dem Einengen des EtOH-Extraktes ausgeschiedenen Kristalle ergaben durch Umlösen aus EtOH 1.0 g hellgelbe Blättchen vom Schmp. 171–172°. Leicht löslich im Wasser, MeOH und EtOH, unlöslich in Äther. $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber.: C, 48.98; H, 4.08. Gef.: C, 49.18; H, 4.27.

N-Phenacyl-3-amino-4-pyridon (V)—8.0 g SnCl_2 wurden in 40 ccm mit trockenem HCl gesättigtem AcOH gelöst und nach und nach unter Umrühren mit 2.6 g N-Phenacyl-3-nitro-4-pyridon versetzt. Nach weiterem ca. 1.5 stündigem Umrühren wurde der AcOH im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und mit AcOEt extrahiert. Der AcOEt-auszug wurde mit Glaubersalz getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ergab durch Umlösen aus EtOH 0.4 g hellgelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 199°. Leicht löslich in MeOH und EtOH, schwer löslich in AcOEt, unlöslich in Benzol und Petroläther. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 68.42; H, 5.27; N, 12.28. Gef.: C, 68.49; H, 5.48; N, 11.95.

N-Äthyl-3-nitro-4-pyridon (VI)—1) 5.0 g 3-Nitro-4-äthoxypyridin wurden unter Ausschluss der Feuchtigkeit 2 Stunden lang im Ölbad bei 200° erhitzt, wobei sich der Kolbeninhalt nach Braun verfärbte. Nach Erkalten wurde das unverändert gebliebene 3-Nitro-4-äthoxypyridin mit Äther heiss extrahiert. Der dabei nicht in Äther eingegangene Teil stellt nach dem Umlösen aus EtOH 0.2 g hellgelbe rhombische Kristalle vom Schmp. 165–167° dar. Spielend löslich in H_2O , leicht löslich in MeOH und in EtOH, unlöslich in Äther. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: N, 16.65. Gef.: N, 16.61.

2) 0.7 g 3-Nitro-4-oxypyridin wurde zusammen mit 0.3 g KOH und 0.6 g EtBr in einer Mischung von 5 ccm EtOH und 2 ccm H_2O unter Rückfluss auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsflüssigkeit durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit heissem abs. EtOH extrahiert und der EtOH-auszug eingedampft. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert, wobei sich 0.6 g rhombische Kristalle vom Schmp. 165° erhalten liessen. Eine Mischprobe dieser mit der durch die Umlagerung der 3-Nitro-4-äthoxypyridins gewonnenen Substanz zeigte keine Depression.

3-Amino-4-oxypyridin (II)—2.0 g (I) wurde in 30 ccm MeOH suspendiert, mit 0.5 g. 5%iger Pd-Kohle versetzt und katalytisch reduziert, wobei etwa 1050 ccm H_2 (theoretischer Wert 1056 ccm bei 30°) aufgenommen wurde. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Dabei blieb (II) als öliger Rückstand zurück, der ohne weitere Reinigung zur folgenden Reaktion gebracht wurde. Ausbeute: 1.6 g. An der Luft nimmt diese Substanz sofort einen roten Ton an.

3-Phenacylamino-4-pyridonbromhydrat (VII)—1.0 g (II) wurde zusammen mit 1.9 g Phenacylbromid 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei das Reaktionsgemisch erstarrte. Durch Umlösen aus MeOH erhielt man 1.2 g weisse Plättchen vom Zers. Pkt. 227–228°. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$ —Ber.: C, 50.65; H, 4.20; N, 9.06. Gef.: C, 50.93; H, 4.63; N, 9.07. Diese Substanz ist in H_2O unlöslich, liefert aber durch hydrolytische Einwirkung des letzteren die freie Base, die sich wegen ihrer Schwerlöslichkeit in fast allen Lösungsmitteln nicht kristallisieren lässt.

N-Carbäthoxyacetonyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat (VIII)—1.5 g (II) wurden zusammen mit 2.3 g α -Chloracetessigester 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei das Reaktionsgemisch zur festen Masse erstarrte. Weil das Reaktionsprodukt sehr instabil ist und sich schon beim Umlösen aus MeOH langsam zersetzt, wurde ein Teil von diesem zum Pikrat übergeführt, indem man zu der wässrigen Lösung von rohem (VIII) eine wässrige Lösung von pikrinsaurem-Na hinzufügte. Das Pikrat liefert durch Umlösen aus MeOH gelbe Kristalle vom Zers. Pkt. 213–214°. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_{11}\text{N}_5$ —Ber.: N, 14.91. Gef.: N, 15.12.

N-Acetonyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat (IX)—1.0 g rohes Chlorhydrat (VIII) wurde in MeOH gelöst und 3 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum blieb ein öliger Rückstand, der nach einiger Zeit zu gelben Kristallen erstarrte. Durch Umlösen aus MeOH erhielt man 0.3 g gelbe Nadeln vom

9) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die Durchführung der Mikroanalyse sind wir Frl. H. Iwata in unserem Institut zu Dank verpflichtet.

