

1326. Alfred Dornow und Eberhard Neuse

Über die Kondensation von Malonsäureamidamidin mit
 β -Dicarbonyl-Verbindungen*)

Synthese stickstoffhaltiger Heterocyklen IX. Mitteilung**)

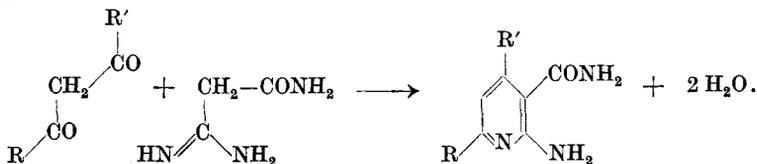
Aus dem Institut für organische Chemie der Techn. Hochschule Hannover

(Eingegangen am 18. Januar 1954)

In Fortsetzung der in einer früheren Mitteilung¹⁾ veröffentlichten Arbeiten über die Reaktion von Amidinen mit β -Dicarbonylverbindungen werden die Umsetzungen von Malonsäureamidamidin mit weiteren aliphatischen und alicyclischen 1,3-Diketoverbindungen beschrieben.

Die angewandten Diketo-Komponenten reagierten in erwarteter Weise unter Bildung der α -amino-substituierten Pyridine bzw. Pyrindane (Cyclopenteno-pyridine), Tetrahydrochinoline und -isochinoline. Nur bei Anwendung eines aliphatischen Ketocarbonesters entstand neben dem Aminopyridinderivat der isomere Pyrimidinabkömmling.

Vor einiger Zeit¹⁾ beschrieben wir eine Synthese von 2-Amino-pyridinderivaten aus Malonsäureamidamidin und β -Dicarbonylverbindungen gemäß dem allgemeinen Schema:



An gleicher Stelle wurde gezeigt, daß auch eine cyclische Diketokomponente (Oxymethylencyclohexanon) in diesem Sinne reagierte unter Bildung des entsprechenden 2-Amino-tetrahydrochinolinderivates.

In Fortsetzung dieser Arbeiten setzten wir das Malonsäureamidamidin mit weiteren β -Dicarbonylverbindungen um.

Das zunächst angewandte 1-Oxymethylen-cyclopentanon-(2) ließ sich mit dem angeführten Amidin in wäßrigem Medium in der Kälte nicht zum erwarteten Pyridinderivat²⁾ umsetzen. Dagegen gelang die Kondensation der Komponenten in alkoholischer Lösung in der Wärme. Das entstandene 2-Amino-cyclopenteno-(5, 6)-pyridin-carbonsäure-(3)-amid (I) wurde mit konz. HCl zur 2-Amino-cyclopenteno-(5, 6)-pyridin-carbonsäure-(3) (II) verseift, die sich mit HNO₂ in die bereits bekannte³⁾ 2-Oxy-cyclopenteno-(5, 6)-pyridin-carbonsäure-(3) (III) über-

*) Dissertation E. Neuse, T. H. Hannover 1953.

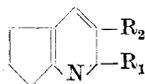
**) VIII. Mitteilung Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286/53, 494 (1953).

1) A. Dornow und E. Neuse, Chem. Ber. 84, 296 (1951).

2) Zur Literatur des Pyrindans (Cyclopenteno-(2,3)-pyridins), des Stammkörpers der obigen Verbindungen, vgl. T. Eguchi, Bull. chem. Soc. Japan 3, 239 (1928); Chem. Zbl. 100, 331 (1929). Ferner: W. C. Thompson u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 53, 3160 (1931); V. Prelog und S. Szpilfogel, Helv. chim. Acta 28, 1684 (1945); s. a. U. Basu, Liebigs Ann. Chem. 530, 140 (1937), sowie V. Prelog und O. Metzler, Helv. chim. Acta 29, 1164 (1946).

3) W. C. Thompson, loc. cit., S. 3162.

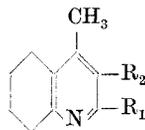
führen ließ, aus der durch thermische Decarboxylierung das ebenfalls bekannte³⁾ Cyclopenteno-(5, 6)-pyridon-(2) (IV) entstand. Die Umsetzung der Aminoverbindung I mit salpetriger Säure führte nicht direkt bis zur Oxysäure III, sondern nur zum 2-Oxy-cyclopenteno-(5, 6)-pyridin-carbonsäure-(3)-amid (V), das sich mit HCl zur Säure III und weiter durch Decarboxylieren zum Pyridon IV abbauen ließ.



- I: $R_1 = \text{NH}_2$; $R_2 = \text{CONH}_2$
 II: $R_1 = \text{NH}_2$; $R_2 = \text{COOH}$
 III: $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{COOH}$
 IV: $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{H}$
 V: $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{CONH}_2$

Bei der Umsetzung des Malonsäureamidamidins mit 1-Acetylcyclohexanon-(2) erhielten wir in alkoholischer Lösung bei Siedetemperatur, im Gegensatz zu der im Vorigen beschriebenen Reaktion mit Oxymethylen-cyclopentanon, nur Verharzungsprodukte. Dagegen ließ sich die Kondensation in wäßrigem Medium in der Kälte durchführen. Das entstandene 2-Amino-4-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid (VI) wurde mit salpetriger Säure in die 2-Oxy-4-methyl-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3) (VII) übergeführt, die sich thermisch zum 4-Methyl-Bz-tetrahydrochinolon-(2) (VIII) decarboxylieren ließ.

Weder das Amid VI noch eines seiner beiden Abbauprodukte (VII, VIII) ist bisher in der Literatur beschrieben. Der OH-freie Grundkörper dieser Chinolinderivate ist ebenfalls unbekannt⁴⁾. Auch eine Aufspaltung des hydroaromatischen Ringes von VIII durch Permanganatoxydation würde zu keinem Konstitutionsbeweis führen, da sowohl bei Chinolin- als auch bei Isochinolinstruktur⁵⁾ das gleiche Oxydationsprodukt (2-Oxy-pyridin-4, 5, 6-tricarbonsäure) zu erwarten wäre. Eine Entscheidung brachte die Infrarotspektroskopie. Durch Vergleich des Absorptionsspektrums von VI mit denen entsprechender Testsubstanzen⁶⁾ darf man die Chinolinstruktur als gesichert annehmen.



- VI: $R_1 = \text{NH}_2$; $R_2 = \text{CONH}_2$
 VII: $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{COOH}$
 VIII: $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{H}$
 IX: $R_1 = -\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{COCH}_3$;
 $R_2 = \text{CONH}_2$

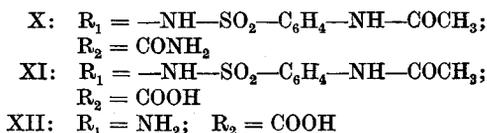
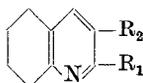
⁴⁾ H. K. Sen-Gupta [J. chem. Soc. (London) 107, 1366 (1915)], sowie später H. K. Sen und U. Bose [J. Indian chem. Soc. 4, 54 (1927)] führten zwar eine entsprechende Kondensation des Acetylcyclohexanons mit Cyanacetamid durch, ohne das Reaktionsprodukt jedoch identifizieren zu können.

⁵⁾ Die dritte Möglichkeit, Struktur eines isomeren Chinazolinderivates, ist durch den Abbau von VI zu der um zwei Stickstoffatome ärmeren Oxysäure VII ausgeschlossen.

⁶⁾ Chinolin, Isochinolin, 2-Amino-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid, 1,3-Dioxy-4-cyan-Bz-tetrahydro-isochinolin. — Die Aufnahmen verdanken wir Herrn Prof. Dr. R. Mecke, Freiburg; die Auswertung übernahm Herr Prof. Dr. H. Luther, Braunschweig. Beiden Herren danken wir auch an dieser Stelle verbindlichst für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen.

Das Amid VI wurde durch Umsetzung mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid bei Gegenwart von Triäthylamin⁷⁾ in das 2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-4-methyl-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid (IX) übergeführt.

