

Spektren zu Tab. 2

1. 5 ml VIII in Aceton (0,00408 mg/ml) wurden mit 1 Tr. 0,5 n methanol. KOH versetzt. Schichtdicke 0,4 cm.
2. 100 mg VIII in 20 ml Äthanol warm gelöst, mit 2 Tr. Piperidin versetzt. Schichtdicke 0,2 cm.
3. 100 mg VIII und 100 mg XII in 20 ml Äthanol warm gelöst, mit 2 Tr. Piperidin versetzt. Schichtdicke 0,2 cm. Es tritt schnell Trübung, Verfärbung und Kristallisation ein.
4. 100 mg XIV in 10 ml Äthanol warm gelöst, mit 3 Tr. Piperidin versetzt. Schichtdicke 0,2 cm.
5. 5 ml XIII in Aceton (0,01632 mg/ml) wurden mit 1 Tr. n methanol. NaOCH₃ versetzt. Schichtdicke 0,4 cm.
6. 100 mg VIII und 0,1 ml XV in 10 ml Äthanol warm gelöst, mit 10 Tr. Piperidin versetzt. Schichtdicke 0,2 cm.
7. 5 ml XVIII in Aceton (0,01825 mg/ml) wurden mit 1 Tr. n methanol. NaOCH₃ versetzt. Schichtdicke 0,2 cm.
8. 100 mg VIII und 100 mg XVI in 10 ml Äthanol warm gelöst, mit 5 Tr. Piperidin versetzt. Schichtdicke 0,2 cm.
9. 5 ml XIX in Aceton (0,01791 mg/ml) wurden mit 1 Tr. n methanol. NaOCH₃ versetzt. Schichtdicke 0,2 cm.
10. XX in Aceton (0,0408 mg/ml). Schichtdicke 0,2 cm.
11. 5 ml XX in Aceton (0,0408 mg/ml) wurden mit 0,1 ml n NaOCH₃ versetzt. Schichtdicke 0,2 cm.

Anschritt: Priv.-Doz. Dr. G. Schwenker, 75 Karlsruhe, Kaiserstr. 12.

[Ph 181]

F. Eiden und P. Peter

Reaktionen mit Chelidonsäure III

Über Umsetzungen von Pyranlyden-carbonsäurederivaten mit Diaminen

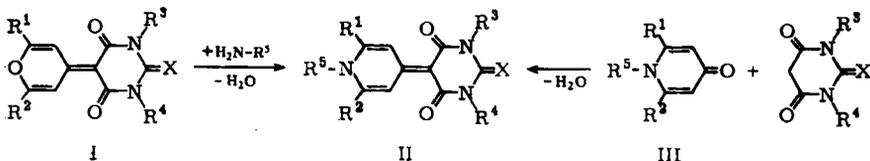
10. Mitt. über Untersuchungen an γ -Pyronen¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg

(Eingegangen am 23. März 1965)

Pyranlyden-carbonsäurederivate des Typs IV reagieren mit Diaminen zu Pyrazanon- bzw. Benzopyrazanon-pyridinylidenderivaten (V u. X).

Die Umwandlung von 2,6-Dialkyl-pyranlyden-barbitursäuren (I, R¹ und R² = CH₃; R³ und R⁴ = H, Alkyl, Aryl; X = O, S) in Pyridinylidenderivate (II) gelingt in einfacher Weise durch Erhitzen von I mit primären Aminen²⁾.

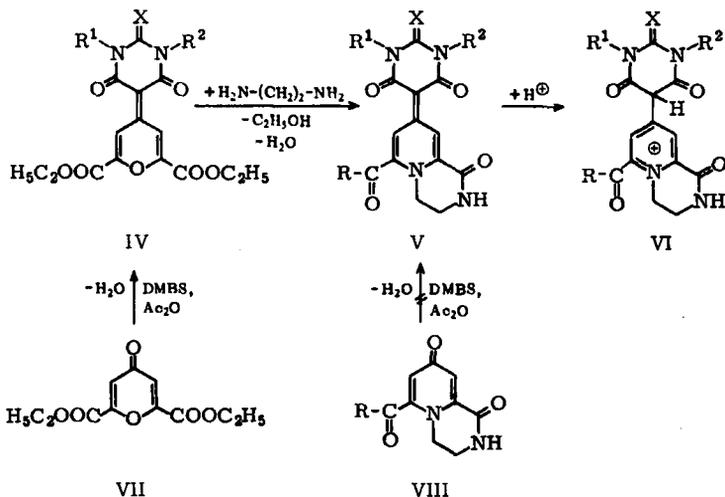


¹⁾ 9. Mitt. F. Eiden und P. Peter, Arch. Pharmaz. 297, 1 (1964).

