

150. Eiji Ochiai und Komei Miyaki: Synthese von 1.8-Naphthyridin-Homologen und ihre Hydrierung.

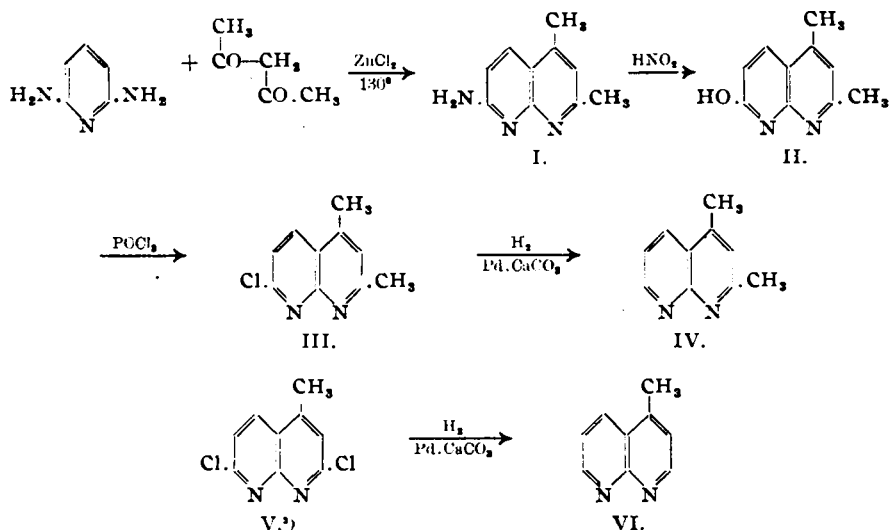
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 9. Mai 1941.)

In früheren Mitteilungen¹⁾ haben wir 1.4-Dioxy-2.5-naphthyridin und seine Derivate synthetisch dargestellt und die Identität des Erstgenannten mit dem Dioxychinopyrin²⁾ bestätigt. Hierbei haben wir bemerkt, daß 1.4-Dioxy-2.5-naphthyridin-carbonsäure-(3)-methylester und sein 1-Chlor-Derivat bei der katalytischen Reduktion nur an ihrer nicht substituierten Pyridinhälfte hydrierbar sind.

Bei der Fortsetzung der Versuche haben wir nun 2.4-Dimethyl- bzw. 4-Methyl-1.8-naphthyridin synthetisch dargestellt und eine analoge Erscheinung bei ihrer Hydrierung beobachtet.

Die beiden 1.8-Naphthyridin-Homologen wurden über die unten angegebenen Reaktionsstufen dargestellt.



Inzwischen wurden I, II und III von A. Mangini⁴⁾ nach analogen Reaktionen dargestellt.

I bildet Prismen vom Schmp. 220° und gibt ein nadelförmiges Monoacetyl-Derivat vom Schmp. 300°. II bildet Prismen vom Schmp. 251°. III bildet Nadeln vom Schmp. 146—147°; es wurde durch Einwirkung von Natriummethylat in das entsprechende 7-Methoxy-Derivat übergeführt. Dieses bildet rhombische Krystalle vom Schmp. 65° und gibt ein in Prismen kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 188—189°.

¹⁾ E. Ochiai, K. Miyaki u. S. Sato, B. 70, 2018 [1937]; E. Ochiai u. K. Miyaki, Journ. pharmac. Soc. Japan 58, 207 [1938] (C. 1939 I, 1980).

²⁾ B. Fels, B. 87, 2130 [1904]; E. Ochiai u. I. Arai, Journ. pharmac. Soc. Japan 59, 153 [1939] (C. 1939 II, 4242).

³⁾ O. Seide, B. 59, 2465 [1926].

⁴⁾ C. 1940 II, 2613. Das Referat enthält aber keine Angabe über die Eigenschaften.

Die Halogenabspaltung aus III bzw. V zu IV bzw. VI wurde durch katalytische Reduktion in methylalkoholischer Kalilauge mit Palladium-Calciumcarbonat als Katalysator erzielt. Wendet man hierbei Palladium-Kohle als Katalysator an, so kann die Hydrierung noch weitergehen. So gibt III bei der katalytischen Reduktion mit Palladium-Kohle und Wasserstoff bis zur Sättigung ein Tetrahydrid von IV mit dem Schmp. 118°. Bei der katalytischen Reduktion von V mit Palladium-Calciumcarbonat wurde außer VI noch ein halogenärmeres Monochlor-Derivat vom Schmp. 204° als Nebenprodukt erhalten.

2,4-Dimethyl-1,8-naphthyridin (IV) bildet Nadeln vom Schmp. 85–86°. Bei der Salzbildung verhält es sich wie eine einsäurige Base, trotz seiner beiden Pyridin-Ringe. So bildet es ein nadelförmiges Monochlorhydrat vom Zers.-Pkt. 240°, ein rhombisches Monopikrat vom Zers.-Pkt. 204–206° und ein nadelförmiges Monojodmethylat vom Schmp. 93–94°, welches ein Mol. Krystallwasser enthält. Das nadelförmige Platindoppelsalz vom Zers.-Pkt. 242–244° besitzt jedoch die Zusammensetzung $C_{10}H_{10}N_2, H_2PtCl_6$.

4-Methyl-1,8-naphthyridin (VI) ist flüssig (Sdp._{0,06} 147–148°) und wurde als ein Monopikrat, Prismen vom Zers.-Pkt. 204–205°, bzw. ein federförmiges Monoperchlorat vom Schmp. 180–181° charakterisiert. Hierbei verhält es sich auch einsäurig.