Die analoge Kondensation des Sulfochlorides mit dem in der zit. Mitt.¹⁾ beschriebenen 2-Amino-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid führte zum entsprechenden 2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid (X). Durch alkalische Verseifung entstand daraus die freie 2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3) (XI), während die Einwirkung von HCl unter gleichzeitiger Aufspaltung an der Sulfonamidgruppe zur 2-Amino-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3) (XII) führte. Die hier und im Folgenden beschriebenen Sulfonamide sollen nach hydrolytischer Abspaltung der Acetylgruppe auf ihre bakterizide Wirksamkeit geprüft werden.



Die Reaktion des Malonsäureamidamidins mit Acetessigsäureäthylester war bereits von *Pinner*⁸⁾ studiert worden, der dabei eine Verbindung erhielt, die er als Acetamidomethoxy-pyrimidin (XIII) ansprach. Da bei unseren bisher durchgeführten Umsetzungen mit dem Amidamidin der Malonsäure in keinem Falle die Bildung von Pyrimidinderivaten beobachtet worden war und somit Zweifel an der Richtigkeit der *Pinner*schen Annahme auftauchen mußten, führten wir die Kondensation des Amidins mit Acetessigester unter den von diesem Autor angewandten Bedingungen erneut durch. Das Reaktionsprodukt, das die von *Pinner* beschriebenen Eigenschaften zeigte, erwies sich dabei nicht als Pyrimidinderivat, sondern als das isomere Pyridin XVI (6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid). Aus den Mutterlaugen konnte jedoch ein zweites, von *Pinner* übersehenes Reaktionsprodukt isoliert werden, das sich als 6-Oxy-4-methyl-pyrimidyl-(2)-acetamid (XIII) erwies. Durch Modifizierung der Versuchsbedingungen ließ sich die Ausbeute an beiden Isomeren verbessern.

Der Konstitutionsbeweis des Nicotinsäureamides XVI ließ sich durch Umsetzung mit HNO_2 nicht erreichen. Es entstand dabei das Nitrosoderivat XVII, so daß man auf diesem Wege nicht über die Dioxysäure XVIII zum bekannten⁹⁾ 2,6-Dioxy-4-methylpyridin (XIX) abbauen konnte. Auch die saure oder alkalische Verseifung der Carbonamidgruppe gelang unter den üblichen Bedingungen nicht. Erst mit starker Schwefelsäure trat Reaktion ein, die jedoch, über die Verseifung der CONH_2 -Gruppe hinausgehend, zur Desaminierung führte, wobei, durch die so entstandene Oxygruppe in β -Stellung zum Carboxyl aktiviert, Decarboxylierung der intermediär gebildeten Dioxymethylnicotinsäure (XVIII) erfolgen mußte. Das erhaltene Abbauprodukt erwies sich als identisch mit dem Pyridon XIX⁹⁾. Das

⁷⁾ Vgl. *W. Loop* und *E. Lührs*, *Liebigs Ann. Chem.* 580, 225 (1952).

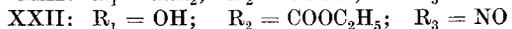
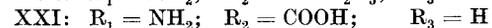
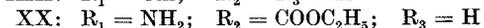
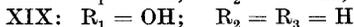
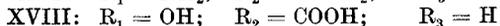
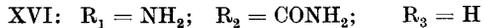
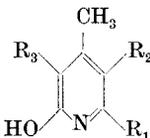
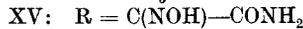
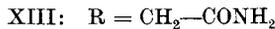
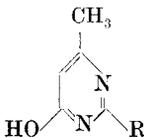
⁸⁾ *A. Pinner*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 28, 479 (1895).

⁹⁾ *H. Rogerson* und *I. F. Thorpe*, *J. chem. Soc. [London]* 87, 1692 (1905).

6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid (XVI) wurde mit Acetanhydrid in sein Mono-Acetylderivat übergeführt. Daß hierbei die Acetylierung an der Oxygruppe erfolgte, bewies das Ausbleiben der Eisenchloridreaktion.

Im Rahmen der Konstitutionsaufklärung des Amides XVI wurde der entsprechende 6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureäthylester (XX) aus Acetessigester und Malonsäureäthylester-iminoäthyläther synthetisiert. Auch hier führte die Umsetzung mit H_2SO_4 direkt zum Pyridon XIX, während die Verseifung mit HCl die freie, aus ihrem Amid beim Abbau mit Schwefelsäure nicht zu erhaltende 6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäure (XXI) lieferte, die sich mit H_2SO_4 wiederum zum Pyridon XIX abbauen ließ. — Die Einwirkung von salpetriger Säure auf den Aminocarbonsäureester XX führte zum 2,6-Dioxy-5-nitroso-4-methyl-nicotinsäureäthylester (2,6-Dioxy-5-oximino-4-methyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridin-carbonsäure-(3)-äthylester (XXII), der in der Literatur bereits beschrieben ist¹⁰).

Das 6-Oxy-4-methyl-pyrimidyl-(2)-acetamid (XIII) wurde zum Beweise seiner Konstitution mit HCl in das bekannte 6-Oxy-2,4-dimethyl-pyrimidin (XIV) übergeführt¹¹). Die Umsetzung von XIII mit HNO_2 ergab eine Verbindung, der wir die Oximstruktur XV zuschreiben¹²).



Während der cyclische Ketocarbonsäureester 5-Phenyl-cyclohexadion-(1, 3)-dicarbonsäure-(4, 6)-diäthylester keine Kondensation mit dem Malonsäureamidamidin einging, reagierte der einfache Grundkörper, der Cyclohexanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester, in glatter Weise. Die dabei zunächst, unter Abspaltung eines Mols Alkohol, entstandene ringoffene Verbindung, der man die Struktur XXIII zuweisen muß, konnte leicht mit Eisessig zum 1-Oxy-3-amino-Bz-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(4)-amid (XXIV) cyclisiert werden. Auch beim Kochen mit Wasser trat, allerdings weniger glatt, Ringschluß zum gleichen Carbonsäureamid ein.

Die Identifizierung dieses Amides (XXIV) als Isochinolinabkömmling erfolgte durch Vergleich seines Infrarot-Spektrums mit den Spektren geeigneter Testsubstanzen (vgl. Fußnote⁶) und Versuchsteil).

¹⁰) Ebenda, S. 1688.

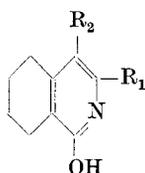
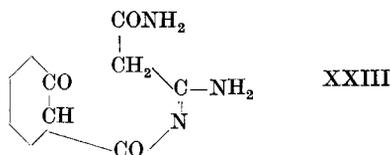
¹¹) R. Wollner, J. prakt. Chem. (2), 29, 131 (1884).

¹²) Nitrosierung am Kern würde ein echtes Nitrosoderivat (mit positiver Liebermann-Reaktion) ergeben.

Mit HCl wurde die Verbindung zum 3-Amino-Bz-tetrahydro-isochinolon-(1) (XXV) abgebaut. Das gleiche Isochinolon entstand auch direkt aus dem ring-offenen Zwischenprodukt mit HCl.

Ein mit dem Reaktionsprodukt XXIV isomeres Chinazolinderivat, wie man es in Analogie zu der im Vorigen beschriebenen Kondensation mit Acetessigester erwarten könnte, wurde nicht gebildet.

Das Amid XXIV wurde durch Umsetzung mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid bei Gegenwart von Trimethylamin⁷⁾ in das 1-Oxy-3-(p-acetaminobenzolsulfon-amido)-Bz-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(4)-amid (XXVI) übergeführt.



