

234. Karl Winterfeld und Wilhelm Göbel: Synthese des 2.4-Dioxo-3-aza-chinolizidins*) (2.6-Dioxo-3.4-tetramethylen-hexahydropyrimidin)

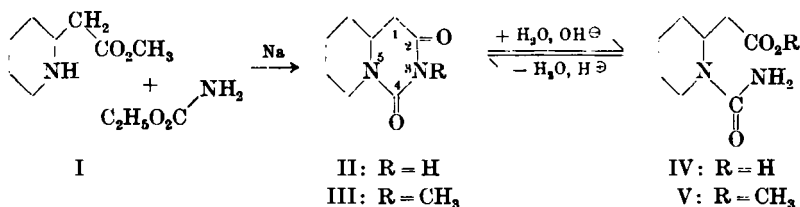
[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 10. April 1956)

Durch Kondensation von Piperidyl-(2)-essigsäure-methylester mit Natriumurethan gelang die Darstellung des 2.4-Dioxo-3-aza-chinolizidins, das mit Diazomethan die entsprechende 3-Azamethyl-chinolizidin-Verbindung ergab. Als Nebenprodukt wurde die [*N*-Carbamyl-piperidyl-(2)]-essigsäure erhalten.

Nachdem die Chemie des Chinolizidins in den letzten Jahren weitgehend aufgeklärt worden ist, erschien es reizvoll, in sein Grundgerüst ein zweites Stickstoffatom einzubauen, um so zu bicyclischen Derivaten zu kommen, die sich an das Pyridazin, Pyrimidin und Pyrazin anschließen.

Als erste derartige Verbindung war von A. E. Tschitschibabin¹⁾ das 4.6-Dioxo-1.2-divinylen-1.4.5.6-tetrahydro-pyrimidin dargestellt worden. Wir konnten jetzt das 2.4-Dioxo-3-aza-chinolizidin (2.6-Dioxo-3.4-tetramethylen-hexahydropyrimidin) (II) durch Kondensation von Piperidyl-(2)-essigsäure-methylester (I) mit Natriumurethan synthetisieren.



Über die Einwirkung von Natriumäthylurethan auf Chloressigester unter Bildung von Chloracetyläthylurethan und Alkohol hatten schon O. Diels und H. Heintzel²⁾ berichtet. Alkoholaustritt war auch bei der Umsetzung von Natriumäthylurethan mit Glycinester zu beobachten. Nur war hier die Aminogruppe des Esters mit der Äthoxygruppe des Urethans in Reaktion getreten. Es konnte daher erwartet werden, daß analog Natriumäthylurethan sowohl mit der Carbomethoxygruppe von I, als auch mit der sekundären Aminogruppe des Esters reagiert, ja daß vielleicht beide Reaktionen gleichzeitig unter Ringschluß zu II verlaufen würden. Dies war auch der Fall. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur, infolge des während des Reaktionsverlaufes vollzogenen Lösungsmittelaustausches – der Äther wurde durch Benzol ersetzt –, konnte die Ausbeute von anfänglich 15 % auf 51 % gesteigert werden. Daneben bestand noch die Möglichkeit, den sich bildenden Alkohol azeotrop abzudestillieren und damit das Gleichgewicht zugunsten von II zu verschieben. Es war nicht möglich, von Anfang an in Benzol zu arbeiten, da beim Er-

*) Auszug aus der Diplomarb. W. Göbel, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät Bonn.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1168 [1924].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 738 [1903]; 38, 297 [1905].

wärmen in Benzol Natrium und Äthylurethan in Alkalicyanat und Alkohol zerfallen. II kann man auch als β,γ -Tetramethylen- β -ureido-propionsäurelactam bezeichnen und mit einem 1.6-Tetramethylen-hydrouracil vergleichen. Wie das Hydrouracil hydrolysiert auch II leicht in basischem Medium. Wurde die alkalische Lösung kurze Zeit erwärmt, so erhielt man nach dem Neutralisieren die β,γ -Tetramethylen- β -ureido-propionsäure ([*N*-Carbaminyll-piperidyl-(2)]-essigsäure] (IV). Schon beim stärkeren Ansäuern der wäßrigen Lösung von IV trat wieder Ringschluß zu II unter Wasserabtritt ein.

