

Tafel 6

4-Alkoxy-2-picolinjodmethylate (VII)

Alkoxygruppe	Ausbeute %	Physikalische Eigenschaften
OCH ₃	96	weiße Nadeln, Fp. 168°
OC ₂ H ₅	97	schwach rosa gefärbte Nadeln, Fp. 146°
OC ₃ H ₇ (n)	94	gelbliche Nadeln, Fp. 104°
OC ₄ H ₉ (n)	88	gelbliche Kristalle, Fp. 103°
OC ₅ H ₁₁ (n)	88	gelbliche Kristalle, Fp. 102°

Frau *Christa Held* danke ich für ihre geschickte und gewissenhafte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeiten.

Anschrift: Prof. Dr. Elmar Profft, Merseburg, Illweg 2.

1692. Felix Zymalkowski

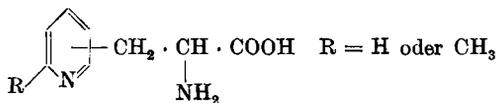
Über die Synthese von Pyridyl-alaninen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

Direktor: Prof. Dr. *O.-E. Schultz*

(Eingegangen am 28. März 1958)

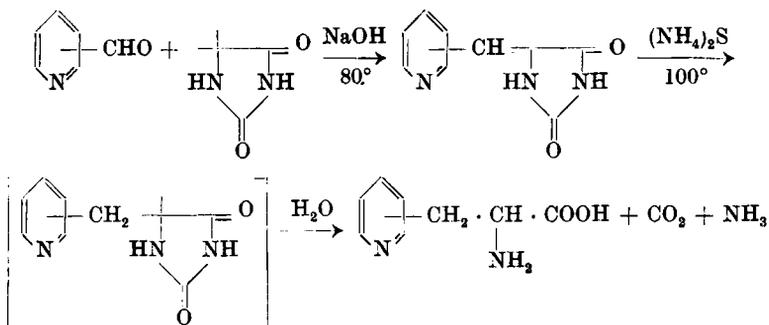
Kürzlich berichteten *R. R. Herr*, *T. Enkoji*, *R. L. Colescott* und *J. P. Lailey*¹⁾ über Versuche, durch Einführung geeigneter Substituenten in den Benzolring des Phenylalanins Stoffe in die Hand zu bekommen, die das Wachstum von Mikroorganismen hemmen. Wir sehen uns deshalb veranlaßt, früher als beabsichtigt die Synthese ähnlicher Verbindungen zu beschreiben, die wir aus dem gleichen Grunde hergestellt haben, und behalten uns vor, ihre physiologischen Eigenschaften gegebenenfalls später mitzuteilen. Während die genannten Autoren Methyl-, Mercapto- und Sulfonamid-Derivate des Phenylalanins als potentielle Antiaminosäuren synthetisierten, ersetzten wir den gesamten Benzolring durch den des Pyridins:



In Abhängigkeit von der Verknüpfungsstelle der Seitenkette mit dem Ring erhielten wir die gesuchten Verbindungen auf zwei verschiedenen Wegen:

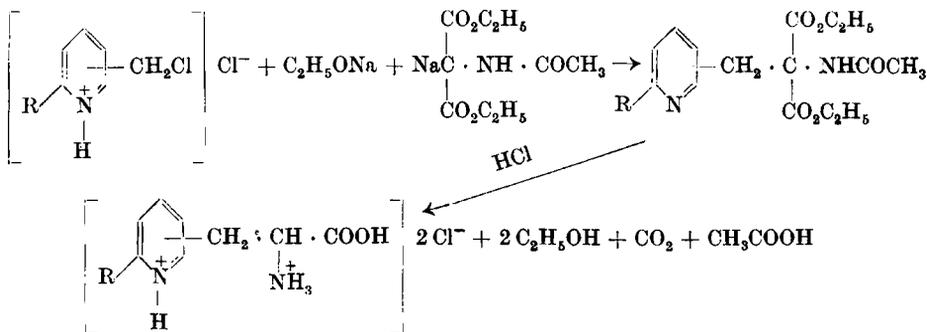
1. Durch Kondensation eines Pyridinaldehyds mit Hydantoin und Umwandlung des erhaltenen Pyridal-hydantoins mit Ammoniumsulfid in die entsprechende α -Amino- β -pyridyl-propionsäure:

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 79, 4229 und 4232 (1957).