Bei der katalytischen Reduktion von 2,4-Dimethyl-1,8-naphthyridin unter gewöhnlichem Druck bei Zimmertemperatur mit Platinoxid als Katalysator wurde fast quantitativ nur ein Tetrahydrid vom Schmp. 118° erhalten. Bei der Hochdruckhydrierung bei 190° mit Raney-Nickel entstand ebenfalls nur dasselbe Tetrahydrid. Dieses, welches ein Pikrat in Prismen vom Schmp. 207° und eine nadelförmige Monoacetylverbindung vom Schmp. 42–43° bildet, ist gegen die weitere Druckhydrierung widerstandsfähig. Es bleibt ganz unverändert, selbst wenn man seine Eisessig-Lösung unter 110 Atm. bei Zimmertemperatur mit Platinoxid hydriert.

Reduziert man dasselbe aber mit Natrium und absol. Alkohol, so werden nadelförmige Krystalle vom Schmp. 92–93° erhalten, welche ein isomeres Racemat von Dekahydro-2,4-dimethyl-1,8-naphthyridin (VII) vorstellen; 7-Oxy-2,4-dimethyl-1,8-naphthyridin, welches man als ein α -Pyridon-Derivat ansehen kann, gibt bei der Hochdruckhydrierung bei 180° mit Nickel-Kieselgur ein Dihydro-Derivat in Prismen vom Schmp. 175–178°.

4-Methyl-1,8-naphthyridin gibt bei der katalytischen Reduktion mit Platinoxid zwei isomere Tetrahydride vom Schmp. 62–63° (A) und 102° bis 103° (B).

Tetrahydro-4-methyl-1,8-naphthyridin.

	A	B	Angaben von Seide
Freie Base	Nadeln Schmp. 62–63°	Prismen Schmp. 102–103°	Prismen Schmp. 103°
Monobenzoylverb. . .	Blätter Schmp. 86–89°	Blätter Schmp. 105–106°	
Pikrat		Prismen Zers.-Pkt. 248°	Nadeln Zers.-Pkt. 248°
Mononitro-Derivat .		Prismen Schmp. 217–218°	

B ist in Petroläther schwerer löslich, entsteht in größerer Menge als A, und zwar im Verhältnis von etwa 4:1. Seine Eigenschaften stimmen, wie die Tafel zeigt, mit den Angaben für das Tetrahydrid gut überein, welches O. Seide³⁾ durch Erhitzen von 2,7-Dichlor-4-methyl-1.8-naphththyridin mit Jodwasserstoffsäure (d 1.96) und rotem Phosphor auf 170—180° erhielt.

Die beiden Tetrahydride A und B geben bei der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol dieselben nadelförmigen Krystalle vom Schmp. 87°, welche einem isomeren Racemat des Dekahydro-4-methyl-1.8-naphththyridins (VIII) entsprechen. Es bildet ein nadelförmiges Dipikrat vom Zers.-Pkt. 210°.

Merkwürdigerweise sind die beiden Dekahydride beständig, während Dekahydro-1.8-naphththyridin, welches ein Diaminomethan-Derivat vorstellt, nach A. V. Kirsanov und J. N. Ivatschenko⁵⁾ unbeständig sein sollte, wie es beim α -Aminopiperidin der Fall ist.

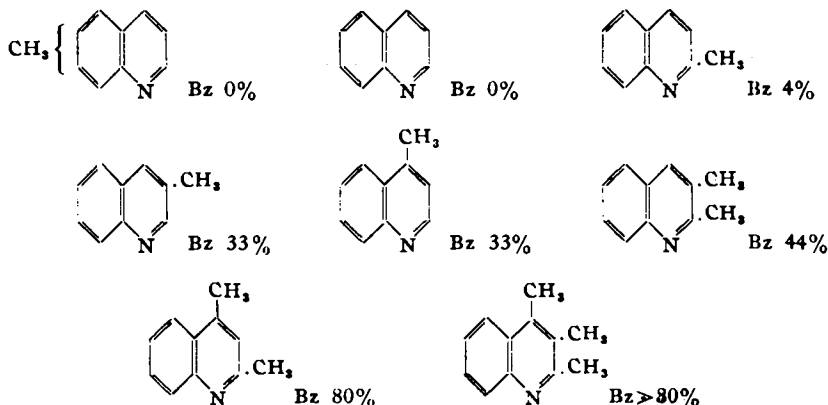
Die Ergebnisse der beschriebenen Reduktionsversuche kann man folgendermaßen zusammenfassen:

a) 2,4-Dimethyl-1.8-naphththyridin gibt bei der katalytischen Reduktion nur ein einziges Tetrahydrid, während bei 4-Methyl-1.8-naphththyridin zwei isomere Tetrahydride im Verhältnis von etwa 4:1 entstehen.

b) Sämtliche Tetrahydride sind gegen weitere katalytische Druckhydrierung widerstandsfähig, während sie durch Natrium und Alkohol in die entsprechenden Dekahydride übergeführt werden.

Die Konstitution der drei Tetrahydride ist zwar noch nicht einwandfrei festgestellt, wurde aber durch folgende Überlegungen höchst wahrscheinlich gemacht.