- XXIV: $R_1 = \text{NH}_2$; $R_2 = \text{CONH}_2$
 XXV: $R_1 = \text{NH}_2$; $R_2 = \text{H}$
 XXVI: $R_1 = \text{—NH—SO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—NH—COCH}_3$
 $R_2 = \text{CONH}_2$

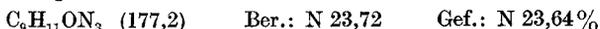
Wir möchten an dieser Stelle für die Hilfe durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und aus dem „Fonds der Chemie“, die uns die Durchführung der vorliegenden Arbeit ermöglicht hat, unseren Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche

2-Amino-cyclopenteno-(5, 6)-pyridin-carbonsäure-(3)-amid (I)

3,0 g (0,0224 Mol) der Natriumverbindung des Oxymethylencyclopentanons¹³⁾ und 3,1 g (0,0225 Mol) Malonsäureamidamidin-hydrochlorid¹⁴⁾ wurden mit 30 ml abs. Methanol 15 Stdn. lang unter Rückfluß (CaCl₂-Rohr auf dem Kühler!) auf dem Wasserbad erwärmt. Die noch heiß vom gelblichen Kristallrückstand abgesaugte, viskose Lösung schied nach einiger Zeit grobe Kristalle aus, die nach dem Waschen mit verd. Alkohol und dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol (unter Zusatz von Tierkohle) den Fp. 254° zeigten. Der zur Entfernung des Natriumchlorides mit kaltem Wasser ausgezogene Rückstand wurde mehrfach mit siedendem Methanol extrahiert, wodurch eine zusätzliche Menge des Reaktionsproduktes gewonnen werden konnte. Ausbeute: 1,0 g (25% d. Th.).

Die Verbindung kristallisiert aus Alkohol in farblosen Nadeln, die sich leicht in konz. und verd. Mineralsäuren und Eisessig, schwerer in Alkohol, sehr schwer in Wasser lösen. Die Lösungen zeigen intensive blaue Fluoreszenz.



Mit HCl entsteht daraus das Hydrochlorid (des Amides); nach dem Umkristallisieren aus wenig verd. HCl: farblose Nadeln vom Fp. 288—290° (Zers.).

Durch wiederholtes Umlösen des bei der Alkoholextraktion zurückbleibenden, schmutzigen Kristallrückstandes aus Wasser konnten geringe Mengen einer Substanz als Neben-

¹³⁾ W. C. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 53, 3161 (1931).

¹⁴⁾ A. Pinner, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 479 (1895).

¹⁵⁾ Bei Umsetzung in NH₃-gesätt. sied. Methanol oder in wäbr. Methanol bei Gegenw. von Piperidin in der Kälte entsteht die Verbindung ausschließlich.

produkt gewonnen werden¹⁵⁾, die nach dem Umkristallisieren aus H₂O (Tierkohle) in schwach gelblichen, langen Nadeln vom Fp. 310° (Zers.) anfiel, aber nicht weiter untersucht wurde. Leicht löslich in heißem Wasser, verd. und konz. Säuren; wenig löslich in heißem, kaum in kaltem Alkohol.

Gef.: N 36,48%.

Aus verd. H₂SO₄ kristallisiert das Sulfat; farblose, feine Nadeln vom Fp. 283—285° (Zers.). — Alkoh. Pikrinsäure fällt aus wäßriger Lösung das schwerlösliche Pikrat in gelben Nadeln, die sich oberhalb 310° allmählich zersetzen, ohne zu schmelzen.

2-Amino-cyclopenteno-(5,6)-pyridin-carbonsäure-(3) (II)

1,5 g des Amides (I) wurden mit 10 ml konz. HCl 10 Stdn. lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die eingeengte und nach Zusatz von Tierkohle heiß filtrierte Lösung schied nach dem Kühlen das Hydrochlorid der Aminosäure in farblosen Nadeln ab, die nach dem Umkristallisieren aus verd. HCl den Fp. 259° (Zers.) zeigten. Durch Neutralisieren in wäßriger Lösung mit Natronlauge und vorsichtiges Ansäuern mit einigen Tropfen Eisessig fiel die freie Säure. Neutralisieren der salzsauren Mutterlauge ergab eine zweite, unreinere Portion. Gesamtausbeute: 1,2 g (80% d. Th.).

Die Aminosäure bildet nach dem Umkristallisieren aus sehr viel Wasser, oder besser, aus 50%iger Essigsäure, farblose, feine Nadelchen, Fp. 311—313° (Zers.). Leicht löslich in Eisessig, Mineralsäuren und Alkalilauge, sehr schwer in Wasser und Alkohol.

C₉H₁₀O₂N₂ (178,2) Ber.: N 15,72 Gef.: N 15,95%.

2-Oxy-cyclopenteno-(5,6)-pyridin-carbonsäure-(3) (III)

0,5 g des Hydrochlorides (Fp. 259°) der Aminosäure (II) wurden in 15 ml 15%iger H₂SO₄ heiß gelöst, gekühlt und mit 0,3 g (0,5-molarer Überschuß) NaNO₂, gelöst in wenig Wasser, versetzt. Nach 2stündigem Erwärmen auf dem Wasserbad und Kühlen der zunächst klaren Lösung fiel die Oxysäure in feinen Kristallen, die nach mehrfachem Umlösen aus H₂O (Tierkohlezusatz) den Fp. 270° zeigten. Misch-Fp. mit der nach Literaturangaben³⁾ gewonnenen Säure: 269—270°. Ausbeute: 0,29 g (69% d. Th.). — Wäßrige FeCl₃-Lösung färbt rot.

Durch Erhitzen der Oxysäure über ihren Schmelzpunkt entstand das in Wasser leicht lösliche Cyclopenteno-(5,6)-pyridon-(2) (IV) in farblosen Nadeln, die bei 100—105° Kristallwasser verlieren und bei 180° schmelzen. Misch-Fp. mit Literaturpräparat³⁾: 181°. FeCl₃ färbt intensiv rot. — Aus verd. Alkohol fällt Pikrinsäure das Pikrat in gelben Nadeln; nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol Fp. 160°. Misch-Fp. mit Pikrat des nach Literaturangaben hergestellten Pyridons: 160—161°.

2-Oxy-cyclopenteno-(5,6)-pyridin-carbonsäure-(3)-amid (V)

0,18 g (0,01 Mol) des Amides I (Fp. 254°) wurden in 3,5 ml 20%iger H₂SO₄ heiß gelöst, gekühlt und allmählich mit 0,21 g (0,03 Mol) NaNO₂ in 2 ml H₂O versetzt. Nach kurzzeitigem Erwärmen auf dem Wasserbad und anschließendem Kühlen wurde das ausgefallene Oxamid abgesaugt und zweimal aus H₂O umkristallisiert. Ausbeute: 0,14 g (78% d. Th.).

Die Verbindung bildet farblose, feine Nadeln, die sich unscharf bei 365° zersetzen. Leicht löslich in konz. und verd. Säuren, schwer in Wasser. Die verd. schwefelsaure Lösung zeigt blaue Fluoreszenz.

C₉H₁₀O₂N₂ (178,2) Ber.: N 15,72 Gef.: N 15,73%.

Durch 6stündiges Kochen des Oxyamides (V) mit konz. HCl unter Rückfluß, Abstumpfen mit Natronlauge und Kühlen fiel mit 70%iger Ausbeute die freie Oxysäure (III) in schmutzigen, feinen Nadeln. Fp. nach dem Umkristallisieren aus H₂O (unter Kohlezusatz): 266°. Misch-Fp. 267—269°. — Thermische Decarboxylierung der Oxysäure führte zum Pyridon (IV) vom Fp. 182°, Misch-Fp. 182°. Pikrat: Fp. 159°.

2-Amino-4-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid (VI)

7,0 g (0,05 Mol) 1-Acetyl-cyclohexanon-(2)¹⁶⁾ wurden in der gekühlten Lösung von 2,8 g (0,05 Mol) KOH in 20 ml 50%igen Methanols gemischt und mit der ebenfalls gekühlten Lösung von 6,9 g (0,05 Mol) Malonsäureamidamidin-hydrochlorid in 25 ml Wasser versetzt. Nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur (Erwärmen führt sofort zur Verseifung des Amidins) war das zunächst in Form öligler Tropfen abgeschiedene Reaktionsprodukt zu einer zähen, gelblichen Masse erstarrt. Die abgessene und eingeengte Mutterlauge schied nach dem Versetzen mit wenigen Tropfen Piperidin und längerem Stehen weitere Mengen ab. Die vereinigten, zur Entfernung von KCl gut mit Wasser gewaschenen und auf der Tonplatte getrockneten Portionen führten zu einer Rohausbeute von 4,6 g (45% d. Th.). Das Rohprodukt wurde in möglichst wenig 10%iger HCl gelöst und mit verd. Natronlauge wieder ausgefällt. Nach erneuter Umfällung und zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bildete das Amid farblose Nadeln, die ab 210° sintern und bei 215° schmelzen¹⁷⁾. Die Verbindung löst sich sehr leicht in Eisessig, heißem Alkohol und Mineralsäuren, mäßig in heißem, schwer in kaltem Wasser. Aus sauren oder alkalischen Lösungen wird sie durch Wasser nur in ölig-klebriger Konsistenz gefällt.