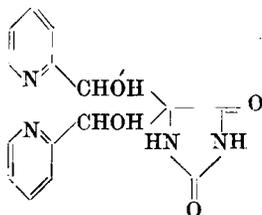
Nach dieser Methode wurde die α -Amino- β -[Pyridyl(3)]-propionsäure erhalten, sowie mit schlechterer Ausbeute die α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure.

2. Durch Umsetzung eines Chlorpicolins mit Acetaminomalonester und Verseifung des Kondensationsproduktes bei gleichzeitiger Decarboxylierung:



Diese Reaktionsfolge ergab gute Gesamtausbeuten, wenn der Alaninrest in 2- oder 4-Stellung zum Pyridinstickstoff angebaut wurde; die Umsetzung von β -Chlorpicolin mit Acetaminomalonester gelang dagegen nicht.

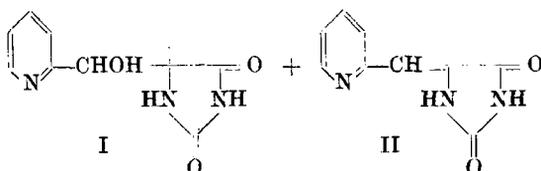
Zu Methode 1.: Der Versuch, einen Pyridinaldehyd mit Hydantoin zu kondensieren, wurde in einem anderen Zusammenhang bereits von *E. Profft*, *F. Schneider* und *H. Beyer*²⁾ gemacht, führte jedoch nicht zum gesuchten Pyridalhydantoin (II), sondern zu einem Additionsprodukt aus zwei Molekülen Aldehyd und einem Molekül Hydantoin:



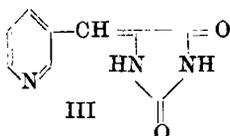
²⁾ J. prakt. Chem. 4. Reihe, Bd. 2, Heft 3, 154 (1955).

Dieser unerwünschte Reaktionsverlauf läßt sich vermeiden, wenn man die Kondensation in wäßriger Natronlauge durchführt. Allerdings zeigen sich dabei deutliche Unterschiede im chemischen Verhalten der einzelnen Pyridinaldehyde. Löst man beispielsweise äquivalente Mengen Pyridinaldehyd und Hydantoin in verdünnter Natronlauge und erwärmt das Gemisch 5 Stunden auf 80°, so entstehen folgende Reaktionsprodukte:

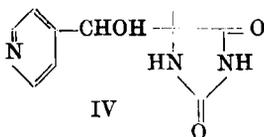
Aus Py(2)-aldehyd + Hydantoin:



Aus Py(3)-aldehyd + Hydantoin:



Aus Py(4)-aldehyd + Hydantoin:



Wird die Reaktionstemperatur auf 20° gesenkt, so bilden sich nur noch die aldolartigen Additionsprodukte des Pyridin(2)- und -(4)-aldehyds (I und IV), während der trägere Pyridin(3)-aldehyd nicht mehr mit Hydantoin reagiert. Geht man mit der Temperatur über 80° hinaus, sinken die Ausbeuten ganz allgemein, ohne daß das Gesamtbild sich ändert. Bemühungen, Verbindung IV durch nachträgliche Abspaltung von Wasser in das gesuchte γ -Pyridal-hydantoin zu überführen, mißlingen und hatten lediglich eine rückläufige Spaltung in Aldehyd und Hydantoin zur Folge.