II bildete ein Silbersalz, das analog dem des Hydrouracils nach F. Lengfeld und J. Stieglitz³⁾ erhalten wurde. In dem Verhalten gegen Acetanhydrid unterscheiden sich II und Hydrouracil. Während H. Weidel und E. Roithner⁴⁾ aus Acetanhydrid und Hydrouracil nach mehrstündigem Kochen das Acetylderivat erhielten, verlief die Umsetzung von II mit Acetanhydrid und auch Acetylchlorid negativ. Demnach wurde im Hydrouracil das basischere sekundäre Stickstoffatom in 1-Stellung acetyliert, während das Silbersalz durch Ersatz des aciden Wasserstoffs am Stickstoff in 3-Stellung gebildet wird. In II ist der eine Stickstoff (N⁵) tertiär und wird nicht angegriffen, ebensowenig wie der durch den induktiven Effekt der flankierenden Carbonylgruppen mehr positiver wirkende Stickstoff in 3-Stellung, der aber seinerseits ein Silbersalz zu bilden imstande ist.

Der acide Wasserstoff in II konnte nach Tschugaeff-Zerewitinoff nachgewiesen werden.

Zur Methylierung von II in 3-Stellung am Stickstoff zum 2.4-Dioxo-3-azamethyl-chinolizidin (III) (1-Methyl-2.6-dioxo-3.4-tetramethylen-hexahydropyrimidin) wurde wegen der Alkaliempfindlichkeit Diazomethan gewählt. Jedoch konnte zunächst beim Eintragen von II in eine ätherische oder methanolische Lösung von Diazomethan keine Reaktion beobachtet werden. Diese trat erst ein, als dem Reaktionsgemisch wenige Milliliter Wasser zugesetzt wurden. Dabei nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Konzentration des Wassers zu.

IV reagiert mit Diazomethan in ätherischer Lösung nicht. Es liegt wohl in festem Zustand in Betainform vor, die auch den sehr leicht erfolgenden Wasseraustritt bedingt.

Brachte man IV jedoch in Gegenwart von Methanol mit einer ätherischen Diazomethanlösung zusammen, so setzte sofort die Reaktion ein. Die Carboxylgruppe kann sich also erst nach Zugabe von Protonendonatoren (Alkohol, Wasser) ausbilden und mit Diazomethan unter Bildung von [*N*-Carbaminyll-piperidyl-(2)]-essigsäure-methylester (V) reagieren. V bildete ein farbloses, schwach basisches Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war, dessen Pikrat aber zur Identifizierung herangezogen werden konnte.

Bei dem Versuch, V zu destillieren, trat Zersetzung ein. In kleinen Mengen ging I über. Der Rückstand bestand aus II.

³⁾ Amer. chem. J. 15, 517 [1893].

⁴⁾ Mh. Chem. 17, 176 [1896].

Beschreibung der Versuche

Piperidyl-(2)-essigsäure-methylester (I): Ausb. 130 g (82% d. Th., bezogen auf 153.2 g eingesetzten Pyridyl-(2)-essigsäure-methylester). Sdp.₁₆ 101–103° (Lit.: Sdp.₁₆ 103–104°).

Pikrat: 1.7 g I wurden zu 60 ccm gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung gegeben. Feine gelbe Nadeln, Schmp. 130–134° (aus Äthanol). Ausb. 3.4 g (81% d. Th.).