Pyridinylidene des Typs II (R^1 und $R^2 = H, COOC_2H_5$; $R^5 = Aryl$) lassen sich auch durch Kondensation von N-Aryl-chelidamsäurederivaten (III, R^1 und $R^2 = COOH, COOC_2H_5$; $R^5 = Aryl$) bzw. N-Aryl-pyridon (III, $R^1 = R^2 = H$; $R^5 = Aryl$) mit CH-aciden Verbindungen herstellen¹⁾.

Umsetzungen von Pyranyliden-carbonsäureestern (z. B. IV, R^1 und $R^2 = H, Alkyl$; $X = O, S$) mit primären oder sekundären Aminen führten dagegen zu farbigen, schwer zu reinigenden Reaktionsprodukten, die uneinheitlich sind, wie dünn-schichtchromatographische Untersuchungen zeigten²⁾.

Beim Erhitzen mit Äthylendiamin jedoch fiel aus der äthanolischen Lösung des Pyranylidenderivates IV (R^1 und $R^2 = CH_3$; $X = O$) eine umkristallisierbare gelbe Substanz aus. Wir haben sie, ihrer Analysen und Spektren wegen, als Amid eines Pyrazanon-pyridinylidens [V, $R = HN-(CH_2)_2-NH_2$] formuliert:



DMBS = N, N'-Dimethylbarbitursäure

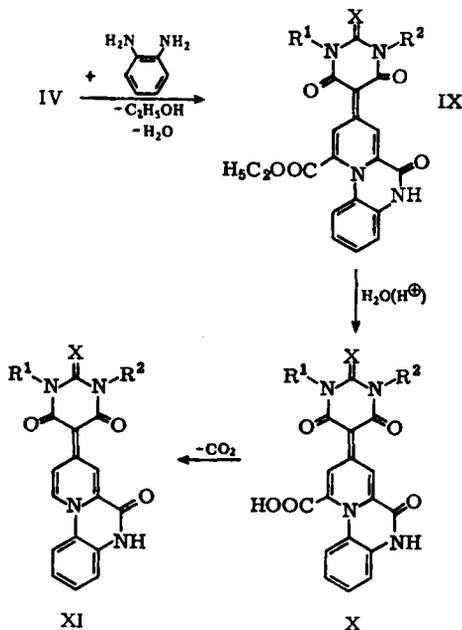
Wir versuchten unsere Vorstellungen von der Struktur der Substanz V zu stützen, indem wir Chelidonsäurediäthylester (VII) zuerst mit Äthylendiamin in alkoholischer Lösung umsetzten, um dann das Pyrazanon-pyridon VIII [$R = HN-(CH_2)_2-NH_2$] mit Dimethylbarbitursäure zu V kondensieren zu können. Dieser Versuch mißlang: zwar konnten wir auf dem beschriebenen Wege eine Substanz gewinnen, bei der Analysen und optische Daten mit Formel VIII [$R = HN-(CH_2)_2-NH_2$] übereinstimmten⁴⁾, jedoch gelang eine Umsetzung mit Dimethylbarbitursäure dann nicht mehr.

¹⁾ F. Eiden, Arch. Pharmaz. 293, 404 (1960).

²⁾ Wir berichten darüber an anderer Stelle.

⁴⁾ Nach A. W. Schwab soll aus der wäßrigen Lösung des Äthylendiaminsalzes der Chelidonsäure beim Versetzen mit Salzsäure die kristallwasserhaltige Säure VIII ($R = CH$) entstehen: J. Amer. chem. Soc. 76, 1189 (1954).