$C_{11}H_{15}ON_3$ (205,3) Ber.: C 64,36 H 7,37 N 20,47
Gef.: » 64,24 » 7,33 » 20,70%.

Pikrinsäure fällt aus alkoholischer Lösung das schwerlösliche Pikrat; aus Alkohol lange, gelbliche Nadeln vom Fp. 251° (Zers.).

2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-4-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid (IX)

In einem dreifach tubulierten, 250 ml fassenden Rundkolben mit aufgesetztem KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler (CaCl₂-Rohr!) wurden 4,10 g (0,02 Mol) 2-Amino-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amid (VI), über P₂O₅ getrocknet und fein pulverisiert, mit 5,6 g (0,024 Mol) ebenso vorbehandelten p-Acetaminobenzolsulfochlorides und 80 ml Dichloräthan versetzt und im Ölbad auf 40° angewärmt. In das gut gerührte Gemisch wurden sodann 20 ml einer Lösung von 25 g Trimethylamin in 250 ml trockenem Benzol im Laufe einer Stunde zugetropft, während die Temperatur auf 50—60° gesteigert und unter fortwährendem Rühren 7 Stdn. lang gehalten wurde. Zur Ergänzung des zum Teil verflüchtigten Trimethylamins wurden nach 3 Stdn. weitere 5 ml der benzolischen Lösung nachgegeben.

Das nach Beendigung der Reaktion vom Lösungsmittel durch Destillation bei 110° Badtemperatur weitgehend befreite Produkt wurde zur Entfernung nicht umgesetzten Ausgangsmaterials 1 Std. lang mit 50 ml 5%iger Salzsäure in der Wärme digeriert und der nach dem Kühlen und Absaugen hinterbleibende Rückstand mit 80 ml Methanol heiß aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 10%iger Kalilauge bei 30° zur Lösung gebracht und nach erneutem Filtrieren das Sulfonamid durch Neutralisieren mit verd. HCl zur Fällung gebracht. Ausbeute: 5 g (62% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus sehr viel Wasser bildete es farblose, feine Kristalle vom Fp. 258—260° (Zers.), die sich sehr leicht lösen in heißem Alkohol und Mineralsäuren (daraus durch Alkali wieder fällbar), leicht in Laugen, sehr schwer in Wasser.

$C_{19}H_{22}O_4N_4S$ (402,4) Ber.: C 56,71 H 5,51 N 13,92¹⁸⁾
Gef.: » 55,37 » 5,63 » 13,70%.

Wurde bei der obigen Umsetzung die doppelte Menge Sulfochlorid angewandt, so entstand ebenfalls das Mono-sulfonamido-derivat.

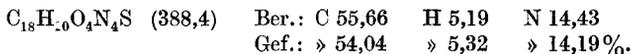
¹⁶⁾ W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. 377, 89 (1910).

¹⁷⁾ Die hier beobachtete Sintererscheinung, die auch bei häufigstem Umkristallisieren bestehen bleibt, läßt bei der guten Übereinstimmung der gef. Analysendaten mit den ber. Werten auf eine geringfügige Verunreinigung an isomerem Isochinolinderivat schließen.

¹⁸⁾ Sämtl. hier u. a. O. beschriebenen Sulfonamide zeigen infolge schwieriger Verbrennung zu niedrige C-Werte.

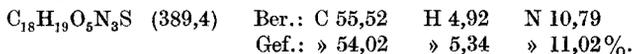
2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-5, 6, 7, 8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid (X)

7,7 g (0,05 Mol) über P_2O_5 getrockneten und fein gepulverten 2-Amino-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amides¹⁹⁾ wurden mit 9,3 g (0,05 Mol) ebenso vorbehandelten p-Acetaminobenzolsulfchlorides und 100 ml trockenen Dichloräthans vermischt und bei 50—60° in der bei der Darstellung von IX beschriebenen Weise mit insgesamt 40 ml der benzolischen Trimethylaminlösung umgesetzt. Reaktionsdauer 9 Stdn. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gelbliche Rückstand dreimal mit je 50 ml siedenden 50%igen Äthanols behandelt zur Extraktion nicht umgesetzten Ausgangsmaterials, aus 10%iger Natronlauge mit verd. HCl umgefällt und mit siedendem Wasser gut gewaschen, worauf das Sulfonamid in farblosen, feinen Kristallen vom Fp. 308 bis 310° (Zers.) anfiel, die sich mäßig in kalter Alkalilauge und konz. Mineralsäuren, sehr schwer in heißem Alkohol, nicht in Wasser lösen. Ausbeute: 12,5 g (80% d. Th.).



2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-5, 6, 7, 8-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3) (XI)

2,0 g des obigen Sulfonamides (X) wurden mit 25 ml 10%iger Kalilauge 2 Stdn. lang unter Rückfluß gekocht. Nach einer Stde. war bereits alles gelöst. Die noch heiße, filtrierte Lösung wurde mit verd. HCl angesäuert (Kongo) und die farblose, feinkristalline Fällung nach dem Absaugen mit 50%igem, siedendem Äthanol mehrfach in kleinen Portionen extrahiert. Aus der noch heiß über Tierkohle filtrierten Lösung schied sich beim Einengen bis zur beginnenden Kristallisation die Säure in farblosen, seidigen Nadeln ab, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 222° (Zers.) schmolzen. Leicht löslich in Mineralsäuren, Alkalilauge und heißem Alkohol, mäßig in Wasser. Ausbeute: 1,2 g (60% d. Th.).

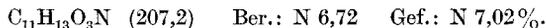


0,1 g des 2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amides (X) wurden mit 3 ml 30%iger HCl 2 Stdn. lang unter Rückfluß erhitzt. Die noch heiß über Tierkohle abfiltrierte Lösung wurde zur Vertreibung der Hauptmenge HCl wenig eingengt und mit Natronlauge bis zur gerade noch kongosauren Reaktion abgestumpft, worauf die freie 2-Amino-tetrahydrochinolin-carbonsäure (XII) in feinkristalliner Form ausfiel. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Essigsäure: farblose Blättchen vom Fp. 290° (Zers.); Misch-Fp. mit der nach Literaturangaben hergestellten Säure¹⁹⁾: 289 bis 291°. Ausbeute: 0,035 g.

2-Oxy-4-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3) (VII)

0,7 g (0,0034 Mol) des 2-Amino-4-methyl-Bz-tetrahydrochinolin-carbonsäure-(3)-amides (VI) wurden in üblicher Weise mit $NaNO_2$ (0,5 g = 0,0072 Mol) in schwefelsaurer Lösung (5 ml 20%ige H_2SO_4) umgesetzt. Nach kurzzeitigem Erwärmen und mehrstündigem Stehen in Eis wurde die ausgefallene Oxysäure abgesaugt, gewaschen und zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Durch Einengen und Abstumpfen der schwefelsauren Mutterlauge wurden weitere geringe Mengen isoliert. Ausbeute: 0,52 g (75% d. Th.).

Die Oxysäure bildet farblose Nadeln, die sich leicht in heißem Eisessig und Alkohol, schwerer in Wasser und verd. Säuren lösen; Fp. 240° (ab 230° Sintern).



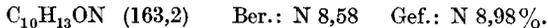
4-Methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydrochinolon-(2) (VIII)

0,3 g der obigen Oxysäure (VII) wurden durch Erhitzen über ihren Schmelzpunkt in üblicher Weise decarboxyliert. Durch Extrahieren der bräunlichen erkalteten Schmelze

¹⁹⁾ A. Dornow und E. Neuse, Chem. Ber. 84, 302 (1951).

