

2-(2-Pyridyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3f)

0,173 Mol Pyridin-2-formiminomethylester⁶⁾ und 0,173 Mol **2** wurden analog **3a** umgesetzt und aufgearbeitet. Schmp. 181° (Acetonitril), Schmp. von **3f** · Pikrins. 179° (Wasser). Ausb.: 47 % d.Th.
 $C_9H_9N_3O$ (175,2) Ber.: C 61,70, H 5,18, N 23,99; Gef.: C 61,87, H 4,98, N 24,10.

2-(3-Pyridyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3g)

Versuch A: 0,2 Mol Pyridin-3-carbonitril wurden nach⁶⁾ in Pyridin-3-formiminomethylester überführt und nach Entfernen des Lösungsmittels direkt mit 0,14 Mol **2** analog **3a** umgesetzt und aufgearbeitet. Schmp. 128° (Acetonitril), Schmp. von **3g** · 2HCl Zers. oberhalb 238° (Methanol/Äther), Schmp. von **3g** · 2 Pikrins. 162° (Wasser). Ausb.: 12 % d.Th.

Versuch B: 0,1 Mol Pyridin-3-formiminoäthylester-hydrochlorid¹⁰⁾ und 0,1 Mol **2** wurden analog **3a** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 29 % d.Th. Der verbliebene Rückstand wurde mit HCl-Gas gesättigtem Äthanol versetzt und kristallisieren gelassen. Ausb. von **3g** · 2HCl: 34 % d.Th. Gesamtausb.: 63 % d.Th.

$C_9H_9N_3O \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (633,4) Ber.: C 39,82, H 2,39, N 19,90; Gef.: C 40,05, H 2,73, N 19,73

2-(4-Pyridyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3h)

0,3 Mol Pyridin-4-carbonitril wurden analog⁶⁾ zu Pyridin-4-formiminomethylester umgesetzt und analog **3g** mit 0,275 Mol **2** weiterverarbeitet. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand in Äthanol aufgenommen und mit HCl-Gas gesättigtem Äthanol in das Hydrochlorid überführt. Schmp. von **3h** · 2HCl Zers. oberhalb 218°, Schmp. von **3h** · 2 Pikrins. 180° (Wasser). Ausb.: 39 % d.Th.

$C_9H_9N_3O \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (633,4) Ber.: C 39,82, H 2,39, N 19,90; Gef.: C 40,07, H 2,48, N 19,61

10 J. Bertrand, C. Dobritz und H. Beerens, *Bull.Soc.pharm. (Lille) 1956*, 39.

Anschrift: Prof.Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 353]

K. Fickentscher

Synthese von *N*-Chinolyt-glutaminsäureimid

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
 (Eingegangen am 26. August 1973)

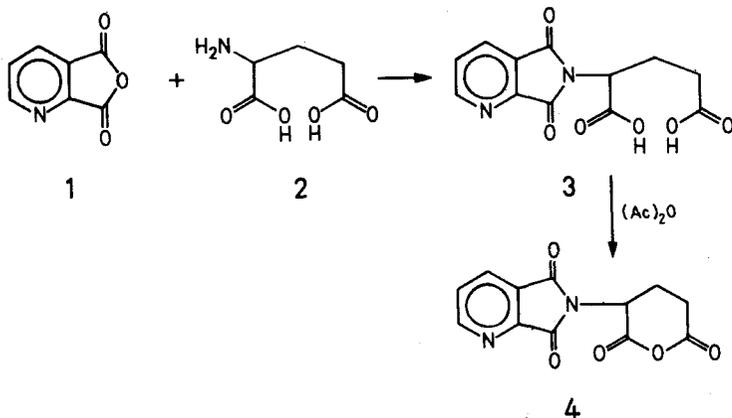
Die Darstellung von *N*-Chinolyt-glutaminsäureimid durch Kondensation von Chinolinsäureanhydrid mit α -Amino-glutarimid wird beschrieben.

Synthesis of α -(Quinolinimido)-glutarimide

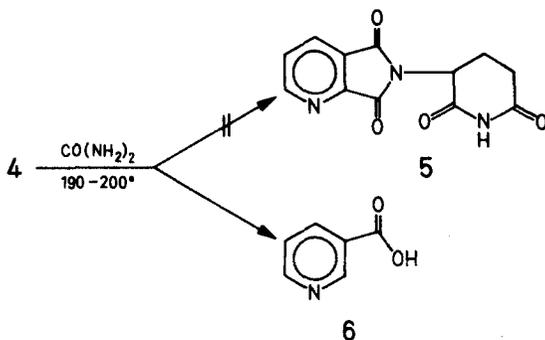
The synthesis of α -(quinolinimido)-glutarimide by reaction of quinolinic anhydride and α -amino-glutarimide is described.

3-Aza-Thalidomid **5** läßt sich wie einige andere Thalidomid-Analoga auf dem üblichen dem Thalidomid analogen Syntheseweg¹⁾ nicht herstellen.

Während die Kondensation von Chinolinsäureanhydrid **1** mit L-Glutaminsäure **2** nach King und Kidd²⁾ zur N-Chinolyl-glutaminsäure **3** sowie die Anhydridbildung zu **4** ohne Schwierigkeit gelingen, führen Versuche, **4** z. B. mittels Harnstoff in das Imid **5** zu überführen, unter Abspaltung des Glutarimid-Restes und Decarboxylierung lediglich zu Nicotinsäure **6**.