Bei der Hochdruckhydrierung von Chinolin und seinen Homologen mit Nickel als Katalysator haben v. Braun und seine Mitarbeiter⁶⁾ beobachtet, daß die Alkylgruppe auf die Hydrierung der Ringhälfte, die sie trägt, einen störenden Einfluß ausübt. So geben Chinolin und seine Derivate, die in ihrer Benzolhälfte Alkyl tragen, ausschließlich Py-Tetrahydroderivate, während bei den Derivaten, die in ihrer Pyridinhälfte Alkyl tragen, außer Py-Tetrahydroderivaten noch Bz-Tetrahydroderivate entstehen. Die Ausbeute der letztgenannten ist hauptsächlich von der Zahl und der Stellung der Alkylgruppen stark beeinflußt, wie durch folgende Beispiele gezeigt ist.

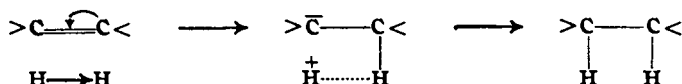


³⁾ Bull. Soc. chim. France [5] **8**, 2279 [1936] (C. 1937 I, 3801).

⁶⁾ v. Braun, A. Petzold u. J. Seemann, B. **55**, 3779 [1922]; v. Braun, W. Gmelin u. A. Schultheiss, B. **56**, 1338 [1923]; v. Braun, A. Petzold u. A. Schultheiss, B. **56**, 1347 [1923].

Kurz danach hat S. Yamaguchi⁷⁾ bemerkt, daß 2,4-Dimethyl- bzw. 2,4,6-, 2,4,7- und 2,4,8-Trimethyl-chinolin gegen die Reduktion mit Zinn und Salzsäure völlig widerstandsfähig sind, während sie durch Natrium und Alkohol leicht zu den entsprechenden Py-Tetrahydroderivaten reduziert werden.

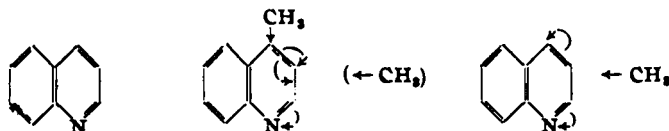
Diesen störenden Einfluß der Methylgruppe bei der Kern-Hydrierung haben wir mit dem induktiven Effekt der Methylgruppe wie folgt erklärt⁸⁾: Wir nahmen dabei an, daß Wasserstoff sich nucleophilaktiv verhält, so daß atomarer Wasserstoff oder ein elektronegativ induziertes Zentrum des Wasserstoffmoleküls sowie elektropositiv polarisierte Kohlenstoffatome des Kerns die Reaktion auslösen.



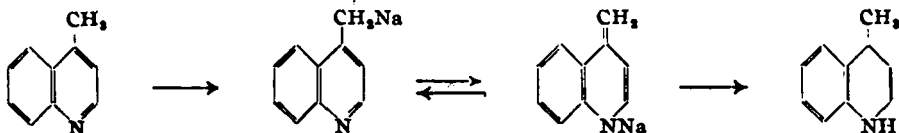
Das steht im Einklang mit der Tatsache, daß von den beiden stickstoffhaltigen aromatischen Ringen, Pyridin und Pyrrol, deren Stickstoffatome einen entgegengesetzten polaren Effekt besitzen, das erstgenannte leichter hydrierbar ist.



So gibt das Chinolin, dessen α - bzw. γ -Stellung gegen Wasserstoff reaktiv sein sollte, bei der Reduktion ausschließlich Py-Tetrahydrochinolin. Haftet die Methylgruppe aber auf seiner Pyridinhälfte, so würde ihr + I-Effekt die Hydrierung der Pyridinhälfte in dem Maße desaktivieren, daß Bz-Tetrahydrochinolin entsteht.



Bei der Reduktion des α - bzw. γ -Methyl-Derivats des Chinolins mit Natrium und Alkohol ist die Bildung einer labilen Natriumverbindung denkbar, welche in ihrer chinoiden Form⁹⁾ wegen ihres verminderten aromatischen Charakters leichter hydriert wird.

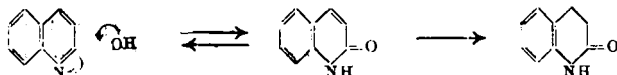


Dies könnte bei den Methylhomologen des 1,8-Naphththyridins auch der Fall sein. Hierbei sollte die methylfreie Pyridinhälfte leichter hydrierbar sein als diejenige, welche

⁷⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 1926, 564; Nr. 533, 53.

⁸⁾ Vergl. dazu J. W. Baker, Tautomerism [1934], S. 260.