Unter diesen Verhältnissen konnte nur das β -Pyridal-hydantoin (III) in zufriedenstellender Ausbeute erhalten werden, das α -Isomere (II) fiel nur in geringer Menge an, die Darstellung des γ -Isomeren gelang nicht. Verbindungen II und III ließen sich glatt in die gesuchten Pyridyl-alanine überführen, wenn Versuchsbedingungen eingehalten wurden, wie sie *W. J. Boyd* und *W. Robson*³⁾ für die Herstellung von Phenylalanin aus Benzal-hydantoin vorschreiben.

³⁾ Biochem. J. London 29, 546—554 (1935).

Zu Methode 2.: Der zur Umsetzung erforderliche Acetamino-malonester wurde nach einer Vorschrift von *M. Vignau*⁴⁾ durch acylierende Reduktion von Isonitrosomalonestern in 80% Ausbeute erhalten. Da sich die freien Chlorpicoline als unbeständig erwiesen, wurden sie erst im Reaktionsgefäß durch eine äquivalente Menge Natriumäthylat aus ihren Hydrochloriden in Freiheit gesetzt und sofort mit dem Natriumsalz des Acetaminomalonesters zur Reaktion gebracht. Die Kondensationsprodukte kristallisierten gut. Mit starker Salzsäure wurden sie quantitativ zu den Dihydrochloriden der entsprechenden Pyridyl-alanine verseift. Um Verunreinigungen mit Glykokoll, das durch Spaltung unveränderten Acetaminomalonesters entstanden sein könnte, mit Sicherheit auszuschließen, wurden die Äthylester der erhaltenen Aminosäuren hergestellt und durch Vakuumdestillation gereinigt. Glykokollester wurde dabei nicht gefunden; die durch Verseifung der Ester zurückgewonnenen Säuren unterschieden sich in keiner Weise von den zur Veresterung benutzten Ausgangsstoffen, die sich demnach in ausgezeichneter Reinheit gebildet hatten. Im einzelnen handelte es sich dabei um folgende Verbindungen:

- α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure
- α -Amino- β -[Pyridyl(4)]-propionsäure
- α -Amino- β -[6-Methylpyridyl(2)]-propionsäure.

Die drei isomeren β -Pyridyl-alanine lassen sich papierchromatographisch bei Benutzung des Systems Butanol/Eisessig/Wasser voneinander trennen. Obwohl die R_f -Werte sehr ähnlich sind, gelingt ihre Identifizierung leicht, weil mit Ninhydrin Farbflecke verschiedenartiger Tönung entstehen (graubraun bis rotbraun). Zum papierchromatographischen Nachweis von Verunreinigungen der Pyridyl-alanine mit Glykokoll empfiehlt sich das System Phenol/Wasser, in welchem das Glykokoll wesentlich langsamer wandert.

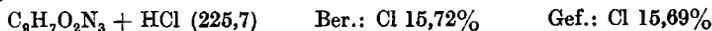
Dem Fonds der Chemie, der diese Arbeit finanziell unterstützte, sei an dieser Stelle aufrichtig gedankt.

Beschreibung der Versuche

β -Pyridal-hydantoin (III)

10 g Pyridin(3)-aldehyd und 11 g Hydantoin wurden mit 30 ccm 2n-Natronlauge gelöst und 5 Stunden auf 80° erwärmt. Eine kristalline Abscheidung, die sich nach dieser Zeit gebildet hatte, wurde durch Zugabe weiterer 30 ccm 2n-Natronlauge und kurzes Erwärmen gelöst und durch Zusatz von 60 ccm 2n-Salzsäure das β -Pyridal-hydantoin (III) in feinen weißen Nadeln abgeschieden. Zur Vervollständigung der Abscheidung wurde das Reaktionsprodukt über Nacht in den Kühlschrank gestellt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mehrfach mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 7,4 g gleich 42% d. Th., Fp. = 314°. Aus Pyridin wurden schöne Kristalle mit unverändertem Schmelzpunkt erhalten.

Hydrochlorid: Durch Abkühlung einer Lösung von III in einem geringen Überschuß 20%iger Salzsäure.