Die UV-Spektren der Verbindung V [R = HN—(CH₂)₂—NH₂] zeigen — abhängig vom Lösungsmittel — unterschiedliche Lagen der Hauptabsorptionsbanden: in D. methylformamid bei 410 nm, in Schwefelsäure bei 362 nm. Diese Beobachtung läßt sich durch Addition eines Protons und Bildung eines Pyridiniumsalzes nach VI erklären. Durch Erhitzen mit o-Phenylendiamin in Eisessig ließen sich Pyranyliden-derivate des Typs IV in guten Ausbeuten zu Benzopyrazanon-pyridinyliden-derivaten (IX) umsetzen:



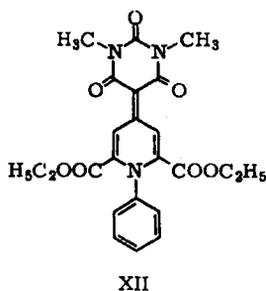
IX X = O,

a. R¹ = R² = Hb. R¹ = H, R² = CH₃c. R¹ = R² = CH₃d. R¹ = H, R² = C₆H₅e. R¹ = R² = C₆H₅

X = S,

f. R¹ = R² = C₆H₅

Die bei dieser Reaktion erhaltenen Produkte (IXa–e) sind braungelb bis gelborange (IXf ist zinnoberrot) und in den üblichen Solventien kaum löslich. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Dimethylformamid konnten aber kristalline Substanzen von genügender Reinheit gewonnen werden. Durch Verseifen der Ester IXa und c in saurer Lösung erhielten wir die Säuren Xa und c, die während der Reaktion oder beim Umkristallisieren zu XIa und c decarboxylierten. Die UV-Spektren der Verbindungen IXa bis e besitzen übereinstimmend Hauptmaxima bei 474 bis 476 nm, das Thiocarbonylderivat IXf zeigt, in Übereinstimmung mit Beobachtungen an vergleichbaren Verbindungen^{1, 2)}, eine um etwa 15 nm zum Sichtbaren



verschobene Maximalabsorption. Wie V zeigt auch IXa, in Schwefelsäure gemessen, eine starke hypochrome Verschiebung gegenüber der Dimethylformamid-Lösung (Abb. 1). Das ist mit einer unter entsprechenden Bedingungen gemessenen Verschiebung von N-Phenyl-2,6-dicarbäthoxy-pyridinyliden-1',3'-dimethylbarbitursäure (XII)¹⁾ vergleichbar. Wie bei V darf man auch hier die Bildung von Pyridiniumsalzen annehmen.

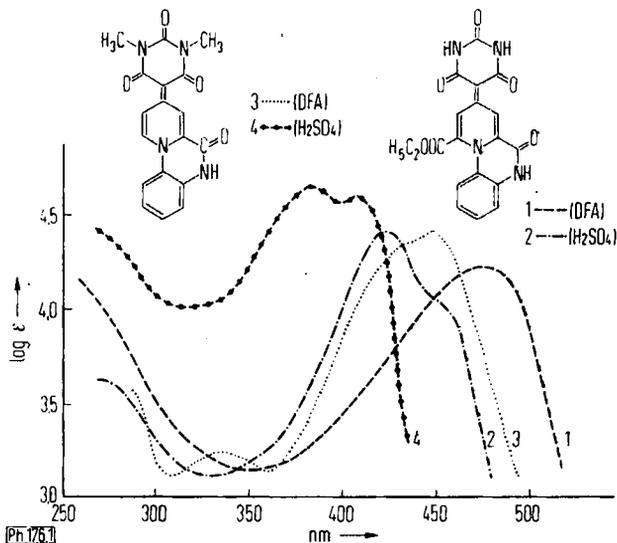


Abb. 1. UV-Spektren von IXa in Dimethylformamid (1 ---) und Schwefelsäure (2 - - - -) sowie von XIb in Dimethylformamid (3 . . .) und Schwefelsäure (4 + + +)

Die UV-Spektren der decarboxylierten Verbindungen XI unterscheiden sich von den Spektren der Ester IX durch eine hypochrome Verschiebung der Hauptbandenlage um 27 nm. Beim Lösen von XI in Schwefelsäure ist eine weitere Verschiebung zum Kurzwelligen um etwa 40 nm zu beobachten (Abb. 1).

