

1551. Alfred Dornow und Otto Hahmann

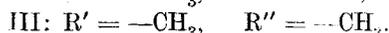
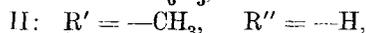
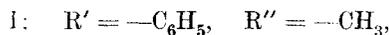
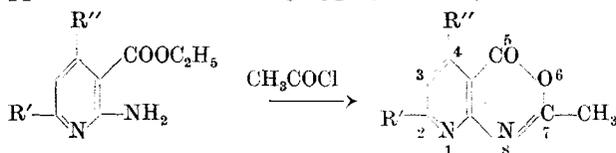
Über weitere Umsetzungen von 2-Amino- und 2-Oxy-nicotinsäurederivaten*)

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XIV. Mitteilung**)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 24. November 1956)

Anlässlich der Synthese von Imidazolo-pyridinen¹⁾ wurde versucht, 2-Acetylaminonicotinsäureester herzustellen, die dann über das Hydrazid und das Azid abgebaut werden sollten. Wurde zu diesem Zweck der 2-Amino-nicotinsäureester mit Acetylchlorid in Pyridin behandelt, trat zwar Acetylierung der Aminogruppe ein, es erfolgte jedoch gleichzeitig unter Austritt von Alkohol Ringschluß zwischen der Estergruppe und der 2-Acetylaminogruppe (I, II, III):



So entstanden Anhydro-2-acetylaminonicotinsäuren, die auch als Pyridino-(3',2':4,5)- Δ 2,4-oxazin-(1,3)-one-(5) bezeichnet werden können. Der Ringschluß geht mit Leichtigkeit schon bei 0° vor sich. Die gleichen Verbindungen (I, II, III) sind auch durch Erhitzen der 2-Amino-nicotinsäuren mit Acetanhydrid zu erhalten.

Im Gegensatz zu den entsprechenden Verbindungen der Benzolreihe sind die Pyridino-oxazinone bemerkenswert stabil; während die Benzolabkömmlinge schon durch Behandeln mit Wasser wieder aufgespalten werden, ließen sich die Pyridinderivate nur mit starker Salzsäure verseifen. Mit Ammoniak oder Hydrazinhydrat sind sie auch nicht zu 2-Acetylaminonicotinsäureamiden bzw. 2-Acetylaminonicotinsäurehydraziden umzusetzen.

Beim Erwärmen der 2-Amino-nicotinsäureester mit Acetanhydrid bildeten sich die 2-Acetylaminonicotinsäureester, die aber durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat

*) Herrn Prof. Dr. K. Winterfeld zum 65. Geburtstag ergebenst gewidmet.

***) XIII. Mitteilung: A. Dornow und J. v. Loh, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. im Druck.

¹⁾ A. Dornow und O. Hahmann, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 20 (1957).

²⁾ A. Kirpal, Mh. Chem. 27, 376 (1906).

³⁾ A. Dornow, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 154 (1940).

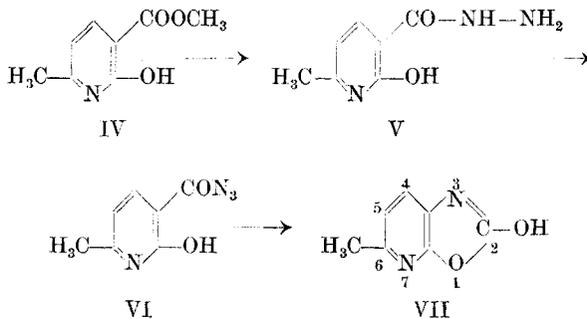
⁴⁾ J. N. Collie und Th. Tickle, J. chem. Soc. (London), 73, 232 (1898).

wieder verseift wurden, wobei 2-Amino-nicotinsäurehydrazide entstanden. Die gewünschten 2-Acetamino-nicotinsäurehydrazide waren also auf diese Weise nicht zu erhalten.