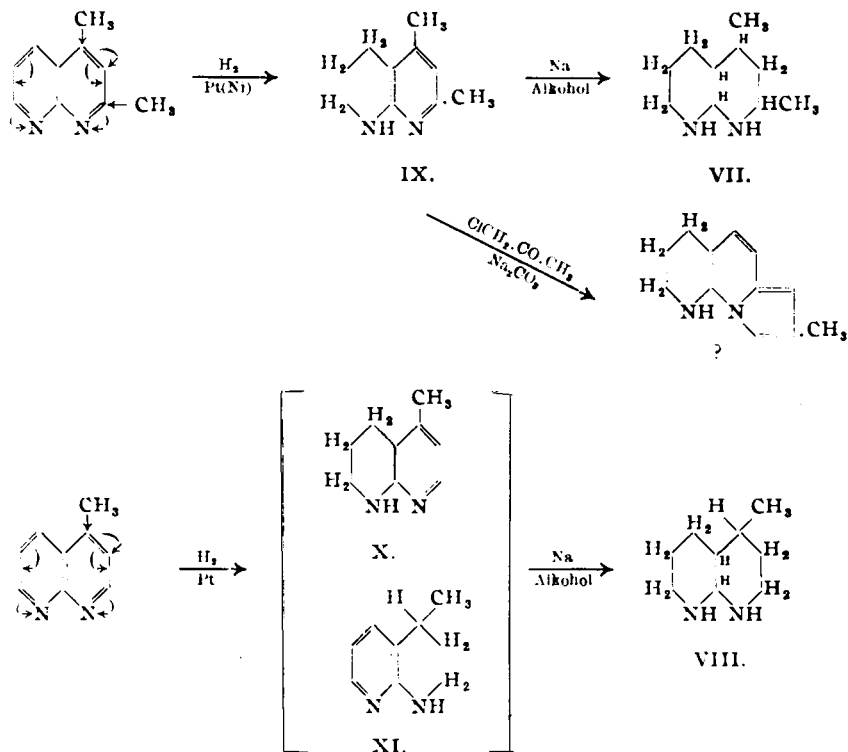
⁹⁾ α - bzw. γ -Oxy-chinolin, welches eine analoge chinoiden Form bilden kann, ist katalytisch hydrierbar, trotz + M Effekt der Hydroxylgruppe auf die Kernpolarisation.



eine Methylgruppe trägt. Dies steht völlig im Einklang mit der Tatsache, daß 2.4-Dimethyl-1.8-naphthyridin bei der Hydrierung nur ein einziges Tetrahydrid gibt, während 4-Methyl-1.8-naphthyridin dabei zwei Tetrahydride, und zwar eines davon in überwiegender Menge liefert. Alle Tetrahydride würden aber bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol die entsprechenden Dekahydride geben.

Das Tetrahydrid des Dimethylnaphthyridins ist also ein 5.6.7.8-Tetrahydrid (IX). Um das noch zu bestätigen, haben wir es mit Monochloraceton in Reaktion gebracht und das hierbei entstandene Addukt (Schmp. 181° bis 182°) mit Natriumcarbonat behandelt. Hierbei wurde außer dem Ausgangsmaterial eine harzige Masse erhalten, die sich zwar nicht krystallinisch reinigen ließ, aber durch die blaue Färbung der Ehrlichschen Probe auf die Entstehung eines Indolizin-Ringes hinwies. Die Entstehung eines solchen ist nur möglich aus einem α -Methylpyridin-Derivat der Formel IX.

Von den beiden isomeren Tetrahydriden des Methylnaphthyridins sollte das Isomere vom Schmp. 103° die Formel X und das vom Schmp. 62–63° die Formel XI besitzen, weil das erstgenannte in überwiegender Menge entsteht. Der höhere Schmelzpunkt dieser Verbindung steht damit im Einklang.



Beschreibung der Versuche.

7-Amino-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin.

2 g 2.6-Diamino-pyridin, 2 g Acetylaceton und 1 g geschmolzenes Zinkchlorid wurden 3 Stdn. auf 120–130° erhitzt, wobei die Reaktionsmasse nach dem Erkalten erstarrte. Sie wurde mit überschüssiger Natronlauge be-

handelt und das Reaktionsprodukt durch Ausschütteln mit Chloroform aufgenommen. Der Chloroformrückstand wurde nochmals mit Essigester ausgezogen und der Extrakt aus Alkohol umkrystallisiert. Rhombische Prismen vom Schmp. 220°. Ausb. 0.5 g.

3.195 mg Subst.: 7.980 mg CO₂, 1.765 mg H₂O.

C₁₀H₁₁N₃. Ber. C 69.4, H 6.3. Gef. C 68.12, H 6.18.

Acetyl-Derivat: Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 300°.

3.130 mg Subst.: 7.675 mg CO₂, 1.720 mg H₂O.

C₁₃H₁₃ON₃. Ber. C 67.0, H 6.0. Gef. C 66.88, H 6.15.

7-Oxy-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin.

0.5 g Aminodimethylnaphthyridin wurden in 20 ccm 40-proz. Schwefelsäure gelöst und unter Eiskühlung und Umschütteln eine gesättigte Lösung von Natriumnitrit eingetroppt. Nach einiger Zeit wurde eine lebhaft Gasentwicklung bemerkt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde mit 20 ccm Wasser verdünnt und auf dem Wasserbade bis zum Aufhören der Gasentwicklung erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 251°. Ausb. 0.3 g.

3.100 mg Subst.: 7.810 mg CO₂, 1.565 mg H₂O.

C₁₀H₁₀ON₂. Ber. C 69.00, H 5.75. Gef. C 68.71, H 5.52.

7-Chlor-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin.

0.5 g gut getrocknetes Oxydimethylnaphthyridin und 2 g Phosphoroxchlorid wurden im Rohr 30 Min. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die purpurrote Reaktionsflüssigkeit mit Eis zersetzt und durch Neutralisieren mit Natronlauge und Natriumacetat auf pH etwa 8 gebracht. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Benzol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 146—147°. Ausb. 0.5 g.

3.260 mg Subst.: 7.405 mg CO₂, 1.430 mg H₂O. — 3.460 mg Subst.: 0.436 ccm N₂ (16°, 761 mm). — 4.545 mg Subst.: 2.43 ccm n/100-AgNO₃.

C₁₀H₈N₂Cl. Ber. 62.4, H 4.65, N 14.5, Cl 18.4. Gef. C 61.95, H 4.90, N 14.90, Cl 18.96.

7-Methoxy-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin.