Als Möglichkeit zur Synthese von **5** bietet sich indessen die Kondensation von **1** mit dem Amin **7**³⁾ an, in welchem der Glutarimid-Ring bereits vorliegt:



1 R. Beckmann, *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1095 (1962).

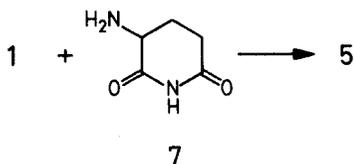
2 F. E. King und D. A. A. Kidd, *J. chem. Soc. (London)* **1949**, 3315.

3 Franz. Pat. 1.341.604 (1963), ref. C. A. **60**, 6794 (1964).

Diese Reaktion, die schonend nach King und Kidd²⁾ verläuft, erscheint zur Darstellung von Thalidomid-Analogen mit abgewandeltem Phthalyl- und unverändertem Glutarimid-Rest ziemlich allgemein anwendbar.

Eine andere Synthese von **5** wurde kürzlich beschrieben⁴⁾. Dabei soll aus *N*-Chinolyl-glutamin durch Ringschluß mittels eines Acylchlorids in 46proz. Ausbeute **5** entstehen. Wir fanden jedoch diese Reaktion – jedenfalls unter den angegebenen Bedingungen – schlecht reproduzierbar.

Über die teratogenen und embryotoxischen Eigenschaften von **5** im Vergleich zu Thalidomid wird an anderer Stelle berichtet⁵⁾.



Beschreibung der Versuche

Schmp.: Kofler-Schmp.-Mikroskop, unkorrigiert. IR-Spektren: Beckman IR-33 (KBr-Preßlinge)

N-Chinolyl-glutaminsäureanhydrid **4**

14.9 g (0.1 Mol) **1** und 14.7 g (0.1 Mol) **2** werden in 200 ml trockenem Pyridin 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert vom Ungelösten ab, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, versetzt den öligten Rückstand (**3**) mit 100 ml Acetanhydrid, erhitzt 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden, filtriert und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach Zugabe von Äther läßt man 10 Std. bei 0° stehen. Danach wird der kristalline Niederschlag **4** abfiltriert, mit Äther gewaschen und bei 80° getrocknet. Rohausb. an **4**: 21.3 g (82 % d. Th.). Farblose Nadeln (aus Acetanhydrid); Schmp.: ab 175° Umwandlung der Nadeln in sternförmige Spieße, die bei 190° unter Gasentwicklung schmelzen und sich in kleinere Kristalle umwandeln, welche bei 229° scharf schmelzen.

IR: Anhydrid: ν C-O-C bei 1760 und 1810 cm^{-1} ; subst. Imid: ν C=O bei 1715 und 1760 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$ (260.2) Ber.: C 55.39; H 3.10; N 10.77; Gef.: C 55.34; H 3.35; N 10.66.

α -Amino-glutarimid **7** als **7-HCl**

7-HCl erhält man nach der Lit.³⁾. Die Ausbeuten werden bestätigt.

Nicotinsäure **6**

13 g (6.6 mMol) **4** werden mit 1.5 g (25 mMol) Harnstoff fein verrieben und 15 Min. im Ölbad bei 190 – 200° verschmolzen. Nach dem Abkühlen der Schmelze wird diese durch Erwärmen

4 Amer. Pat. 3.553.217 (1971), ref. C. A. 74, 141564 (1971).

5 K. Fickentscher und F. Köhler, Pharmacology, im Druck.

mit 50 ml Methanol in Lösung gebracht, die Lösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Nach 3stdg. Stehen bei 0° wird der kristalline Niederschlag abfiltriert und bei 80° getrocknet. Rohausb. an 6: 4.2 g (68 % d. Th.). Farblose bis bräunliche Kristalle (aus Methanol) vom Schmp. 230°. Im Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material.

N-Chinolyt-glutaminsäureimid 5

1.65 g (10 mMol) 7-HCl versetzt man mit 20.0 ml 0.5 n methanol. Kalilauge (10 mMol KOH), schüttelt das Gemisch bei Raumtemperatur bis zur quantitativen Umsetzung, zieht das Lösungsmittel i. Vak. unter 40° vollständig ab und trocknet den Rückstand (7 + KCl) über P₂O₅ i. Vak. – Danach setzt man 1.48 g (10 mMol) 1 und 50 ml trockenes Pyridin zu, kocht 10 Std. unter Rückfluß, filtriert vom Ungelösten ab, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und versetzt den kristallinen Rückstand bei 0° mit 10 ml Wasser. Nach 1stdg. Stehen bei 0° wird der Niederschlag abfiltriert, kurz mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Ausb. an 5: 0.45 g (17 % d. Th.). Farblose Nadelchen (aus Methanol) vom Schmp. 258 – 259°. IR: Carbonsäureimide: ν NH bei 3150 (w) bzw. 3040 (w) cm⁻¹; ν C=O bei 1780 (w), 1720 und 1690 (s) cm⁻¹.

C₁₂H₉N₃O₄ (259.2) Ber.: C 55.61; H 3.50; N 16.21; Gef.: C 55.23; H 3.64; N 16.12.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. K. Fickentscher, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg [Ph 355]

W. Hanefeld

Synthesemöglichkeiten für 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazine durch Verwendung von β -Propiolactonen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 26. August 1973)

Die wesentlichen Vorteile der Synthese von 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazinen über Dithiocarbamate und β -Propiolactone gegenüber anderen Verfahren werden an Beispielen bekannter Verbindungen demonstriert. Das Verfahren wird auf die Darstellung neuer Verbindungen ausgedehnt.

Possibilities for the Synthesis of 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazines by Use of β -Propiolactones

The considerable advantage in the synthesis of 2-thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazines by use of dithiocarbamates and β -propiolactones compared with other methods is demonstrated with examples of known substances. The method is extended to the preparation of new compounds.