

75. Georg Koller: Über eine Synthese von Derivaten des 1.8-Naphthyridins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 23. Dezember 1926.)

Von den Verbindungen, welche 2 Pyridin-Ringe in direkter Verknüpfung enthalten, sind die Gebilde mit kondensierten Pyridin-Kernen, die sogenannten Naphthyridine, wenig bekannt. Rosenheim und Tafel¹⁾ erhielten durch Erhitzen von Pyridyl-glycerin-carbonsäure-lacton mit wäßrigem Ammoniak eine Säure von der Bruttoformel $C_9H_6O_3N_2$, der mit einigem Vorbehalt die Konstitution einer 5-Oxy-1.6-naphthyridin-7-carbonsäure zugeschrieben wurde. Etwas später gewann Reissert²⁾ durch Destillieren von Di-[γ -amino-propyl]-essigsäure ein Oktahydro-1.8-naphthyridin. Derivate des 1.7- oder 1.6-Naphthyridins wurden von Fels³⁾ durch Erhitzen von Chinolinynglycinester mit Natriummethylat dargestellt. Eine ähnliche Synthese war bereits von Gabriel und Colman⁴⁾, vom Cinchomeronylglycinester ausgehend, durchgeführt worden. Letztere Autoren erhielten Abkömmlinge eines 2.7-Naphthyridins. Palazzo und Tamburini⁵⁾ endlich gewannen durch Erhitzen von *N*-Benzoylacetyl- α -amino-pyridin mit Schwefelsäure ein Phenyl-oxy-1.8-naphthyridin. Die Stammsubstanzen aller dieser Verbindungen blieben unbekannt.

Es schien mir nun für die Naturstoff-Chemie und auch für den Ausbau der Systematik der heterocyclischen Verbindungen wünschenswert, besonders das 1.8-Naphthyridin, welches infolge der benachbarten Stickstoffatome von Interesse ist, zum Gegenstand synthetischer Versuche zu machen. Als Ausgangsmaterial wählte ich den α -Amino-nicotinsäure-methylester. Letztere Verbindung wurde mit Malonester und Natriumalkoholat kondensiert. Es wurde so glatt unter Alkohol-Abspaltung der 2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin-3-carbonsäure-methylester erhalten, während nach dem Reaktionsschema der entsprechende Äthylester zu erwarten war. Der quantitative Verlauf der hierbei auftretenden Umesterung des ursprünglich gebildeten Äthylesters durch den bei der Kondensation freiwerdenden Methylalkohol ist nicht befremdend. Ein ähnlicher Vorgang wurde bereits von Gabriel (l. c.) bei der Darstellung des ähnlich gebauten 1.4.3-Dioxy-copypyrin-carbonsäure-esters aus Cinchomeronylglycinester und Natriummethylat beobachtet. Der so erhaltene 2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin-3-carbonsäure-methylester, dessen Konstitution nach der eindeutigen Bildungsweise dem Formelbild I entsprechen mußte, wurde durch Erhitzen mit wäßriger Lauge in das 2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin (II) übergeführt. Es konnte hierbei die Abspaltung von Kohlensäure und Methylalkohol bewiesen werden. Die Funktion der Sauerstoffatome in dem so erhaltenen Dioxy-naphthyridin war leicht festzustellen. Durch Erhitzen mit Phosphorsäurechloriden unter gelinden Bedingungen wurden beide Hydroxylgruppen glatt gegen Chlor-Atome ausgetauscht und so ein 2.4-Dichlor-1.8-naphthyridin erhalten (III). Die Stellung der beiden Chlor-Atome zueinander geht aus der eindeutigen Bildungsweise hervor. Die Reduktion dieser chlor-haltigen Ver-

1) B. 26, 1503 [1893].