0.2 g Chlordimethylnaphthyridin wurden mit 10 ccm einer 20-proz. Lösung von Natriummethylat in Methanol 30 Min. im Sieden gehalten und dann das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Essigester ausgezogen und der Extrakt aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Rhombische Krystalle vom Schmp. 65°.

3.500 mg Subst.: 8.940 mg CO₂, 2.160 mg H₂O. — 3.330 mg Subst.: 0.435 ccm N₂ (20°, 759 mm).

C₁₁H₁₃ON₂. Ber. C 70.2, H 6.4, N 14.9. Gef. C 69.7, H 6.9, N 15.2.

Druckhydrierung von 7-Oxy-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin.

1 g Oxydimethylnaphthyridin wurde in 20 ccm Alkohol gelöst, mit 1 g Nickel-Kieselgur versetzt und in einer Mikrobombe aus Stahl¹⁰⁾ unter

¹⁰⁾ Vergl. dazu, H. Adkins, Reactions of hydrogen with organic compounds over copper-chromium oxide and nickel catalysts, S. 32.

110 Atm. Wasserstoff-Druck 5 Stdn. auf 170—180° erhitzt. Das vom Katalysator abfiltrierte Reaktionsgemisch wurde im Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert.

Hierbei wurden neben 0.6 g Ausgangsmaterial 0.2 g rhombische Krystalle vom Schmp. 175—180° erhalten.

3.590 mg Sbst.: 8.960 mg CO₂, 2.100 mg H₂O.

C₁₀H₁₁ON₂. Ber. C 68.2, H 6.8. Gef. C 68.07, H 6.55.

Abspaltung von Chlor aus 7-Chlor-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin.

1) 0.5 g Chlordimethylnaphthyridin wurden in 10-proz. methylalkohol. Kalilauge gelöst, 0.2 g 20-proz. Palladium-Kohle hinzugefügt und unter Wasserstoff durchgeschüttelt. Nach Aufnahme von etwa 1.2 Mol. Wasserstoff wurde die Reduktion unterbrochen und vom Katalysator abgesaugt. Das Filtrat wurde nun mit Kohlendioxyd gesättigt, von Natriumcarbonat abfiltriert, Methanol abdestilliert und der Rückstand mit Äther ausgezogen. Der Äther-Rückstand, welcher etwa 0.4 g betrug, erstarrte zu Nadeln. Er wurde in Benzol gelöst und durch eine Säule von Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt.

Aus dem weniger adsorbierbaren Teil wurde das unveränderte Ausgangsmaterial vom Schmp. 145—146° erhalten. Aus dem oberen Teil der Säule wurden beim Umkrystallisieren aus Äther etwa 0.05 g 2.4-Dimethyl-1.8-naphthyridin in Nadeln vom Schmp. 85—86° erhalten.

3.065 mg Sbst.: 8.505 mg CO₂, 1.715 mg H₂O. — 3.365 mg Sbst.: 0.505 ccm N₂ (15°, 766 mm).

C₁₀H₁₀N₂. Ber. C 76.0, H 6.3, N 17.7. Gef. C 76.68, H 6.26, N 17.52.

Hydrochlorid: Nadeln vom Zers.-Pkt. 240°.

3.940 mg Sbst.: 1.95 ccm n/100-AgNO₃.

C₁₀H₁₀N₂. HCl. Ber. Cl 18.3. Gef. Cl 17.9.

Pikrat: Rhombische Krystalle vom Zers.-Pkt. 204—206°.

3.140 mg Sbst.: 5.640 mg CO₂, 1.125 mg H₂O. — 3.252 mg Sbst.: 0.516 ccm N₂ (20°, 765 mm).

C₁₀H₁₀N₂, C₆H₃O₇N₃. Ber. C 49.6, H 3.4, N 18.1. Gef. C 49.0, H 4.0, N 18.6.

Jodmethylat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 93—94°.

3.300 mg Sbst.: 5.090 mg CO₂, 1.445 mg H₂O. — 6.010 mg Sbst.: 1.94 ccm n/100-AgNO₃.

C₁₀H₁₀N₂, CH₃J + H₂O. Ber. C 41.5, H 4.7, J 40.0.

Gef. „ 42.1, „ 4.9, „ 40.9.

Platindoppelsalz: Nadeln vom Zers.-Pkt. 242—244°.

4.440 mg Sbst.: 1.190 mg Pt.

C₁₀H₁₀N₂, H₂PtCl₆. Ber. Pt 26.8. Gef. Pt 26.8.

Golddoppelsalz: Nadeln vom Zers.-Pkt. 166—167°.

2) 0.1 g Chlordimethylnaphthyridin in 10 ccm 10-proz. methylalkohol. Kalilauge wurde mit 0.5 g 20-proz. Palladium-Kohle bis zur Sättigung mit Wasserstoff katalytisch reduziert. Das Reduktionsgemisch wurde wie oben aufgearbeitet. Der nach dem Abdestillieren des Methanols verbliebene

Rückstand wurde mit Äther ausgezogen und der Äther-Extrakt aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 118°. Die Mischprobe mit dem unten beschriebenen Tetrahydrodimethylnaphththyridin schmolz bei 118°.

3) 1.2 g Chlordimethylnaphththyridin in 20 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge wurden mit 0.5 g $\text{PdO} \cdot \text{CaCO}_3^{11)}$ und einer Spur von Palladium-Kohle¹²⁾ katalytisch reduziert. Nach 30 Min. und nach einer Wasserstoffaufnahme von etwa 170 ccm war die Reduktion beendet. Das Reduktionsgemisch wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Salzsäure angesäuert und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit verd. Natronlauge versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Aus dem Essigester-Auszug wurden 0.8 g Nadeln erhalten, die aus Äther umkrystallisiert bei 85–86° schmolzen.