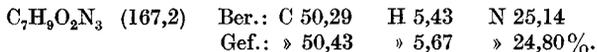
mit siedendem H_2O , Filtrieren über Tierkohle, starkes Einengen und Kühlen ließen sich 0,1 g des Chinolons zur Kristallisation bringen.

Die Verbindung bildet nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig verd. Alkohol farblose, lange Nadeln vom Fp. 217—218° (ab 200° Sintern), die sich sehr leicht in heißem Alkohol und Wasser, schwerer in heißem Benzol und Chloroform lösen; unlöslich in Petroläther. Alkoholische $FeCl_3$ -Lösung färbt intensiv rot.



6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid (XVI) und 6-Oxy-4-methyl-pyrimidyl-(2)-acetamid (XIII)

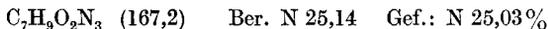
30,0 g (0,197 Mol) Natracetessigester wurden mit 30,0 g (0,217 Mol) Malonsäureamidamidin-hydrochlorid in 150 ml H_2O und 25 ml Äthanol bei 50° zur Lösung gebracht, filtriert und mit 5 ml Piperidin versetzt. Die im verschlossenen Gefäß stehengelassene, gelbliche Lösung begann schon nach 30 Min. Kristalle abzuschneiden, die nach 24 Std. einen festen Brei bildeten. Durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation des abgesaugten Kristallgemisches aus Wasser ließen sich aus den zunächst anfallenden, schwerer löslichen Fraktionen schließlich 9—10 g (27—30% d. Th.) des 6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamides (XVI) in farblosen Prismen vom Fp. 252° (Zers.) gewinnen, die sich schwer in kaltem, leicht in heißem Alkohol und Wasser, sehr leicht in Eisessig und Mineralsäuren lösen. Eisenchlorid färbt tief braunrot.



Das Hydrochlorid bildet farblose Nadeln, die bei 180—182° (Zers.) schmelzen; mit Wasser erfolgt rasch Hydrolyse. — Pikrinsäure fällt aus der alkoholischen Lösung des Amides das leicht lösliche Pikrat; gelbe, feine Nadeln (aus Alkohol) vom Fp. 207° (Zers.). — Sulfat: farblose Nadeln (aus 5% iger H_2SO_4) vom Fp. 224° (Zers.). — Mit Alkali wird aus Hydrochlorid und Sulfat das freie Amid vom Fp. 252° zurückgewonnen.

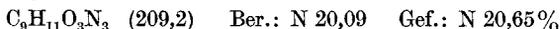
Aus den vereinigten Filtraten und Waschflüssigkeiten, die bei der Isolierung des obigen Nicotinsäurederivates anfielen, ließ sich durch starkes Einengen das zweite Reaktionsprodukt, das leichter lösliche 6-Oxy-4-methyl-pyrimidyl-(2)-acetamid (XVIII), isolieren. Nach längerem Stehenlassen der alkoholischen Mutterlauge mit wenig Piperidin und Aufarbeitung aller Restlösungen wurden neben Spuren des isomeren Nicotinsäurederivates weitere Mengen der Pyrimidinverbindung gewonnen, so daß die Ausbeute 18—20 g betrug (55—60% d. Th.).

Nach wiederholtem Umkristallisieren aus wenig Wasser fiel das 6-Oxy-4-methyl-pyrimidyl-(2)-acetamid in farblosen Nadeln vom Fp. 235—237° (Zers.) an, die sich mäßig in kaltem, leicht in heißem Alkohol und sehr leicht in Säuren und heißem Wasser lösen. Die Schmelze zeigt gelbgrüne Fluoreszenz.



6-Acetoxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid

Durch 5stündiges Erhitzen von 0,5 g 6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid (XVI) mit Acetanhydrid unter Rückfluß, Einengen der bräunlichen Lösung bis zur Sirupkonsistenz, Aufnehmen mit 10 ml Wasser, Behandeln mit Tierkohle, Filtrieren, erneutes Einengen und Kühlen und zweimaliges Umlösen der kristallinen Abscheidung aus wenig Wasser ließ sich das Acetylderivat gewinnen. Farblose Nadeln vom Fp. 249°, die sich leicht in Wasser und Alkohol, sehr leicht in Eisessig und Mineralsäuren lösen. $FeCl_3$ bewirkt keine Färbung.

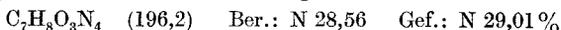


6-Oxy-2-amino-5-nitroso-4-methyl-nicotinsäureamid (XVII)

1,67 g (0,01 Mol) 6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid (XVI) wurden in 5 ml 20% iger Schwefelsäure heiß gelöst, gekühlt (wobei zum Teil das Sulfat ausfiel) und in

üblicher Weise mit 2,2 g (0,032 Mol) NaNO_2 behandelt. Die Lösung, die sofort grünlich-braune Farbe annahm, wurde zur Vervollständigung der Reaktion 10 Min. lang auf dem Wasserbad erwärmt und sodann längere Zeit mit Eis gekühlt. Es schieden sich bräunliche Kristalle ab, die zweimal aus verd. Salzsäure (3 Tropfen HCl auf 5 ml H_2O) umkristallisiert wurden, wobei man Sorge tragen mußte, daß die Temperatur der Lösung nicht über $70\text{--}80^\circ$ stieg. Ausbeute: 0,8 g.

Die Verbindung bildet gelbliche Nadeln vom Fp. 107° (Zers.); löslich in Wasser und Alkohol (sie ist daraus jedoch nicht ohne Zersetzung zurückzugewinnen), leicht löslich in warmer, verd. Essigsäure und Mineralsäuren. Die neutrale Lösung wird durch Eisen-(2)-sulfat grün gefärbt. *Liebermann*-Reaktion positiv.



2,6-Dioxy-4-methyl-pyridin (XIX)

0,5 g 6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid (XVI) wurden mit 2,5 ml 35%iger Schwefelsäure 8 Stdn. lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die mit Natronlauge neutralisierte Lösung wurde auf 0° abgekühlt, wobei das Pyridon allmählich in fast farblosen, feinen Nadeln zur Kristallisation kam. Durch Einengen der grünblau gefärbten Mutterlauge wurde eine weitere Menge gewonnen. Fp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Wasser (unter Zusatz von Tierkohle): $190\text{--}191^\circ$. Misch-Fp. mit dem nach Literaturangaben⁹⁾ hergestellten Pyridon: $189\text{--}190^\circ$. — FeCl_3 färbt kirschrot. — Ausbeute: 0,1 g.

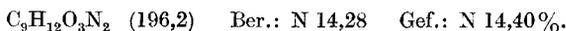
Mit Schwefelsäure entsteht das Sulfat; aus verd. H_2SO_4 farblose Nadeln vom Fp. 218 bis 219° (Zers.). Misch-Fp. mit Sulfat des Literaturpräparates: 218° (Zers.).

Alkoholische Pikrinsäure fällt aus der konz. wäßrigen Lösung des Pyridons das Pikrat in gelben, leicht löslichen und leicht hydrolysierbaren Nadeln vom Fp. $171\text{--}173^\circ$ (Zers.); Misch.-Fp. 170° (Zers.).

6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureäthylester (XX)

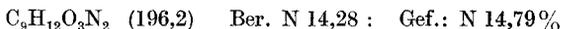
13,0 g (0,1 Mol) Acetessigester wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit der ätherischen Lösung von Malonsäureäthylesteriminoäthyläther versetzt, der aus 49 g (0,25 Mol) seines Hydrochlorides mit eisgekühlter Kaliumcarbonat-Lösung unter Äther im Scheidetrichter in Freiheit gesetzt war. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Äthers wurde das Gemisch 8 Stdn. lang unter Rückfluß auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Einengen der rötlichen Lösung und längerem Stehen bei 0° schieden sich feine, fast farblose Kristalle des Esters ab, die nach dreimaligem Umlösen aus Äthanol (Tierkohle) bei 242° schmolzen. Ausbeute: 5–6 g (25–30% d. Th.).