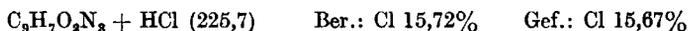


⁴⁾ Bull. Soc. chim. France, Mem. [5], 19, 638 (1952).

α -Pyridal-hydantoin (II)

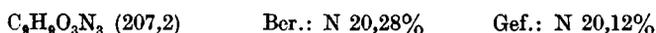
Gemäß obiger Vorschrift aus Pyridin(2)-aldehyd und Hydantoin. Das erhaltene Substanzgemisch (vgl. allgemeiner Teil) wurde mit der zehnfachen Menge Äthanol erhitzt und das Ungelöste abfiltriert. Aus dem erkalteten Filtrat kristallisierte reines α -Pyridal-hydantoin in gelben Prismen, Fp. = 236—236,5°.

Hydrochlorid: Durch Erwärmen von II mit einem geringen Überschuß konz. Salzsäure und Abkühlen der erhaltenen Lösung. Die Substanz schmolz bei 230° unter HCl-Abspaltung, erstarrte wieder und zeigte dann den Schmelzpunkt der freien Base von 236 bis 236,5°.

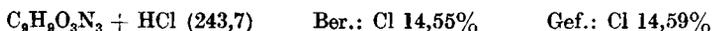


Pyridyl(2)-hydantoyl(5)-carbinol (I)

1 g Pyridin(2)-aldehyd und 1 g Hydantoin wurden mit Hilfe von 3 ccm 2n-Natronlauge in Lösung gebracht und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Eine kristalline Abscheidung, die sich während dieser Zeit gebildet hatte, wurde durch Zusatz von 12 ccm n-Salzsäure und kurzes Erwärmen in Lösung gebracht, anschließend wurde mit 9 ccm 2n-Natronlauge neutralisiert und abgekühlt. Dabei schieden sich 1,9 g Pyridyl(2)-hydantoyl(5)-carbinol (I) in weißen Kristallen ab, das sind 94% d. Th. Nach Umkristallisation aus Wasser lag der Schmelzpunkt bei 202°.



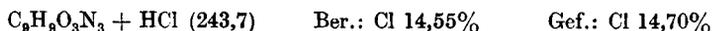
Hydrochlorid: Durch Erwärmen von (I) mit einem geringen Überschuß konz. Salzsäure und Abkühlung der erhaltenen Lösung, Fp. 208—212°.



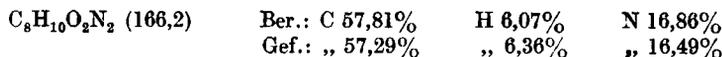
Pyridyl(4)-hydantoyl(5)-carbinol (IV)

Aus 1 g Pyridin(4)-aldehyd, 1 g Hydantoin und 3 ccm 2n-Natronlauge gemäß obiger Vorschrift bzw. durch fünfständiges Erwärmen des gesamten Gemischs auf 80°, Ausbeute 60% d. Th. Weiße Kristalle vom Fp. = 314—316°.

Hydrochlorid: Durch Erwärmen von IV mit einem geringen Überschuß 20%iger Salzsäure und Abkühlung der erhaltenen Lösung.

 α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure

2 g α -Pyridal-hydantoin (II) wurden mit 30 ccm 16%iger Ammoniumsulfid-Lösung im geschlossenen Rohr 3 Tage auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch bildete nun eine gelbbraune Lösung, in der einzelne Flocken schwammen. Diese wurden abgesaugt und verworfen, das Filtrat zunächst auf dem Wasserbad eingeeengt, dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 70 ccm heißem Wasser digeriert, unlöslicher Schwefel abfiltriert und das Filtrat erneut im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die rohe α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure hinterließ als fester gelber Rückstand, Ausbeute 1,5 g gleich 85% d. Th. Zur Analyse wurde die Verbindung einmal aus Methanol, ein zweites Mal aus wenig Wasser umkristallisiert und schmolz dann bei 204—205°.