Die Mischprobe der freien Base sowie ihres Pikrates und Platindoppelsalzes mit den Präparaten von 2.4-Dimethyl-1.8-naphththyridin zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Katalytische Reduktion von 2.4-Dimethyl-1.8-naphththyridin.

1) 0.5 g Dimethylnaphththyridin in 10 ccm Eisessig wurden mit 0.1 g Platinoxid versetzt und unter Wasserstoff bis zur Sättigung geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug etwa 160 ccm. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vak. zur Trockne verdampft, mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde aus Äther umgelöst. Ausb. 0.5 g Tetrahydro-2.4-dimethyl-1.8-naphththyridin. Nadeln vom Schmp. 118°. Die Verbindung zeigte positive Liebermannsche Reaktion und lieferte Prismen eines Pikrats vom Schmp. 207°.

3.460 mg Subst.: 9.305 mg CO_2 , 2.670 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Ber. C 74.0, H 8.65. Gef. C 73.36, H 8.64.

Acetylverbindung: Nadeln aus Petroläther, Schmp. 42–43°.

3.465 mg Subst.: 9.000 mg CO_2 , 2.465 mg H_2O . — 3.485 mg Subst.: 0.386 ccm N_2 (11°, 760 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ON}_2$. Ber. C 70.5, H 7.85, N 13.7. Gef. C 70.87, H 7.96, N 13.31.

2) 1 g Dimethylnaphththyridin wurde in einem Gemisch aus 50 ccm Cyclohexan und 5 ccm Alkohol gelöst, mit 1 g Raney-Nickel versetzt und unter Anfangs-Wasserstoff-Druck von 70 Atm. zuerst 2 Stdn. auf 120° und dann 2 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die vom Katalysator abfiltrierte Lösung mit Salzsäure angesäuert und wie unter 1 beschrieben behandelt. Hierbei wurden ebenfalls 0.85 g Tetrahydrid vom Schmp. 118° gewonnen.

Druckhydrierung von Tetrahydro-2.4-dimethyl-1.8-naphththyridin.

0.4 g Tetrahydro-dimethylnaphththyridin wurden in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 0.1 g Platinoxid versetzt und in der Mikrobombe unter 110 Atm. mit Wasserstoff katalytisch behandelt. Nach 4 Stdn. wurde noch keine

¹¹⁾ Durch Erwärmen von 0.5 g frisch gefälltem Calciumcarbonat mit 10 ccm 1-proz. Palladiumchlorür-Lösung hergestellt.

¹²⁾ Ohne Palladium-Kohle geht die Reduktion nicht mehr.

Druckabnahme bemerkt. Das Reaktionsgemisch wurde wie oben aufgearbeitet und etwa 0.4 g des Ausgangsmaterials wiedergewonnen.

Reduktion von Tetrahydro-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin mit Natrium und Alkohol.

0.4 g Tetrahydrid wurden in 50 ccm absol. Alkohol gelöst und auf ein in Reaktion befindliches Gemisch aus 1 g Natrium und wenig absol. Alkohol gegossen. Hierauf wurden noch 2 g Natrium portionsweise zugefügt und bis zur Auflösung des Natriums im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsflüssigkeit mit wenig Wasser versetzt, Kohlendioxyd eingeleitet und über Nacht stehengelassen. Die vom Natriumcarbonat abfiltrierte Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, vom Alkohol abdestilliert, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Essigester ausgeschüttelt. Der Essigesterückstand wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Ausb. 0.1 g Dekahydro-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin. Leicht sublimierbare Nadeln vom Schmp. 92—93°.

3.480 mg Sbst.: 9.045 mg CO₂, 3.680 mg H₂O. — 3.620 mg Sbst.: 0.482 ccm N₂ (12°, 764 mm).

C₁₀H₁₀N₂. Ber. C 71.5, H 11.9, N 16.6. Gef. C 70.89, H 11.83, N 16.04.

Diacetylverbindung: Dickflüssig. Sdp._{0.02} 135—145°.

3.310 mg Sbst.: 8.095 mg CO₂, 2.905 mg H₂O.

C₁₄H₁₄O₂N₂. Ber. C 66.6, H 9.5. Gef. C 66.70, H 9.82.

Einwirkung von Monochloraceton auf Tetrahydro-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin.

1 g Tetrahydrid wurde in wenig absol. Alkohol gelöst und mit einem Überschuß von Chloraceton 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Einengen der Reaktionsflüssigkeit wurde sie mit Äther versetzt und die ausgeschiedenen Krystalle aus Aceton umkrystallisiert. Rhombische Blätter, Schmp. 181—182°.

4.930 mg Sbst.: 1.70 ccm n_D¹⁰⁰-AgNO₃.

C₁₈H₂₂O₂N₂Cl. Ber. Cl 12.0. Gef. Cl 12.25.

Dieses Addukt wurde in wenig Wasser gelöst, mit 2 Tropfen 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung versetzt und 1 Tag stehengelassen. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Äther umkrystallisiert. Schmp. 116°. Die Verbindung bildete ein nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 208° und wurde durch die Mischprobe als Tetrahydro-2.4-dimethyl-1.8-naphthyridin identifiziert. Die Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade 2 Stdn. erhitzt und ausgeäthert. Der Äther-Extrakt bildete eine harzige Masse, die bei der Ehrlich'schen Probe die blaue Färbung aufwies.