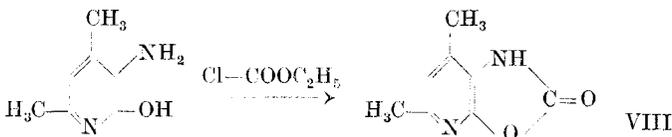
Ebenso wie die 2-Amino-nicotinsäurederivate versuchten wir, 2-Oxy-nicotinsäurederivate dem Abbau nach *Hofmann* und nach *Curtius* zu unterwerfen. Hierbei setzten sich 2-Oxy-nicotinsäureamide mit Hypohalogenit quantitativ zu den 2-Oxy-nicotinsäuren um, selbst wenn die Reaktion bei -15° durchgeführt wurde.

Die Reaktion der früher beschriebenen 2-Amino-nicotinsäurehydrazide¹⁾ mit zwei Molekülen salpetriger Säure in essigsaurer Lösung lieferte ebenfalls nicht die 2-Oxy-nicotinsäureazide, sondern 2-Oxy-nicotinsäuren. Auch die bisher bekannten 2-Oxy-nicotinsäure-methylester²⁾ und -äthylester³⁾ wurden bei der Behandlung mit Hydrazinhydrat zur 2-Oxy-nicotinsäure verseift.

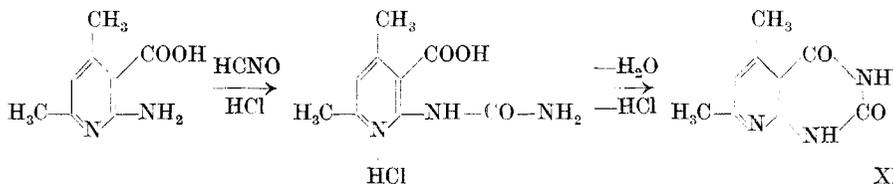
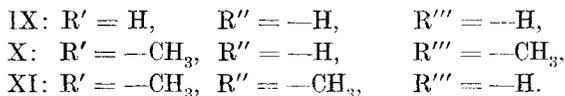
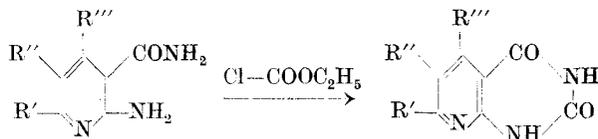
Nun stellten wir den 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäuremethylester (IV) her, in der Hoffnung, daraus ein Azid zu erhalten. Der Ester lieferte mit Hydrazinhydrat 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäurehydrazid (V), aus dem dann mit salpetriger Säure tatsächlich das gewünschte 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäureazid (VI) gewonnen werden konnte. Dieses ergab beim Erhitzen in trockenem Xylol das 2-Oxy-6-methyl-oxazo-(4',5':2,3)-pyridin (VII):



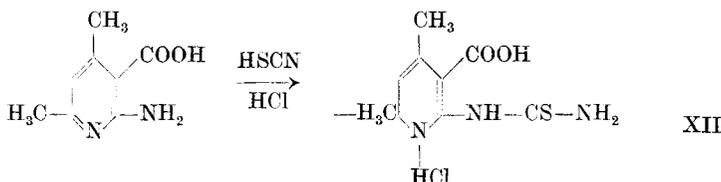
Als weitere homologe Verbindung stellten wir das 2-Oxy-4,6-dimethyl-oxazo-(4',5':2,3)-pyridin (VIII) aus 3-Amino-4,6-dimethyl-pyridon-(2)⁴⁾ und Chlorameisensäureester dar:



Zur Untersuchung auf Mitosegiftwirkung wurden noch einige Pyridino-pyrimidine synthetisiert. 5,7-Dioxy-pyridino-(3',2':4,5)-pyrimidine gewannen wir durch Umsetzung von 2-Amino-nicotinsäureamiden mit Chlorameisensäureester. Sie sind auch aus den 2-Amino-nicotinsäuren mit Cyanat und Salzsäure über die 2-Ureido-nicotinsäuren zugänglich:



2-Amino-nicotinsäuren setzten sich zwar mit Rhodanid und Salzsäure zu 2-Thio-ureido-nicotinsäuren um, doch konnte aus diesen der Ringschluß zum Pyridino-pyrimidin bisher nicht erreicht werden (XII).