Der Ester löst sich leicht in Eisessig und Mineralsäuren, mäßig in heißem Wasser und Alkohol. FeCl_3 färbt tief braunrot.



Das Hydrochlorid des Esters bildet farblose Nadeln (aus verd. HCl) vom Fp. 169 bis 171° (Zers.).

Aus der alkoholischen Mutterlauge ließen sich 0,5 g einer in feinen, farblosen Nadeln vom Fp. 273° (Zers.) anfallenden Verbindung isolieren, die vermutlich den isomeren 4-Oxy-2-amino-6-methyl-nicotinsäureester darstellt und nicht weiter untersucht wurde.



Das Hydrochlorid bildet farblose Nadeln vom Fp. $196\text{--}197^\circ$ (Zers.), die sich leicht in Alkali lösen, woraus mit Essigsäure der freie Ester zurückzugewinnen ist.

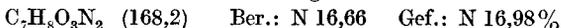
2,6-Dioxy-5-nitroso-4-methyl-nicotinsäureäthylester (XXII)

Bei der Umsetzung von 0,43 g (0,022 Mol) des 6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureäthylesters (XX) in 5 ml 15%iger Schwefelsäure (in der Wärme gelöst, dann gekühlt, wobei das Sulfat zum Teil wieder ausfiel) mit 0,45 g (0,065 Mol) NaNO_2 in 1 ml H_2O trat zunächst nur Gelbfärbung der Lösung ein. Erst nach 2 Tagen hatten sich geringe Mengen

(0,08—0,12 g) feiner, gelblicher Kristalle des Nitrosoderivates abgeschieden, die, vorsichtig aus Methanol umkristallisiert, bei 158° (Zers.) schmolzen, durch Sodalösung rot und durch FeSO₄ in konz. alkoholischer Lösung grün gefärbt wurden. *Liebermann-Reaktion* positiv. — Misch-Fp. mit Literaturpräparat¹⁹): 155—156° (Zers.).

6-Oxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäure (XXI)

Durch 6stündiges Kochen des 6-Oxy-2-amino-4-methylnicotinsäureesters (XX) mit konz. HCl unter Rückfluß und vorsichtiges Neutralisieren mit Natronlauge fällt die freie Aminosäure, die, dreimal aus H₂O umgelöst (Tierkohle), farblose Kristalle vom Fp. 251 bis 252° (Zers.) bildet, die sich leicht in heißem Alkohol und Wasser lösen. Die wäßrige Lösung wird durch Eisenchlorid tief rotviolett gefärbt. Ausbeute: 60—70% d. Th.



30%ige H₂SO₄ desaminiert und decarboxyliert die Aminosäure nach 5stündigem Kochen unter Rückfluß zum 2,6-Dioxy-4-methyl-pyridin (XIX), das durch Neutralisieren und Einengen der Lösung gewonnen werden kann; farblose Nadeln vom Fp. 190° (aus H₂O). Misch-Fp. mit dem nach Literaturangaben⁸) hergestellten Pyridon ohne Depression. — Das gleiche Pyridon entsteht bei der direkten Behandlung des Aminoesters (XX) mit 30%iger H₂SO₄ und Aufarbeiten wie oben; Fp. und Misch-Fp. 190—191°. — Pikrat: Fp. 172° (Zers.).

6-Oxy-2,4-dimethyl-pyrimidin (XIV)

1,17 g des 6-Oxy-4-methyl-pyrimidyl-(2)-acetamids (XIII) wurden mit 5 ml konz. HCl 30 Min. lang unter Rückfluß zum gelinden Sieden erhitzt, wobei unter CO₂-Entwicklung Reaktion eintrat. Das nach mehrstündigem Stehen in Eis abgeschiedene Hydrochlorid des Reaktionsproduktes bildete nach dem Umkristallisieren aus sehr verd. HCl schwach rosa gefärbte Nadeln, die bei 318—320° unter Zers. schmelzen und sich schwer in Alkohol lösen, leicht dagegen in kaltem Wasser oder HCl. Misch-Fp. mit dem nach Literaturangaben¹¹) hergestellten Hydrochlorid: 320—321° (Zers.).



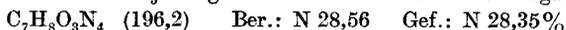
Aus der stark eingeeengten Mutterlauge ließ sich das gebildete Ammoniumchlorid isolieren.

Durch Neutralisieren der Lösung des Hydrochlorides mit Natronlauge entstand das freie 6-Oxy-2,4-dimethyl-pyrimidin, das durch Eindampfen der Lösung, Aufnehmen mit siedendem Benzol und zweimaliges Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel in farblosen Nadeln vom Fp. 194° anfiel. Misch-Fp. mit dem nach Literaturangaben hergestellten Präparat¹¹): 193°.

Isonitrosoderivat (XV) der Verbindung (XIII)

2,0 g (0,012 Mol) 6-Oxy-4-methyl-pyrimidyl-(2)-acetamid wurden in 10 ml 10%iger H₂SO₄ gelöst, gekühlt und mit der Lösung von 1,8 g (0,026 Mol) NaNO₂ in wenig Wasser versetzt. Nach wenigen Minuten begann die Abscheidung eines farblosen, voluminösen Niederschlags. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 15 Min. lang auf dem Wasserbad erwärmt, sodann gekühlt und das Kristallisat dreimal aus Wasser (Tierkohle) umgelöst, wobei das Isonitrosoderivat in farblosen Nadeln vom Fp. 234—235° (Zers.) anfiel. Ausbeute: 85% d. Th.

Die Verbindung löst sich leicht in Eisessig, heißem Wasser und Alkohol. Die konz. wäßrige Lösung wird von FeCl₃ rot gefärbt. *Liebermann-Reaktion* negativ.



1-Oxy-3-amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(4)-amid (XXIV)

a) Kondensation zum ringoffenen Zwischenprodukt (XXIII).

7,3 g (0,13 Mol) festes KOH wurden in 120 ml 50%igen Alkohols gelöst und nach gutem Eiskühlen mit 21,0 g (0,12 Mol) Cyclohexanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester²⁰) versetzt,

²⁰) A. Kötze und A. Michels, Liebigs Ann. Chem. 350, 210 (1906) und 358, 198 (1907).

worauf das Natriumsalz zum Teil als feinkristalliner, farbloser Niederschlag ausfiel. Nach Zugabe der eisgekühlten Lösung von 18,0 g (0,13 Mol) Malonsäureamidamidin-hydrochlorid in 100 ml Wasser wurde das Gemisch kurze Zeit gerührt. Innerhalb weniger Minuten verschwanden die öligen Tropfen des Carbonesters, während das Reaktionsprodukt in Form feiner weißer Nadeln auszukristallisieren begann, die bald zu dickem Kristallbrei erstarrten.

Nach 2stündigem Stehen in der Kälte wurde das Acetamidinderivat (XXIII) abgesaugt (aus der Mutterlauge oftmals geringe Nachfällung) und mehrmals gut mit Wasser, Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen, worauf es in für die Weiterverarbeitung genügend reiner Form anfiel. Fp. 168—170° (Zers.); nach vorsichtigem Umkristallisieren aus viel Äthanol (nicht bis zum Sieden erwärmen!): Fp. 172—173° (Zers.). Ausbeute: 25—27 g (90—97% d. Th.).

Die Verbindung bildet feine, farblose Nadeln, die sich nur in der Wärme wenig in Alkohol, Wasser und Äther, gar nicht in Benzol und Chloroform lösen und sich empfindlich zeigen gegen längeres Kochen mit Alkohol oder Wasser sowie gegen Eisessig und Mineralsäuren, worin sie sich leicht (unter Cyclisierung) lösen. Warme Alkalilauge verseift sofort unter NH_3 -Entwicklung.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$ (225,2)	Ber.: C 53,32	H 6,71	N 18,66
	Gef.: » 53,40	» 6,45	» 18,20%

b) Cyclisierung zu XXIV

10,0 g des obigen Zwischenproduktes (XXIII) wurden in der gleichen Gewichtsmenge Eisessig in der Wärme zur Lösung gebracht. Die wenig eingeeengte Lösung schied nach einiger Zeit das Cyclisierungsprodukt als schwach rosa gefärbten Kristallbrei ab. Nach 12stündigem Stehen in der Kälte wurde das erstarrte Produkt auf einer Tonplatte abgepreßt und aus wenig verd. Essigsäure (unter Zusatz von Tierkohle) umkristallisiert, worauf das Isochinolinderivat in farblosen Prismen vom Fp. 200° anfiel. Aus Mutterlauge und Filtraten konnten durch erneutes Einengen und Stehenlassen sowie durch starkes Abstumpfen der sirupösen Restlösung mit Natronlauge weitere beträchtliche Mengen gewonnen werden. Ausbeute: fast quantitativ (9,0 g).