α -Amino- β -[Pyridyl(3)]-propionsäure

Aus 2 g β -Pyridal-hydantoin (III) gemäß vorstehender Vorschrift. Ausbeute an Rohprodukt quantitativ, Umkristallisation aus 30%igem Äthanol bzw. aus wenig Wasser sehr verlustreich. Schmelzpunkt der reinen Verbindung unscharf zwischen 244 und 255°.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166,2)	Ber.: C 57,81%	H 6,07%	N 16,86%
	Gef.: „ 58,03%	„ 6,06%	„ 16,68%

2-Picolyl-acetaminomalonester

In einem mit Rührwerk, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben wurde ein Lösung von 4,6 g Natrium (0,2 Mol) in 70 ccm abs. Äthanol hergestellt, eine Lösung von 12,7 g Acetaminomalonester (0,06 Mol) in ebenfalls 70 ccm abs. Äthanol zuzufügen lassen und anschließend unter Rühren eine Lösung von 16,4 g 2-Chlorpicolinhydrochlorid (0,1 Mol) in wiederum 70 ccm abs. Äthanol zuzutropfen. Danach wurde unter Rückflußkühlung 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das ausgefallene Natriumchlorid abgetrennt und die klare Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Es hinterließ eine braune, sirupartige Masse, die beim Abkühlen teilweise kristallisierte. Der gesamte Rückstand wurde durch Erwärmen mit Isopropyläther gelöst und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Am nächsten Morgen hatten sich 9 g 2-Picolyl-acetaminomalonester abgeschieden, das sind 50% d. Th. Der Schmelzpunkt lag bei 90—91° und änderte sich durch Umlösen aus Isopropyläther nicht mehr. Der Mischschmelzpunkt mit Acetaminomalonester (Fp. = 92—93°) zeigte eine starke Depression.

4-Picolyl-acetaminomalonester

Aus 4-Chlorpicolinhydrochlorid gemäß vorstehender Vorschrift. Ausbeute 8,7 g gleich 48% d. Th., Schmelzpunkt nach Umkristallisation aus Wasser oder Isopropyläther 122—123°.

$C_{15}H_{20}O_5N_2$ (308,3)	Ber.: N 9,08%	Gef.: N 9,16%
------------------------------	---------------	---------------

[6-Methyl-2-picolyl]-acetaminomalonester

Aus 10,9 g Acetaminomalonester (0,05 Mol), 2,3 g Natrium (0,1 Mol) und 8,9 g 6-Methyl-2-chlorpicolinhydrochlorid (0,05 Mol) gemäß obenstehender Vorschrift. Der Eindampfrückstand wurde in wenig Methanol gelöst und mit viel heißem Wasser versetzt. Es schied sich 10 g [6-Methyl-2-picolyl]-acetaminomalonester als weiße Kristallmasse ab, das sind 67% d. Th. Die Substanz schmolz bei 101°, nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser bei 103—105°.

$C_{16}H_{22}O_5N$ (322,4)	Ber.: N 8,69%	Gef.: N 8,67%
----------------------------	---------------	---------------

 α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure

9 g 2-Picolyl-acetaminomalonester wurden mit 90 ccm 20%iger Salzsäure 5 Stunden auf 100° erhitzt und anschließend zur Trockne eingedampft. Es hinterließen 7 g α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure-dihydrochlorid als weiße Kristallmasse, das sind 100% d. Th. Nach Umkristallisation aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 200—210°.