2.4-Dioxo-3-aza-chinolizidin (II): In einem 1/2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler und Thermometer wurde zu 5 g Natriumdraht (0.218 Mol) in 80 ccm absol. Äther unter Rühren eine Lösung von 20 g Äthylurethan (0.225 Mol) in 70 ccm absol. Äther zugefügt. Die Reaktion trat sofort ein. Unter Aufsieden des Äthers und kräftiger Wasserstoffentwicklung schied sich innerhalb 3 Stdn. beim Rühren das Natriumurethan als weiße flockige Masse ab. Dann ließ man nach dem Abkühlen unter weiterem Rühren 28 g I (0.178 Mol) langsam zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stdn. bei Raumtemperatur und 4 Stdn. bei der Siedetemperatur des Äthers gerührt, wobei sich der weiße flockige Bodenkörper in einen zähen gelblichen Brei verwandelte. Der Äther wurde abgezogen und durch Benzol ersetzt, das langsam von dem ungelöst gebliebenen Bodenkörper abdestilliert wurde. Die restlichen Spuren Lösungsmittel wurden i. Vak. abdestilliert, der Rückstand im Eisbad in 100 ccm kaltem Wasser gelöst, mit 100 ccm Chloroform und unter guter Kühlung mit 25-proz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Nach der Trennung wurde die wäßrige Schicht viermal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieb II in farblosen feinen Nadelchen, Schmp. 186–188.5° (aus Äthanol). Ausb. 15.5 g (51.7% d. Th.).

II ist leicht löslich in heißem Wasser, heißem Äthanol, verd. Alkalien und Eisessig, wenig löslich in Äther, praktisch unlöslich in Benzol und Ligroin. Die wäßrige Lösung reagiert neutral.

$C_8H_{12}O_2N_2$ (168.2) Ber. C 57.12 H 7.19 N 16.66 O 19.03

Gef. C 57.55 H 7.23 N 16.62 O 19.17

Silbersalz: 3 g II (18 mMol) wurden in 11 ccm 10-proz. Kalilauge gelöst. Von einem geringen ungelösten Rückstand wurde abfiltriert und die klare Lösung mit einer Lösung von 3 g Silbernitrat (18 mMol) in 1 ccm Wasser versetzt. Das ausfallende Silbersalz wurde abgesaugt, mit Wasser, Methanol, Äther gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Weiße, hygroskopische Substanz, die sich am Licht und beim Erwärmen dunkel färbt, wenig löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Ausb. 3.1 g (63% d. Th.).

2.4-Dioxo-3-azamethyl-chinolizidin (III): 1 g II (6 mMol) wurde mit 8 ccm Methanol und 0.5 ccm Wasser versetzt. In kleinen Anteilen wurde eine äther. Diazomethanolösung hinzugefügt. Nach 36 Stdn. hatte sich der Bodenkörper aufgelöst. Wurde 1 ccm Wasser verwandt, so war die Umsetzung in 24 Stdn. beendet, bei 2 ccm Wasser in 12 Stunden. Der Äther wurde abgezogen, Methanol und Wasser durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt. Es hinterblieb ein farbloses Öl, das beim Anreiben mit wenig absol. Äther zu farblosen Kristallen erstarrte. Schmp. 76–78° (aus Äther, über P_2O_5 i. Vak. getrocknet), gut löslich in Äthanol, Chloroform, Benzol und Äther, wenig in Wasser, unlöslich in Ligroin. Ausb. 1.7 g (78% d. Th.).

$C_9H_{14}O_2N_2$ (182.2) Ber. N 15.38 Gef. N 15.55

[N-Carbaminyl-piperidyl-(2)]-essigsäure (IV): 0.5 g II (3 mMol) wurden in 1 ccm 30-proz. Kalilauge 20 Min. auf 70–80° erwärmt. Beim Ansäuern mit Salzsäure auf p_H 5–6 fiel IV in farblosen Kristallen aus. Wenig löslich in kaltem, leicht in heißem Wasser und heißem Methanol, in verd. Laugen und konz. Säuren, unlöslich in Benzol, Äther, Chloroform und Aceton.