Die Verbindung bildet farblose, lichtbrechende Nadeln (aus verd. Alkohol) oder Prismen (Eisessig), die bei 192° sintern und bei 200° klar schmelzen (vgl. Fußnote¹⁷); sehr leicht löslich in Eisessig und Mineralsäuren, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in CS_2 und CCl_4 . Natronlauge verseift schon beim gelinden Erwärmen unter NH_3 -Abspaltung. Alkoholische FeCl_3 -Lösung färbt in konz. Lösung gelbbraun.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ (207,2)	Ber.: C 57,96	H 6,32	N 20,28
	Gef.: » 58,14	» 6,26	» 20,16%

3-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-isochinolon-(I) (XXV)

1,0 g 1-Oxy-3-amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(4)-amid (XXIV) wurden mit 5 ml konz. HCl 1 Std. lang unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wurde, zum Schluß auf dem Wasserbad, zur Trockne gedampft, mit 1 ml Wasser und tropfenweise mit soviel verd. Natronlauge versetzt, bis gerade Neutralisation eingetreten war (Kongo). Nach erneutem Eindampfen zur Trockne wurde das Reaktionsprodukt durch Aufnehmen mit absol. Äthanol weitgehend von anorganischen Salzgemisch (NaCl und NH_4Cl) getrennt und das durch Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Kristallisat (0,75 g = 95% d. Th.) zweimal aus sehr wenig Wasser (Tierkohle) umkristallisiert (Einengen, Kühlen und Impfen erforderlich), worauf das Isochinolinderivat in farblosen Nadeln anfiel, die ab 195° sintern und bei 202° schmelzen. Leicht löslich in Alkohol und Wasser. FeCl_3 färbt gelbbraun.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ON}_2$ (164,2)	Ber.: N 17,06	Gef.: N 16,90; 17,37%
--	---------------	-----------------------

Die gleiche Verbindung entstand auch direkt aus dem ringoffenen Zwischenprodukt (XXIII) mit HCl; Aufarbeitung wie oben. Fp. 201—202°. Ausbeute: 90% d. Th.

Mit Salzsäure entsteht das Hydrochlorid, das aus sehr wenig Wasser langsam in farblosen Prismen vom Fp. 300—302° (Zers.) anfällt. Schneller, aber feinkristallin, läßt sich das Salz aus der konz. alkoholisch-salzsäuren Lösung durch tropfenweises Versetzen mit Chloroform gewinnen. Sehr leicht löslich in Wasser, leicht in Alkohol, kaum in CHCl_3 .

1-Oxy-3-(p-acetaminobenzolsulfonamido)-5, 6, 7, 8-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(4)-amid (XXVI)

10,4 g (0,05 Mol) 1-Oxy-3-amino-Bz-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(4)-amid (XXIV), über P_2O_5 getrocknet und fein gepulvert, wurden mit 12,8 g (0,055 Mol) ebenso vorbehandelten p-Acetaminobenzolsulfochlorides und 75 ml trockenen Dichloräthans versetzt und in der bei der Darstellung von IX beschriebenen Weise mit insgesamt 50 ml der benzolischen Trimethylaminlösung umgesetzt. Reaktionsdauer 9 Stdn. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Reaktionsprodukt 1 Std. lang mit 200 ml H_2O bei 90—100° digeriert und der nach dem Absaugen und Trocknen hinterbleibende Rückstand (8 g = 40% d. Th.) mit kalter, 10%iger Kalilauge erschöpfend extrahiert. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung mit HCl gelangte das freie Sulfonamid zur Abscheidung. Es bildete nach zweimaligem, erneutem Umfällen aus Alkalilauge und gründlichem Waschen mit viel heißem Wasser farblose, feine Kristalle, die sich ab 400° allmählich unter Dunkelfärbung zersetzten und sich mäßig in kalten konz. Mineralsäuren und Alkalilauge, kaum in Eisessig, siedendem Wasser oder Alkohol lösten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$ (404,4) Ber.: C 53,46 H 4,99 N 13,86
Gef.: » 52,77 » 5,30 » 13,93%

H. Luther; Auswertung der Infrarot-Spektren von
2-Amino-4-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydrochinolin-carbonsäure-
(3)-amid (VI) und
1-Oxy-3-amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-
(4)-amid (XXIV)

An den Spektren²¹⁾ der als Vergleichsubstanzen vorliegenden Verbindungen Chinolin (A) und Isochinolin (B) tritt vor allem der Unterschied an den Banden 1305 cm^{-1} (Chinolin stark, Isochinolin sehr schwach) hervor, ferner die Aufspaltung einer Bande bei 1125 cm^{-1} und 1140 cm^{-1} im Chinolin und bei 1140 cm^{-1} im Isochinolin.

In der Annahme, daß die Lage dieser charakteristischen Banden durch die Hydrierung am Benzolring keine nennenswerte Veränderung erfährt, wurden die Spektren durch Vergleich in den genannten beiden Frequenzbereichen ausgewertet.

Um auch für Bz-tetrahydrierte Verbindungen, deren Aufbau schon sehr ähnlich dem der zu analysierenden Substanzen ist, einen Anhalt zu gewinnen, wurden die Spektren der beiden weiteren Vergleichssubstanzen C und D herangezogen²¹⁾. Die Struktur der erstgenannten Verbindung entspricht nach der Literatur einem Tetrahydrochinolin, die der zweiten Substanz (D) einem Tetrahydroisochinolin. Diese Literaturangaben erhalten eine Bestätigung, wenn man die Spektren in den oben genannten Frequenzbereichen untersucht. In Substanz C tritt die Bande bei 1305 cm^{-1} und die bei 1125 cm^{-1} auf, während in der Substanz D die Bande

²¹⁾ Die Aufnahmen der I.R.-Spektren der beiden Substanzen VI und XXIV sowie der 4 Testsubstanzen A—D erfolgten im Institut für Physikalische Chemie der Univ. Freiburg i. Br mit Zweibündel-Spektrophotometer *Perkin-Elmer*, Mod. 21, und zwar (bis auf die flüssigen Stoffe A und B) nach der Methode von U. Schiedt und H. Reinwein [Z. Naturforschg. 7b, 270 (1952)].

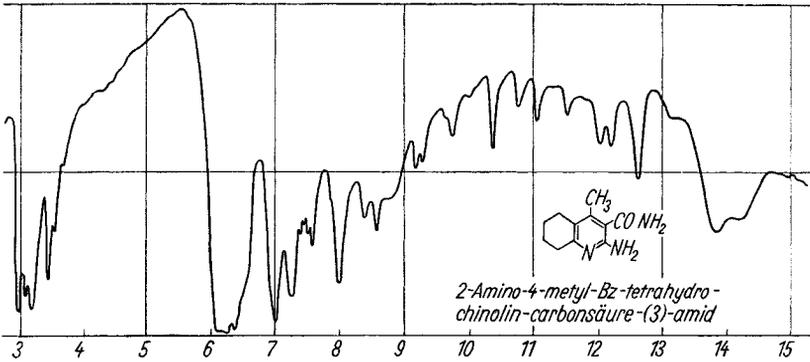


Abb. 1. 2-Amino-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid (VI)