$C_8H_{10}O_2N_2 + 2 HCl$ (239,1)	Ber.: C 40,18%	H 5,18%	N 11,72%
	Gef.: „ 40,00%	„ 5,12%	„ 11,69%

 α -Amino- β -[Pyridyl(4)]-propionsäure

Aus 5,6 g 4-Picolyl-acetaminomalonester wurden gemäß vorstehender Vorschrift 4,0 g α -Amino- β -[Pyridyl(4)]-propionsäure-dihydrochlorid erhalten, das sind 92% d. Th. Zur

Umwandlung in die freie Aminosäure wurden 2 g des Dihydrochlorids in 4 ccm Wasser gelöst und unter ständigem Schütteln 20 ccm heißes Pyridin zugesetzt. Der erhaltene Niederschlag enthielt nur noch Spuren von Chlor, die durch erneutes Umlösen aus Wasser/Pyridin restlos beseitigt wurden. Die freie Säure schmolz unter Verfärbung und Zersetzung bei 246°.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166,2)	Ber.: C 57,81%	H 6,07%	N 16,86%
	Gef.: „ 58,24%	„ 6,15%	„ 16,48%

α -Amino- β -[6-Methylpyridyl]-propionsäure

Aus 8 g [6-Methylpyridyl(2)]-acetaminomalonester wurden gemäß vorstehender Vorschrift 6,3 g α -Amino- β -[6-Methylpyridyl(2)]-propionsäure-dihydrochlorid erhalten, das sind 100% d. Th. Nach Umlösen aus Methanol/Äther lag der Schmelzpunkt bei 207—208°. Das Hydrochlorid gab beim Trocknen in der Pistole langsam HCl ab.

$C_8H_{12}O_2N_2 + 2 HCl$ (253,1)	Ber.: Cl 28,02%	Gef.: Cl 27,43%
-----------------------------------	-----------------	-----------------

α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure-äthylester

2 g α -Amino- β -[Pyridyl(2)]-propionsäure-dihydrochlorid wurden in 80 ccm abs. Äthanol suspendiert, bei 0° mit trockenem HCl-Gas gesättigt und 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, das zurückbleibende Esterhydrochlorid durch Schütteln mit einer Lösung von Ammoniak in Chloroform unter gleichzeitiger Kühlung mit Eiswasser⁵⁾ zerlegt, von Ammoniumchlorid abfiltriert, das Chloroform abgedunstet und der freie Ester im Vakuum destilliert. Er bildete ein schwach gelbes Öl vom $Kp_{0,5} = 117^\circ$, Ausbeute 1,2 g gleich 78% d. Th.

Hydrochlorid: Aus dem Ester durch Lösen in äthanolischer Salzsäure und Zusatz von Äther, Fp. = 179—181°.

$C_{10}H_{14}O_2N_2 + 2 HCl$ (267,2)	Ber.: Cl 26,50%	Gef.: Cl 26,39%
--------------------------------------	-----------------	-----------------

α -Amino- β -[Pyridyl(4)]-propionsäure-äthylester

Aus α -Amino- β -[Pyridyl(4)]-propionsäure-dihydrochlorid gemäß vorstehender Vorschrift. Der Ester war ein blaßgelbes Öl vom $Kp_{0,2} = 118^\circ$, Ausbeute 80% d. Th.

Hydrochlorid: Aus dem Ester durch Lösen in äthanolischer Salzsäure und Zusatz von Äther, stark hygroskopisch.

$C_{10}H_{14}O_2N_2 + 2 HCl$ (267,2)	Ber.: C 44,95%	H 6,03%
	Gef.: „ 45,26%	„ 6,09%

α -Amino- β -[6-Methylpyridyl(2)]-propionsäure-äthylester

Aus α -Amino- β -[6-Methylpyridyl(2)]-propionsäure-dihydrochlorid gemäß vorstehender Vorschrift. Öl vom $Kp_{0,4} = 118—119^\circ$, Ausbeute 68% d. Th.

Hydrochlorid: Aus dem Ester mit äthanolischer Salzsäure und Umkristallisation aus Äthanol Fp = 191—193°.

$C_{11}H_{16}O_2N_2 + 2 HCl$ (281,2)	Ber.: Cl 25,18%	Gef.: Cl 25,18%
--------------------------------------	-----------------	-----------------

⁵⁾ Vgl. G. Hillmann, Z. Naturforsch. 1946, 862—863.