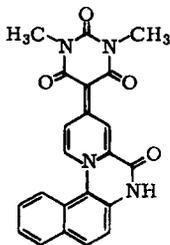
Die IR-Spektren der Pyrazanon-pyridinylidene IX sind im OH/NH/CH-Bereich komplex. Auch im Bereich der C=O- und C=C-Schwingungen sind diese Spektren nur mäßig aufschlußreich, z. B.:

	OH/NH/CH-Bereich:	IX d	3400, 3150, 3000 cm ⁻¹
		IX f	3400, 3200 cm ⁻¹
	C=O/C=C-Bereich:	IX d	1720, 1695, 1660, 1620 cm ⁻¹
		IX f	1730, 1695, 1660, 1620 cm ⁻¹

Die decarboxylierte Verbindung XIa zeigt in vergleichbaren Absorptionsgebieten folgende Banden:

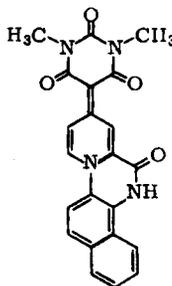
OH/NH/CH-Bereich:	3400, 3120, 3050 cm ⁻¹
C=O/C=C-Bereich:	1699, 1680, 1655, 1615 cm ⁻¹

Durch Reaktion von IV (R^1 und $R^2 = \text{CH}_3$) mit 1,2-Naphthylendiamin in Eisessig entstand ein schwer lösliches und schlecht zu reinigendes Produkt, dessen Analysen auf das Vorliegen von XIIIa bzw. b hinweisen:



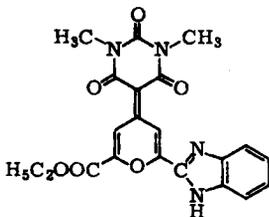
a

XIII

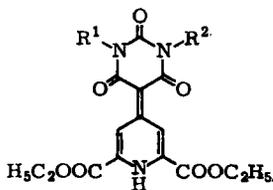


b

Zu diskutieren wäre die Umsetzung der Ester des Typs IV mit o-Phenylendiamin zu Benzimidazolderivaten (z. B. XIV):



XIV



XV

Wir haben deshalb versucht, Pyridinylidenderivate der Formel XV (a: R^1 und $R^2 = \text{H}$, b: R^1 und $R^2 = \text{CH}_3$) unter gleichen Bedingungen, wie wir sie bei der Darstellung von IX benutzt hatten, mit o-Phenylendiamin umzusetzen. Wir konnten jedoch nur die Ausgangssubstanzen und eine kleine Menge Benzimidazol (aus o-Phenylendiamin und Eisessig gebildet) isolieren. Offenbar reagieren die Estergruppen von Pyron- und Pyridin-Derivaten unter diesen Bedingungen nicht zu Benzimidazolderivaten.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für die Unterstützung unserer Arbeiten zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Opfer-Schaum- und Linström-Geräte (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer M4 QII (Zeiss); IR-Spektren: Photometer 221 (Perkin-Elmer); CH- und N-Analysen: Mikroautomaten von Heraeus und Coleman. Ausbeuteangaben sind auf das einmal umkristallisierte Rohprodukt bezogen.

IV a-c und XV a, b

Äquimol. Mengen von Chelidonsäure-diäthylester bzw. Chelidonsäure-diäthylester⁵⁾ und Barbitursäure bzw. N-subst. Barbitursäure wurden, wie unter 2) beschrieben, in einer

⁵⁾ B. S. Gorton und W. Shive, J. Amer. chem. Soc. 79, 671 (1957).

Mischung von Acetanhydrid und Eisessig rückfließend erhitzt, dann die Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus den angegebenen Solventien umkristallisiert.

Substanz, Summenformel, (Mol.-Gew.)	Eigenschaften, UV-Spektrum, Ausbeuten	Analysen %		
		Ber.: Gef.:	C	H
IVa X = O R ¹ = R ² = CH ₃ C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₈ (378,3)	Tiefgelbe, lange Nadeln (Äthanol), Schmp. 203—204°, λ _{max} 400—401 nm (Methanol), 19% d. Th.	53,97 54,01	4,80 4,82	7,40 7,73
IVb X = O R ¹ = H, R ² = C ₆ H ₅ C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₈ (426,4)	Zitronengelbe Nadeln (Eisessig), Schmp. 279—280°, λ _{max} = 402 nm (Eisessig), 58% d. Th.	59,15 59,24	4,26 4,28	6,57 6,62
IVc X = S R ¹ = R ² = C ₆ H ₅ C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₇ S (518,6)	Ockerfarbene Nadeln (Eisessig), Schmp. 288°, λ _{max} = 428 nm (Eisessig), 74% d. Th.	62,53 62,66 S Ber.: 6,19 Gef.: 5,96	4,28 4,23	5,41 5,40
XVa R ¹ = R ² = H C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₇ (349,3)	Hellgelbe Nadeln (Isopropanol), Schmp. 281—282°, λ _{max} = 342 nm (Eisessig), 27% d. Th.	51,57 51,28	4,33 4,26	12,03 12,24
XVb R ¹ = R ² = CH ₃ C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₇ (377,3)	Gelbe Nadeln (Äthanol), Schmp. 275°, λ _{max} 346—347 nm (Eisessig), 21% d. Th.	54,10 54,19	5,08 5,06	11,13 11,06