Zers. Pkt. 206°. $C_8H_{11}O_2N_2Cl$ —Ber.: C, 47.41; H, 5.43; N, 13.82. Gef.: C, 47.68; H, 5.18; N, 14.10.

5'-Methyl-6'-carbäthoxyipyrido-3,4;2',3'-p-oxazinchlorhydrat (X)—In einer Mischung von 20 ccm EtOH und 5 ccm Pyridin wurden 1.5 g (II) und 2.3 g α -Chloracetessigester gelöst und über Nacht stehen gelassen, wobei die Farbe der Reaktionsflüssigkeit nach Rotbraun umschlägt. Nach weiterem 3-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der gelbe kristalline Rückstand bildet aus MeOH umgelöst gelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 223–224°. Ausbeute: 0.5 g. Diese Substanz ist beständig in trockenem Zustande, zersetzt sich aber sehr leicht in Gegenwart des Lösungsmittels und erfordert so eine schnelle Behandlung beim Umkristallisieren. $C_{11}H_{13}O_3N_2Cl$ —Ber.: C, 51.46; H, 5.07; N, 11.92. Gef.: C, 51.28; H, 5.19; N, 11.67. Pikrat: Gelbe Kristalle vom Zers. Pkt. 201–202° aus Aceton, unlöslich in MeOH, EtOH und AcOEt. $C_{17}H_{15}O_{10}N_5$ —Ber.: N, 15.59. Gef.: N, 16.21.

Pyridinbromphenacylat (XI)—1.6 g (II) wurde in einer Mischung von 20 ccm EtOH und 5 ccm Pyridin gelöst, mit 2.4 g Phenacylbromid versetzt und über Nacht stehengelassen. Dabei färbte sich die Reaktionsmischung rotbraun. Nach weiterem 3-stündigem Erhitzen unter Rückfluss auf dem Wasserbade wurde die tief rotbraune Reaktionslösung im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit H_2O digeriert und die wässrige Lösung vom unlöslichen Teil abfiltriert. (Der letztere scheint hauptsächlich aus dem Ausgangsmaterial zu bestehen.) Das Filtrat wurde in einer Porzellanschale bei Wasserbadtemperatur eingedampft. Der hier erhaltene ölige Rückstand erstarrte nach Stehenlassen über Nacht zur kristallinen Masse, die durch Umlösen aus EtOH 1 g farblose rhombische Kristalle vom Schmp. 198–199° (unter Zers.) lieferte. $C_{13}H_{12}ONBr$ —Ber.: C, 56.12; H, 4.32; N, 5.04. Gef.: C, 56.24; H, 4.40; N, 4.87.

3-Desylacetyl-amino-4-pyridon (XII)—1.6 g (II) wurden mit 3.3 g Desylchlorid 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei der ölige Kolbeninhalt zu einer festen Masse erstarrte. Diese scheint das rohe 3-Desylamino-4-pyridonchlorhydrat zu sein. Sie ist in den meisten organischen Lösungsmitteln fast unlöslich und wird schon durch Kochen mit H_2O zur freien Base zersetzt. Da diese letztere auch in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich ist, wurde das Acetat derselben dargestellt und analysiert. Die freie Base wurde nämlich durch Erwärmen auf dem Wasserbade in AcOH gelöst und durch Versetzen mit NH_3 -Wasser alkalisch gemacht. Der dabei ausgeschiedene Niederschlag lieferte durch Umlösen aus MeOH-Äther weisse sandartige Kristalle vom Zers. Pkt. 254°. Ausbeute: 4 g. Löslich in MeOH, Aceton, EtOH und Pyridin, unlöslich in AcOEt, Äther und Benzol. $C_{21}H_{18}O_3N_2$ —Ber.: C, 72.83; H, 5.21; N, 8.09. Gef.: C, 72.51; H, 5.48; N, 8.09.

Zusammenfassung

(1) 3-Nitro-4-oxypyridin liefert bei der Einwirkung von Phenacylbromid sowie Bromaceton in alkalischer Lösung je N-Phenacyl-3-nitro-4-pyridon und N-Acetonyl-3-nitro-4-pyridon. Es reagiert nämlich im Pyridon-typus.

(2) 3-Amino-4-oxypyridin liefert bei der Einwirkung von Phenacylbromid 3-Phenacylamino-4-oxypyridinbromhydrat und bei der Einwirkung von α -Chloracetessigester über N-Carbäthoxyacetonyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat N-Acetonyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat.

(3) 3-Amino-4-oxypyridin liefert dagegen bei der Einwirkung von α -Chloracetessigester und zwar in Äthanol-Pyridin 5'-Methyl-6'-carbäthoxyipyrido-3,4;3',2'-p-oxazinchlorhydrat.

(Eingegangen am 3. Juni 1955)