4-Methyl-1.8-naphthyridin.

2.5 g nach der Vorschrift von O. Seide³⁾ dargestelltes 2.7-Dichlor-4-methyl-1.8-naphthyridin wurden in 15 ccm 10-proz. methylalkohol. Kalilauge gelöst, und, mit 0.5 g PdO, CaCO₃ und einer Spur von Palladium-Kohle versetzt, unter Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug etwa 470 ccm. In die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde Kohlendioxyd eingeleitet, nochmals filtriert und das Filtrat zur Trockne

verdampft. Der Rückstand wurde mit Essigester ausgezogen und der Essigester-Extrakt mit Äther-Petroläther durch Digerieren in leichter und schwerer lösliche Teile getrennt. Der erstgenannte bildete den Hauptteil.

Der schwerer lösliche Teil ist halogenhaltig, bildet beim Umkrystallisieren aus Äther Nadeln vom Schmp. 104°.

2.935 mg Subst.: 6.545 mg CO₂, 1.140 mg H₂O.

C₉H₇N₄Cl. Ber. C 60.5, H 4.5. Gef. C 60.8, H 4.4.

Der leichter lösliche Teil bildet ein farbloses Öl (4-Methyl-1.8-naphthyridin) vom Sdp._{0.05} 147—148°. Ausb. etwa 70% d. Theorie.

Pikrat: Kurze Prismen vom Zers.-Pkt. 204—205°.

3.385 mg Subst.: 5.985 mg CO₂, 0.805 mg H₂O.

C₉H₈N₂, C₈H₃O₂N₂. Ber. C 48.3, H 2.9. Gef. C 48.2, H 2.7.

Perchlorat: Federförmig gruppierte Krystalle vom Schmp. 180—181°.

3.415 mg Subst.: 5.545 mg CO₂, 1.120 mg H₂O.

C₉H₈N₂, HClO₄. Ber. C 44.3, H 3.7. Gef. C 44.2, H 3.7.

Katalytische Reduktion von 4-Methyl-1.8-naphthyridin.

1 g Methylnaphthyridin in 10 ccm Eisessig wurde mit 0.5 g Platin-oxid unter Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug etwa 160 ccm. Das fluoreszierende Reaktionsgemisch wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vak. zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der ölige Äther-Rückstand wurde mit Petroläther längere Zeit maceriert und durch Wiederholung der Behandlung in leichter und schwerer lösliche Teile getrennt.

Der leichter lösliche Teil bildete beim Umkrystallisieren aus Benzin-Petroläther feine Nadeln des Tetrahydrids vom Schmp. 62—63°. Die Liebermannsche Reaktion war positiv. Ausb. 0.2 g.

3.010 mg Subst.: 8.035 mg CO₂, 2.345 mg H₂O. — 3.320 mg Subst.: 0.523 ccm N₂ (21°, 760 mm).

C₉H₁₂N₂. Ber. C 73.0, H 8.1, N 18.9. Gef. C 72.8, H 8.7, N 18.3.

Benzoylverbindung: Rhombische Blätter vom Schmp. 86—87°.

3.465 mg Subst.: 9.705 mg CO₂, 2.120 mg H₂O. — 3.395 mg Subst.: 0.315 ccm N₂ (21°, 762 mm).

C₁₆H₁₄ON₂. Ber. C 76.1, H 6.3, N 11.2. Gef. C 76.4, H 6.9, N 10.8.

Der in Petroläther schwerer lösliche Teil bildet beim Umkrystallisieren aus Benzin Prismen des Tetrahydrids vom Schmp. 102—103°.

3.150 mg Subst.: 8.405 mg CO₂, 2.300 mg H₂O. — 3.505 mg Subst.: 0.539 ccm N₂ (20.5°, 760 mm).

C₉H₁₂N₂. Ber. C 73.0, H 8.1, N 18.9. Gef. C 72.8, H 8.2, N 17.9.

Pikrat: Prismen vom Zers.-Pkt. 248°.

Benzoylverbindung: Rhombische Blätter, Schmp. 105—106°.

3.220 mg Subst.: 8.910 mg CO₂, 1.920 mg H₂O. — 3.315 mg Subst.: 0.321 mg N₂ (21.5°, 761 mm).

C₁₆H₁₄ON₂. Ber. C 76.1, H 6.3, N 11.2. Gef. C 75.5, H 6.8, N 11.2.

Mononitro-Derivat: 0.1 g Tetrahydrid wurde in 5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, unter Umschütteln und unter Kühlung mit Trocken-Eis

und Aceton mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure (d 1.6) versetzt und auf Eis gegossen. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Alkohol umgelöst. Prismen vom Schmp. 124—125°. Sie wurden nochmals in konz. Schwefelsäure aufgenommen, 30 Min. auf 60° erwärmt, die braune Reaktionsflüssigkeit auf Eis gegossen und filtriert. Das Filtrat wurde mit Dinatriumphosphat alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Gelbe Prismen vom Schmp. 217—218°. Die Liebermannsche Reaktion war positiv.

3.530 mg Sbst.: 0.632 ccm N_2 (26.5°, 751 mm).

$C_9H_{11}O_2N_2$. Ber. N 21.8. Gef. N 21.2.

Druckhydrierung des Tetrahydromethylnaphthylidins vom Schmp. 103°.