IV (mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen) schmilzt unter Zers. bei 153–155° und beginnt sofort wieder zu kristallisieren, um erneut bei 181–182° zu schmelzen. Ausb. 0.3 g (54% d. Th.).

$C_5H_{14}O_3N_2$ (186.2) Ber. N 15.05 Gef. N 15.03

Wurden 1.2 g IV (6.5 mMol) langsam im Paraffinbad erhitzt (Badtemp. 188°), so schieden sich aus der Schmelze weiße Nadeln aus. Schmp. 185–188° (aus Methanol).

Der Misch-Schmp. mit II zeigte keine Depression. Ausb. 0.9 g (83% d. Th.).

Wurden 0.3 g IV mit einem Überschuß von Acetylchlorid zum Sieden erhitzt, so bildeten sich ebenfalls Nadeln, Schmp. 185–188°. Der Misch-Schmp. mit II zeigte keine Depression.

[N-Carbaminy-piperidyl-(2)]-essigsäure-methylester (V): 1 g IV (5.4 mMol) wurde mit Äther bedeckt und mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Auf Zusatz von 5 ccm Methanol trat Reaktion ein. Nach beendeter Umsetzung, erkenntlich an der bleibenden Gelbfärbung der Lösung, wurden die Lösungsmittel abdestilliert. V hinterblieb als farbloses, schwach basisch reagierendes Öl mit piperidinartigem Geruch.

Pikrat: 0.1 g V wurden mit überschüss. Äthanol. Pikrinsäurelösung bei 0° stehengelassen. Kristalle, Schmp. 103–105° (aus Methanol).

$C_9H_{16}O_3N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (429.4) Ber. N 16.31 Gef. N 16.39

Bei der Destillation von V trat Zersetzung ein. Bei 90–95°/10 Torr gingen wenige Tropfen eines farblosen stark basischen Öles über, dessen Pikrat mit dem Pikrat von I identisch war.

Der Destillationsrückstand erstarrte nach dem Abkühlen. Schmp. 185–188° (aus Methanol). Der Misch-Schmp. mit II zeigte keine Depression.

235. Günter Quadbeck und Erich Röhm: Zur Synthese von Aminocycliten

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 12. April 1956)

Aus Rhodizonsäure-1.4-diimid wurde durch katalytische Hydrierung in schwefelsaurer Lösung das Sulfat eines 1.4-Diamino-2.3.5.6-tetrahydroxy-cyclohexans erhalten. In gleicher Weise ließ sich Triamino-phloroglucin in ein 1.3.5-Triamino-2.4.6-trihydroxy-cyclohexan überführen.

Seit erkannt wurde, daß Streptomycin ein Derivat des 1.3-Diamino-2.4.5.6-tetrahydroxy-cyclohexans ist, wurden mehrfach Aminocyclite synthetisiert. So konnten H. E. Carter und Mitarbb.¹⁾ durch Hydrierung der Phenylhydrazone oder Oxime der entsprechenden Inososen drei diastereomere Monoamino-cyclite herstellen. Durch Umsetzen von Mesoinosit mit Acetylbromid und Erhitzen der erhaltenen Dibromide mit wäßrigem Ammoniak wurden von A. E. O. Menzel, M. Moore und O. Wintersteiner²⁾ drei mit Streptamin (I), dem Diaminocyclit des Streptomycins, nicht identische Diaminocyclite erhalten. Für eine dieser Verbindungen wurde eine 1.2- und für die beiden anderen eine 1.3- oder 1.4-Substitution angenommen.

Durch katalytische Hydrierung von Hexahydroxybenzol hatten zuerst H. Wieland und R. S. Wishart³⁾ ein Cyclit-Gemisch erhalten, das größten-

¹⁾ H. E. Carter, R. K. Clark jr., B. Lytle u. G. E. McCasland, J. biol. Chemistry **175**, 683 [1948].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **71**, 1268 [1949]. ³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2082 [1914].