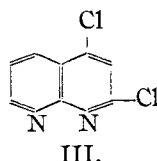
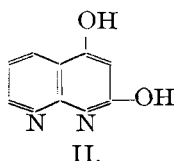
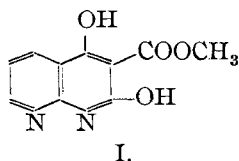
2) B. 26, 2137 [1893].

3) B. 37, 2129 [1904].

4) B. 35, 1358 [1902].

5) Atti. R. Accad. Lincei [5] 20, I 37 [1911].

bindung ist bereits im Gange, und ich hoffe, demnächst über das 1.8-Naphthyridin selbst und seine Umsetzungen berichten zu können.



Nach Abschluß meiner vorliegenden Untersuchung erhielt ich Kenntniss von den Versuchen Oskar Seides⁶⁾ über die Synthese eines 2,7-Dichlor-4-methyl-1.8-naphthyridins, ausgehend vom α, α' -Diamino-pyridin.

Beschreibung der Versuche.

α -Amino-nicotinsäure-methylester.

Dieser Stoff wurde bereits von Kirpal⁷⁾ durch Verestern der nach Philips⁸⁾ leicht erhältlichen α -Amino-nicotinsäure mit Salzsäure und Alkohol erhalten. Das Verfahren obigen Autors wurde in einigen Punkten modifiziert.

7 g α -Amino-nicotinsäure wurden in 70 ccm absol. Methylalkohol suspendiert und am kochenden Wasserbade trocknes Salzsäure-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Das erkaltete Reaktionsgemisch, welches einige wenige weiße Nadeln enthielt, wurde in 500 ccm Kaliumbicarbonat-Lösung ausgegossen, welche noch reichlich ungelöstes Salz als Bodenkörper enthielt. Saure Reaktion und Erwärmen wurden vermieden. Die leicht getrübbte Flüssigkeit wurde wiederholt ausgeäthert. Die mit entwässertem Glaubersalz getrockneten Äther-Auszüge hinterließen beim Abdestillieren 4 g eines gelblichen Öles, welches beim Erkalten eisblumen-artig erstarrte. Der Körper wurde aus tiefsiedendem Petroläther umgelöst und im Vakuum sublimiert. Der Ester stellte lange, weiße Nadeln vor, die entsprechend den Angaben von Kirpal bei 84—85° schmolzen und den entsprechenden Methoxyl-Gehalt zeigten.

0.0606 g Sbst. (nach Zeisel): 0.0923 g AgJ.

$C_7H_8O_2N_2$. Ber. OCH₃ 20.39. Gef. OCH₃ 20.11.

2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin-3-carbonsäure-methylester.

Für die Kondensation des α -Amino-nicotinsäure-esters mit Malonester wurden folgende Versuchs-Bedingungen als die zweckmäßigsten erkannt: 0.226 g Natrium (1 Atom) wurden in einer Bombe in 5 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und in die erkaltete Lösung 1.5 g reinen Malonesters (1 Mol.) und 1.5 g des α -Amino-nicotinsäure-methylesters in feingepulvertem Zustande eingetragen. Das Rohr wurde nun 7½ Stdn. auf 145—150° erhitzt. Nach dieser Zeit war der Rohrinhalt zu einer weißgelben Masse erstarrt, die das Natriumsalz des 2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin-3-carbonsäure-methylesters vorstellt. Das Salz wird auf eine Nutsche gebracht und wiederholt mit Benzol gewaschen. Der im Vakuum vom Benzol befreite Körper, welcher in einer Menge von 2.5 g vorlag, wurde in möglichst wenig Wasser gelöst, und mit verd. Salzsäure der Ester vorsichtig ausgefällt. Es scheiden sich voluminöse weiße Massen ab, welche die Flüssigkeit in einen Brei verwandeln. Man saugt nach einigem Stehen ab und wäscht mit Wasser nach. Die über

⁶⁾ B. 59, 2465 [1926]; vergl. dort auch die Hinweise auf einige weitere Arbeiten aus dem Naphthyridin-Gebiet.