0.7 g Tetrahydrid wurden in 20 ccm Eisessig gelöst, mit 0.5 g Platin-oxyd versetzt und unter 65 Atm. Wasserstoff bei Zimmertemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde vom Katalysator abfiltriert, mit verd. Salzsäure angesäuert und im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand, etwa 1.0 g, bildete ein Pikrat vom Zers.-Pkt. 248°. Er wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Essigester ausgeschüttelt. Der Essigester-Rückstand schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther-Benzin bei 103°. Die Mischprobe der freien Base sowie ihres Pikrates mit dem Ausgangsmaterial zeigt bzw. seinem Pikrat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Reduktion des Tetrahydromethylnaphthylidins vom Schmp. 103° mit Natrium und Alkohol.

1) 1 g Tetrahydrid wurde in 150 ccm absol. Alkohol gelöst, auf dem Wasserbad erhitzt und 7 g Natrium portionsweise zugesetzt. Nach der Reaktion wurde die Lösung mit konz. Salzsäure sauer gemacht, abgesaugt und das Filtrat im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Essigester ausgeschüttelt. Der Essigester-rückstand schmolz bei etwa 100°; er bildete ein Pikrat (Prismen vom Zers.-Pkt. 248°) und eine blättrige Benzoylverbindung vom Schmp. 105°. Die Mischprobe des Pikrats sowie der Benzoylverbindung mit den entsprechenden Derivaten des Ausgangsmaterials zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

2) 0.6 g Tetrahydrid wurden in 50 ccm wasserfreiem Amylalkohol gelöst und im Sieden gehalten. Hierauf wurde mit 3.7 g Natrium portionsweise versetzt und bis zur Auflösung des Natriums weiter erhitzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde der Wasserdampf-Destillation unterworfen, das Destillat mit verd. Salzsäure angesäuert und im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde im Vak. destilliert, wobei der Hauptteil unter 0.1 mm bei 70—80° übergang und krystallinisch erstarrte. Beim Umkrystallisieren aus Petroläther wurden kleine Nadeln vom Schmp. 87° erhalten, die positive Liebermannsche Reaktion zeigten.

3.155 mg Sbst.: 8.175 mg CO_2 , 3.150 mg H_2O . — 3.705 mg Sbst.: 0.550 ccm N_2 (17°, 762 mm).

$C_9H_{10}N_2$. Ber. C 70.1, H 11.7, N 18.2. Gef. C 70.6, H 11.2, N 17.5.

Pikrat: Nadeln aus Aceton, Zers.-Pkt. 210°.

3.000 mg Sbst.: 0.432 ccm N₂ (12°, 768 mm).

C₉H₁₀N₂. 2C₉H₉O₇N₃. Ber. N 18.3. Gef. N 17.4.

Reduktion des Tetrahydromethylnaphthyridins vom Schmp. 63°.

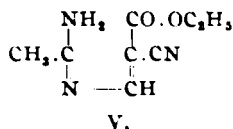
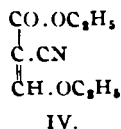
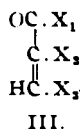
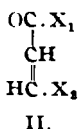
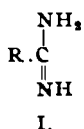
0.3 g Tetrahydrid in 30 ccm Amylalkohol wurden mit 1.8 g Natrium wie oben beschrieben reduziert. Als Hauptprodukt wurden Nadeln vom Schmp. 78—79° erhalten, welche ein Pikrat in Nadeln vom Schmp. 209° bildeten. Die Mischprobe des Pikrates mit dem Pikrat von Dekahydro-methyl-naphthyridin schmolz bei 209—210°.

151. Zoltán Földi und András Salamon: Beitrag zur Bildung von Pyrimidin-Ringen.

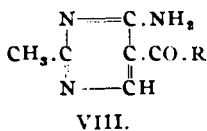
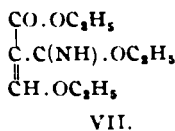
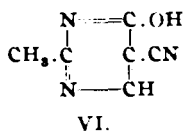
[Aus d. Forschungslaborat. d. Chinoin A.-G., Ujpest, Ungarn.]

(Eingegangen am 30. Mai 1941.)

Ein oft eingeschlagener Weg zum Aufbau von Pyrimidin-Ringen ist der einer Reaktion zwischen Verbindungen vom Typus I und II. In II bedeuten X₁ und X₂ ein-, zwei- oder dreiwertige reaktionsfähige Atomgruppen. Als solche sind u. a. die enolischen Hydroxyl- oder Alkoxy-Gruppen, die Alkoxy-Gruppen des Carbalkoxy-Radikals, das Stickstoffatom der Nitril-Gruppe bekannt und oft verwendet. Beim Aufbau von Pyrimidin-Verbindungen, welche bei der Synthese des Vitamins B₁ von Bedeutung sind,



Ia'; R = CH₃



a; R = OC₂H₅

b; R = NH₂

c; R = OH

d; R = NH.NH₂

verwendet man oft Ausgangsstoffe (III), welche drei — zum Aufbau des Pyrimidin-Ringes geeignete — reaktionsfähige Atom-Gruppen enthalten. Diese drei reaktionsfähigen Atom-Gruppierungen können voneinander verschieden sein. Da jedoch an dem Aufbau des Pyrimidin-Ringes nur zwei dieser Atom-Gruppierungen teilnehmen können, stellt sich die Frage von selbst, welche zwei von den drei reaktionsfähigen Gruppen bevorzugt werden. Todd und Bergel¹⁾ beschreiben die Kondensation von IV mit Ia. Die

¹⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 364.