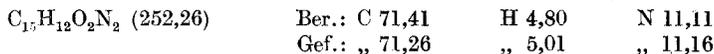
Dem Verband der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. Anhydro-2-acetyl-amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäure (I)

(4,7-Dimethyl-2-phenyl-pyridino-(3',2':4,5)-oxazin-(1,3)-on-(5)).

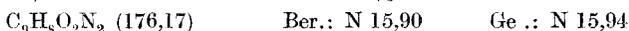
2-Amino-4-methyl-6-phenylnicotinsäureäthylester wurde in Pyridin gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit einem geringen Überschuß Acetylchlorid versetzt. Es wurde 10 Min. weitergerührt und das Gemisch dann auf Eis gegossen. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Aus Alkohol umkristallisiert, bildeten sich farblose Prismen vom Schmp. 103°. Ausbeute 56% d. Th. Aus dem Filtrat Pyridin/Wasser wurde mit Alkali der Rest Nicotinerester zurückgewonnen.



2. Anhydro-2-acetyl-amino-6-methyl-nicotinsäure (II)

(2,7-Dimethyl-pyridino-(3',2':4,5)-oxazin-(1,3)-on-(5)).

Aus 2-Amino-6-methyl-nicotinsäureäthylester und Acetylchlorid in Pyridin, Schmp. 95° (Alkohol). Farblose Prismen. Ausbeute 50% d. Th.



3. Anhydro-2-acetylamino-4,6-dimethyl-nicotinsäure (III)

(2,4,7-Trimethyl-pyridino-(3',2' : 4,5)-oxazin-(1,3)-on-(5)).

Aus 2-Amino-4,6-dimethyl-nicotinsäureäthylester und Acetylchlorid in Pyridin. Farblose Prismen. Schmp. 108° (Alkohol). Ausbeute 50% d. Th.

$C_{10}H_{10}O_2N_2$ (190,20) Ber.: N 14,73 Gef.: N 14,62

Die gleichen Verbindungen wurden auch auf folgende Weise gewonnen:

Die entsprechenden 2-Amino-nicotinsäuren wurden mit Acetanhydrid 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Der Überschuß an Acetanhydrid wurde dann unter vermindertem Druck abdestilliert. Des Rückstand erstarrte kristallin und wurde aus Alkohol umkristallisiert.

Die Anhydroverbindungen setzten sich nicht mit Ammoniak oder Hydrazinhydrat um. Mit konzentrierter Salzsäure wurden sie zu den entsprechenden 2-Amino-nicotinsäuren verseift. Durch Erhitzen mit Essigsäure veränderten sie sich nicht.

4. 2-Acetamino-4,6-dimethyl-nicotinsäureäthylester

2-Amino-4,6-dimethyl-nicotinsäureäthylester wurde mit Acetanhydrid 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Der Überschuß Acetanhydrid wurde im Vakuum abdestilliert und zum Rückstand ein wenig Wasser gegeben. Nach 24 Stdn. waren große Oktaeder des 2-Acetamino-4,6-dimethylnicotinsäureäthylesters auskristallisiert. Schmp. 156° (Alkohol). Ausbeute 82% d. Th.

$C_{12}H_{16}O_3N_2$ (236,26) Ber.: N 11,91 Gef.: N 11,96

5. 2-Acetamino-6-methyl-nicotinsäureäthylester

Aus 2-Amino-6-methyl-nicotinsäureäthylester und Acetanhydrid auf dem Wasserbad. Schmp. 101° (Alkohol). Ausbeute 96% d. Th.

$C_{11}H_{14}O_3N_2$ (222,24) Ber.: N 12,61 Gef.: N 13,14

Durch Erhitzen des 2-Acetamino-6-methyl-nicotinsäureäthylesters mit Hydrazinhydrat entstand nur das 2-Amino-6-methyl-nicotinsäurehydrazid vom Schmp. 179 bis 180°).