⁷⁾ Monatsh. Chem. 21, 962 [1900]. ⁸⁾ A. 288, 257.

Schwefelsäure getrocknete Substanz wurde durch Umlösen aus Alkohol rein erhalten. Es ist nur durch langes Kochen unter Rückfluß möglich, eine Sättigung des Lösungsmittels zu erreichen. Beim Erkalten schießt der Körper in farblosen, zarten Nadeln an, die in einer Ausbeute von 1.26 g vorlagen. Der Körper sintert, im evakuierten Röhrchen rasch erhitzt, bei 236° und geht unter schwacher Gasentwicklung in eine braun gefärbte Masse über, die sich bei höherem Erhitzen bräunt und verkohlt. Bei rascherem Erhitzen ist die oben beobachtete Gasentwicklung deutlicher. Der Körper zeigt stark saure Eigenschaften. Er löst sich bereits leicht in verd. Soda-Lösung. Die Basizität der beiden Stickstoffatome scheint durch ihre benachbarte Stellung einerseits und durch die negativierende Wirkung der Hydroxylgruppen andererseits sehr abgeschwächt zu sein. Denn es gelang nicht, ein beim Trocknen beständiges Chlorhydrat des Esters zu erhalten. Der Ester löst sich schwer in Alkohol, leichter in Chloroform. In alkohol. Lösung gibt er, mit 1 Tropfen Ferrichlorid versetzt, eine deutliche Braunfärbung. Die Analysen stimmten wider mein Erwarten nicht auf einen Äthyl-, sondern auf einen Methylester der 2.4-Dioxy-naphthyridin-3-carbonsäure.

0.0780 g Subst.: 0.1551 g CO₂, 0.0279 g H₂O. — 0.0940 g Subst.: 0.1869 g CO₂, 0.0335 g H₂O. — 0.0893 g Subst. (nach Dumas): 9.8 ccm N (20°, 750 mm). — 0.0356 g Subst. (nach Zeisel): 0.0371 g AgJ.

C₁₀H₈O₄N₂. Ber. C 54.52, H 3.66, N 12.73, OCH₃ 14.09.
Gef. „ 54.21, 54.22, „ 4.00, 3.97, „ 12.62, „ 13.76.

2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin.

Beim längeren Erhitzen des 2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin-carbonsäure-esters mit verd. Kalilauge tritt Verseifung der Carbmethoxygruppe ein, und gleichzeitig wird die labil gebundene Carboxylgruppe als Kohlendioxyd abgespalten.

0.2 g des Esters wurden mit 0.3 g Kalilauge und 2 ccm Wasser 1³/₄ Stdn. im kochenden Wasserbade erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert. Unter Kohlensäure-Entwicklung schieden sich voluminöse Massen aus, die scheinbar amorph waren. Nach längerem Stehen wurden sie abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Der rohe Körper lag in einer Menge von 0.14 g vor. Die spröde, bräunliche Masse wurde gepulvert und aus Alkohol umgelöst. Der Körper geht schwer in Lösung und scheidet sich äußerst träge als sandiges Pulver aus, welches unter dem Mikroskop 6-seitige, derbe Kryställchen zeigt. Die alkohol. Lösung gibt mit Ferrichlorid eine deutliche Gelbfärbung. Das Dioxy-naphthyridin zeigt stark saure Reaktion. Carbonate bringen den Stoff klar in Lösung, in verd. Salzsäure löst sich der Körper langsam. Die Versuche, aus der stark salzsauren Lösung des Körpers ein schwerlösliches Goldsalz abzuscheiden, mißlangen.

0.0822 g Subst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 0.1771 g CO₂, 0.0258 g H₂O. — 0.0534 g Subst. (nach Dumas): 8 ccm N (18°, 746 mm).

C₈H₆O₂N₂. Ber. C 59.11, H 3.73, N 17.28. Gef. C 58.75, H 3.50, N 17.25.