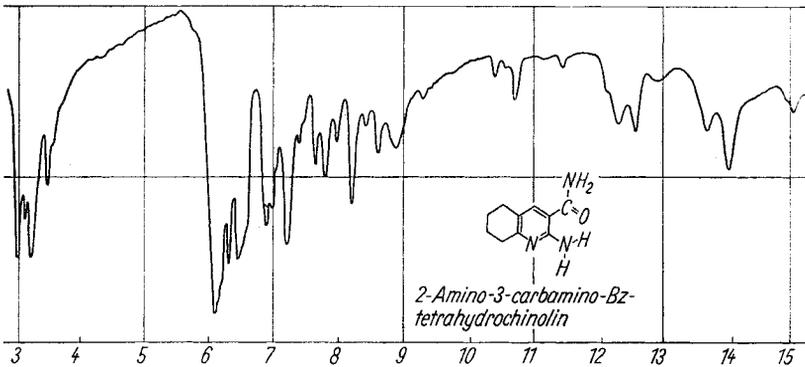


Abb. 1 a. 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid (C)

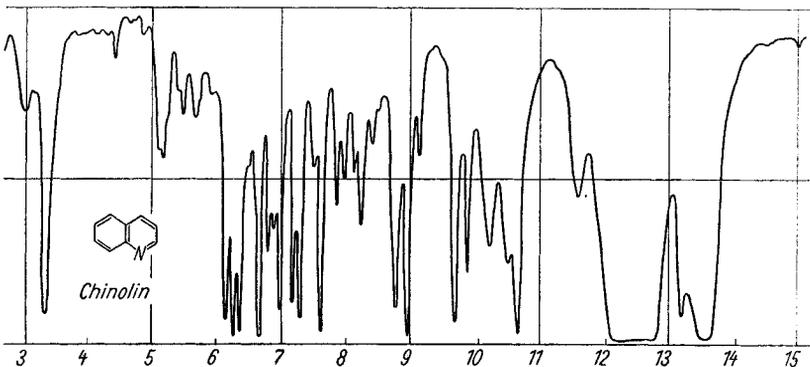


Abb. 1 b. Chinolin (A)

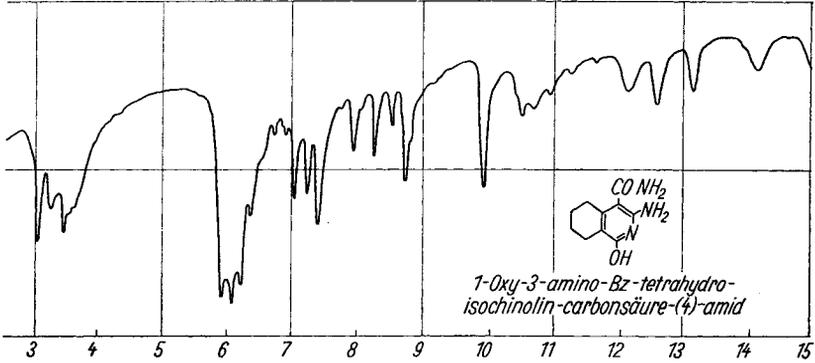


Abb. 2. 1-Oxy-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(4)-amid (XXIV)

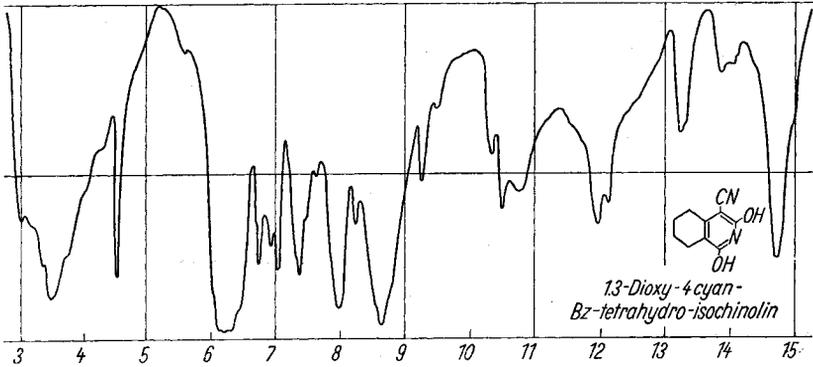


Abb. 2a. 1,3-Dioxy-4-cyan-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (D)

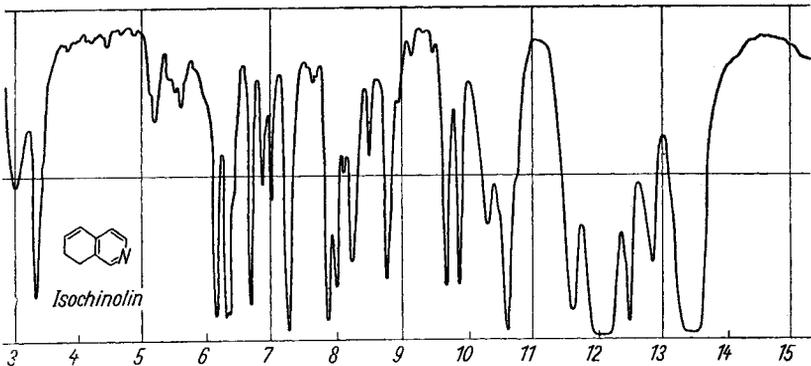


Abb. 2b. Isochinolin (B)

1305 cm^{-1} auf jeden Fall fehlt. Das Fehlen der Bande 1125 cm^{-1} in D kann nicht einwandfrei behauptet werden, da die langwellige Flanke einer bei 1160 cm^{-1} liegenden Bande dieses Gebiet stark überlagert.

Für die Auswertung der zur Diskussion stehenden Spektren dürfte daher tatsächlich die Heranziehung der mehrfach genannten Schlüsselbanden gerechtfertigt sein.

Es ergibt sich damit, daß die Substanz VI (Fp. 215°) mit einer Bande bei 1315 cm^{-1} und einer kräftigen Schulter bei 1130 cm^{-1} den Grundkörper eines Tetrahydro-chinolins enthält.

In der weiteren zu untersuchenden Substanz XXIV (Fp. 200°) fehlt die Bande bei 1315 cm^{-1} und im Gebiete 1130 cm^{-1} ist nur eine sehr schwache Bandenschulter zu beobachten, so daß danach in dieser Substanz ein Tetrahydro-isochinolinderivat vorliegt.

Es ist anzunehmen, daß eine Auswertung der Bandengruppen um 3 μ (2800 bis 3500 cm^{-1}) zusätzliches Material liefern würde. Die Dispersion des Steinsalz-Prismas reicht jedoch in diesem Gebiete nicht aus, um die hier liegenden O—H-, N—H- und C—H-Valenzschwingungen auszuwerten. Die Schichtdicke der Substanzen ist etwas zu groß gewählt, um die zwischen 6 und 7 μ (1700 und 1500 cm^{-1}) liegenden C=O-, C=C- und C=N-Valenzschwingungen sowie die NH_2 -Deformationsschwingungen im einzelnen voneinander zu isolieren.

1327. L. Hörhammer und K. H. Müller

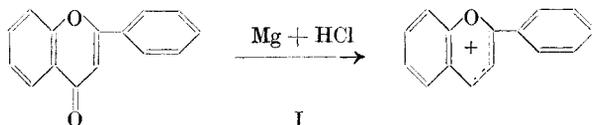
Zur Analytik der Flavone

V. Die Charakterisierung der Seitenphenylsubstitution durch einige Reaktionen der Reduktionsprodukte

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München
Direktor: Prof. Dr. L. Hörhammer

(Eingegangen am 24. Februar 1954)

Angeregt einmal durch die Möglichkeit, die Flavone leicht in Reduktionsprodukte überzuführen, welche sich durch den Gehalt an Flavylumsalzen (Anthocyane)¹⁾ auszeichnen (I), zum anderen durch die gründlich bearbeitete Analytik der



Anthocyane, suchten wir nach einfach ausführbaren und empfindlichen Reaktionen dieser Stoffklasse, welche auch für die Reduktionsprodukte der Flavone anwendbar sind. Hierbei sollten namentlich diejenigen Möglichkeiten zur Erkennung der Substitutionsverhältnisse der Flavylumsalze ausgenutzt werden, die

¹⁾ R. Willstätter und H. Mallison, S. B. preuß. Akad. Wiss., phys.-math. Kl. 769 (1914).