6. Abbau von 2-Oxy-nicotinsäurederivaten

2-Oxy-4,6-dimethyl-nicotinsäureamid wurde mit Natriumhypochlorit abgebaut. Dabei entstanden 96% d. Th. 2-Oxy-4,6-dimethyl-nicotinsäure, selbst bei einer Reaktionstemperatur von -15°. Ebenso lieferte das 2-Oxy-4,5,6-trimethyl-nicotinsäureamid die 2-Oxy-4,5,6-trimethyl-nicotinsäure.

Die Umsetzung von 2-Amino-nicotinsäurehydraziden¹⁾ mit zwei Molekülen salpetriger Säure lieferte nahezu quantitativ die entsprechenden 2-Oxy-nicotinsäuren.

7. 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäuremethylester (IV)

4 g 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäure wurden in 250 ml Methanol suspendiert und 4 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Das Gemisch wurde dann unter Rückfluß erhitzt, bis die Säure in Lösung gegangen war (etwa 3 Stdn.). Das Methanol wurde abdestilliert und der Rückstand mit Sodalösung neutralisiert. Dann wurde die Lösung mehrmals mit Chloroform extrahiert und der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 162—163°. Ausbeute 70% d. Th.

Nahezu quantitativ entstand der Ester auf folgende Weise: Die gut getrocknete 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäure wurde einige Minuten mit einem Überschuß Thionylchlorid erwärmt, das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand unter sorgfältiger Kühlung in Methanol gelöst. Dann wurde weiter aufgearbeitet, wie oben beschrieben.

$C_8H_9O_3N$ (167,16) Ber.: N 8,38 Gef.: N 8,58

8. 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäurehydrazid (V)

Der Ester IV wurde mit einem geringen Überschuß methylalkoholischem Hydrazinhydrat 4 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Kristallbrei abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Das Hydrazid schmolz bei 298°, wurde bei 306° wieder fest und schmolz ein zweites Mal bei 365°.

$C_7H_9O_2N_3$ (167,16) Bes.: N 25,14 Gef.: N 25,52

9. 2-Oxy-6-methyl-nicotinsäureazid (VI)

0,9 g des Hydrazides V wurden in verdünnter Essigsäure gelöst und 0,37 g Natriumnitrit (aus einer 10%igen Lösung) unter sorgfältiger Kühlung zugegeben. Das Azid fiel in feinen Nadelchen aus. Es wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es war nicht unersetzt umkristallisierbar. Es verpufft heftig in der Flamme und detoniert auf Schlag.

$C_7H_6O_2N_4$ (178,15) Ber.: N 31,45 Gef.: N 31,52

10. 2-Oxy-6-methyl-oxazolo-(4',5':2,3)-pyridin (VII)

Das Azid VI wurde vorsichtig in trockenem Xylol erwärmt. Der Stickstoff entwich in stürmischer Reaktion, und das Oxazolo-pyridin fiel aus. Aus 30%igem Alkohol umkristallisiert bildet es farbige Nadeln vom Schmp. 270—271°.

$C_7H_6O_2N_2$ (150,13) Ber.: C 56,00 H 4,03 N 18,66
Gef.: „ 56,28 „ 4,23 „ 18,80

11. 2-Oxy-4,6-dimethyl-oxazolo-(4',5':2,3)-pyridin (VIII)

3-Amino-4,6-dimethyl-pyridon-(2)⁴⁾ wurde mit einem geringen Überschuß Chlorameisensäure 6 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und aus wenig Methanol umkristallisiert. Schmp. 299—300°. Ausbeute nahezu quantitativ.

$C_8H_8O_2N_2$ (164,16) Bes.: N 17,07 Gef.: N 16,94

12. 5,7-Dioxy-pyridin-(3',2':4,5)-pyrimidin (IX)

2-Amino-nicotinsäureamid wurde mit einem geringen Überschuß Chlorameisenester 8 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 360° (Zers.) in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur⁵⁾.

13. 5,7-Dioxy-2,4-dimethyl-pyridino-(3',2':4,5)-pyrimidin (X)

Aus 2-Amino-4,6-dimethyl-nicotinsäureamid und Chlorameisensäureester. Farblose Prismen vom Schmp. 342—344° (Eisessig). Ausbeute 90%.