Um den bei der Verseifung des Esters auftretenden Methylalkohol nachzuweisen, wurde das nach dem Absaugen des Dioxy-naphthyridins verbleibende Filtrat mit Dampf

destilliert und die zuerst übergehenden Anteile nochmals für sich fraktioniert. Die ersten 2–3 ccm wurden nach A. Vorisek⁹⁾ auf Methylalkohol geprüft und deutlich eine positive Reaktion erhalten.

2.4-Dichlor-1.8-naphthyridin.

0.1 g 2.4-Dioxy-1.8-naphthyridin wurden mit 5 ccm Phosphoroxychlorid und 0.3 g Phosphorpentachlorid (2 Mol.) 6 Stdn. im kochenden Wasserbade erhitzt. Unter Chlorwasserstoff-Entwicklung tritt Lösung ein. Der leicht gelblich gefärbte Kolbeninhalt, der nur geringe Mengen fester Teilchen enthielt, wurde unter Kühlung in 80 ccm Wasser ausgegossen. Die klare, erkaltete Lösung wurde mit fester Pottasche alkalisch gemacht und die sich abscheidenden flockigen, farblosen Massen mit Äther aufgenommen. Der mit Soda getrocknete Äther hinterließ beim Abdestillieren 0.11 g eines in Nadeln anschließenden farblosen Körpers, dessen Schmelzpunkt bei 123–126° lag. Nach dem Umlösen aus tiefsiedendem Petroläther und nachfolgender Sublimation im Vakuum stieg der Schmelzpunkt auf 125–126°. Der Körper zeigt das vorzügliche Krystallisationsvermögen der Chlor-pyridine.

0.0779 g Sbst.: 0.1386 g CO₂, 0.0120 g H₂O. — 0.0393 g Sbst. (nach Carius): 0.0562 g AgCl. — 0.0555 g Sbst. (nach Dumas): 6.9 ccm N (18°, 752 mm). — 0.0104 g Sbst. (nach Rast) in 0.1008 g Campher: 210° Depression.

C₈H₄N₂Cl₂. Ber. C 48.24, H 2.02, Cl 35.64, N 14.08, M.-G. 198.97.

Gef. „ 48.51, „ 1.72, „ 35.36, „ 14.13, „ 196.5.

Goldsalz: 0.02 g 2.4-Dichlor-1.8-naphthyridin wurden in 2 ccm verd. Salzsäure (1 Tl. konz. Säure + 1 Tl. Wasser) gelöst, 1 ccm konz. Salzsäure hinzugefügt und die so gewonnene Lösung des Chlorhydrats in 2 ccm einer Goldchlorid-Lösung, welche 0.2 g Gold entsprach, unter Rühren eingegossen. Es schied sich sofort ein weißgelber Niederschlag ab, der sich zu Boden setzte. Nach 3 Stdn. wurde abgesaugt und mit 3 ccm verd. Salzsäure obiger Konzentration nachgewaschen. Um eventuelle Spuren von Goldchlorid zu entfernen, wurde das Goldsalz (0.07 g) aus 16 ccm verd. Salzsäure umgelöst. Die heiße Lösung schied beim Erkalten mikroskopische gelbe Kryställchen aus, die dem rhombischen System anzugehören schienen. Der Körper sinterte im evakuierten Röhrchen bei 200° unt. Zers. und schmolz bei 210–212° zu einer braunen Flüssigkeit. Das Goldsalz zeigte beim Veraschen einen anomalen Gold-Gehalt, doch ließ sich in keinem Falle ein Goldsalz mit höherem Au-Gehalt erhalten.

0.0415 g Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 0.0112 g Au. — 0.0264 g Sbst.: 0.0070 g Au. — 0.0344 g Sbst.: 0.0091 g Au.

(C₈H₄N₂Cl₂)₂, HAuCl₄. Ber. Au 26.72. Gef. Au 26.98, 26.51, 26.45.

⁹⁾ Journ. Soc. chem. Ind. 28, 823–825.