$C_9H_9O_2N_3$ (191,19) Ber.: C 46,49 H 4,75 N 21,89
Gef.: „ 46,74 „ 5,01 „ 21,83

Die gleiche Verbindung entsteht auch auf folgende Weise: 1 g 2-Amino-4,6-dimethyl-nicotinsäure wurden in 20 ml 5%iger Salzsäure gelöst, 1 g Kaliumcyanat zugegeben und 24 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert. Es fielen leicht blaue Nadeln des Hydrochlorides der 2-Ureido-4,6-dimethyl-nicotinsäure vom Schmp. 239—240° (verdünnte Salzsäure) aus. Dieses Hydrochlorid wurde 3 Stdn. im Ölbad auf 200—210° erhitzt, die Schmelze nach dem Abkühlen mit heißem Wasser extrahiert und der Rückstand unter Kohlezusatz aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 342—344° Mischschmp. 340°.

⁵⁾ A. C. Mc Lean und F. N. Spring, J. chem. Soc. (London), 1949, 2582.

14. Hydrochlorid der 2-Thioureido-4,6-dimethyl-nicotinsäure (XII)

1 g 2-Amino-4,6-dimethyl-nicotinsäure wurde in 20 ml 5%iger Salzsäure gelöst und 1 g Ammoniumrhodanid zugegeben. Nach 3 Stdn. wurde mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert. Die farblosen Nadeln des Hydrochlorides schmelzen bei 151° (Zers.) (verdünnte Salzsäure).

$C_9H_{11}O_2N_3ClS$ (260,72) Ber.: N 16,12 Gef.: N 16,48

Dieses Thioharnstoffderivat konnte bisher nicht zum Pyridino-pyrimidin umgesetzt werden.

15. 5,7-Dioxy-2,3-dimethyl-pyridino-(3',2':4,5)-pyrimidin (XI)

Aus 2-Amino-5,6-dimethyl-nicotinsäureamid und Chlorameisensäureester. Farblose Prismen vom Schmp. 270—271° (Zers.) (Eisessig).

$C_9H_9O_2N_3$ (191,19) Ber.: N 21,89 Gef.: N 22,31

Anschrift: Prof. Dr. A. Dornow, Institut für Organische Chemie der Techn. Hochschule Hannover, Calinistr. 46.

1552. Martin A. Kraul und Felix Schmidt

Über die wachstumshemmende Wirkung bestimmter Extrakte aus Flores Chamomillae und eines synthetischen Azulenpräparates auf experimentelle Mäusetumoren

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Direktor: Prof. Dr. med. *Bernhard Zorn*

(Eingegangen am 5. Mai 1956)

Die entzündungswidrige Wirkung verschiedener Zubereitungen aus Flores Chamomillae ist seit Jahrhunderten bekannt. In den letzten 80 Jahren wurde von verschiedenen Untersuchern die Aufklärung des Wirkungsmechanismus in Angriff genommen, und es zeigte sich, daß wahrscheinlich das „Azulen“ das wirksame Prinzip der Kamillenblüten darstellt. Es liegt eine große Zahl pharmakologischer Arbeiten vor, die eine entzündungshemmende Wirkung sowohl der Kamillendroge als auch bestimmter Azulenkörper zeigen (1—21). Auch verschiedene klinische Untersuchungen bestätigten diese Befunde (22—34). Wir konnten neuerdings die gute anti-phlogistische und antiarthritische Wirkung eines wäßrigen Extraktes aus Flores Chamomillae an der Formaldehyd-Arthritis der weißen Ratte bestätigen³⁵). Da andererseits mit großer Wahrscheinlichkeit auch Beziehungen zwischen dem Entzündungsgeschehen und der Entwicklung von Tumoren angenommen werden können und beide Prozesse Reaktionen des Gesamtorganismus zeigen, die in mancherlei Hinsicht Ähnlichkeiten aufweisen, so liegt es nahe, entzündungshemmende Stoffe auf ihre etwaige zytostatische Wirkung zu untersuchen.

Die Klärung dieser Frage erscheint auch deswegen dringend geboten, da über die Azulenwirkung auf Krebs uns lediglich die Arbeit von *Barton, Heine, Graffi*