V [R = HN—(CH₂)₃—NH₂; R¹ = R² = CH₃; X = O]

Zur heißen Lösung von 0,3 g IVa in 150 ml Äthanol wurde 1,0 g 95proz. Äthylendiamin (in 10 ml Äthanol) getropft und das Gemisch 2 Std. rückfließend erhitzt. Nach etwa 1stdg. Kochen fiel aus der zuerst klaren Lösung ein gelber Niederschlag aus. Nach dem Erkalten wurde dieser abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und mehrmals aus Dimethylformamid umkristallisiert. Zitronengelbe Blättchen, Schmp. > 320°. UV-Spektrum: λ_{max} = 410 nm (Dimethylformamid). Ausbeute 71% d. Th.

C₁₇H₂₀N₆O₅ (388,4) Ber.: C 52,57 H 5,19 N 21,64
Gef.: C 52,32 H 5,48 N 21,09

VIII [R = HN—(CH₂)₂—NH₂]

Eine Lösung von 2,4 g Chelidonsäure-diäthylester in 50 ml Äthanol wurde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit etwa 4,0 g 95proz. Äthylendiamin (in 10 ml Äthanol) versetzt. Das Gemisch wurde dann noch 2 Std. gekocht. Beim Erkalten kristallisierte ein Teil des Reaktionsproduktes aus, der Rest wurde durch Abdestillieren des Äthanol's i. Vak. erhalten. Das gesammelte schwach gelbe Reaktionsprodukt wurde mit wenig siedendem Äthanol extrahiert und der Rückstand aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Schwach gelbes, feinkristallines Pulver, Schmp. $> 320^\circ$. UV-Spektrum: λ_{\max} 285 bis 286 nm (Dimethylformamid). Ausbeute 68% d. Th.

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (250,3) Ber.: C 52,78 H 5,63 N 22,38
Gef.: C 52,33 H 5,60 N 22,29

IX a—f

0,01 Mol der Pyranolidenderivate IV a—f wurden jeweils mit 0,01 Mol o-Phenylendiamin in etwa 50 ml Eisessig zum Sieden erhitzt. Nach etwa 10 Min. Siedezeit bildete sich eine Trübung, nach etwa 1–2 Std. war die Ausfällung vollständig geworden. Die Substanz wurde abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert (evtl. unter Zusatz von Äthanol). Die Substanzen Va—f sind in den üblichen Lösungsmitteln — außer Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid — kaum löslich, sie lösen sich dagegen gut in konz. Mineralsäuren.

Substanz, Summenformel (Mol.-Gew.)	Eigenschaften, UV-Spektrum, Ausbeuten	Analysen %		
		Ber.: Gef.:	C	H
IX a X = O, R ¹ = R ² = H C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₆ (394,3)	Dunkelgelbe Nadeln (Dimethylformamid/Äthanol), Schmp. $> 320^\circ$, λ_{\max} = 475—476 nm (Dimethylformamid), 49% d. Th.	57,68 57,71	3,58 3,91	14,21 14,00
IX b X = O, R ¹ = H, R ² = CH ₃ C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₆ (408,4)	Orangefarbene Krist. (Dimethylformamid), Schmp. $> 320^\circ$, sublimiert ab etwa 300° , λ_{\max} = 474 nm (Dimethylformamid), 51% d. Th.	58,81 58,83	3,95 4,26	13,72 13,36
IX c X = O, R ¹ = R ² = CH ₃ C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₆ (422,4)	Dunkelgelbe Nadeln (Dimethylformamid), Schmp. $> 320^\circ$, λ_{\max} = 474—475 nm (Dimethylformamid), 42% d. Th.	59,71 59,67	4,30 4,48	13,27 13,49
IX d X = O, R ¹ = H, R ² = C ₆ H ₅ C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₆ (470,5)	Orangefarbene Klein-Kristalle (Dimethylformamid), Schmp. $> 320^\circ$, λ_{\max} = 474 nm (Dimethylformamid), 62% d. Th.	63,83 63,65	3,86 4,20	11,91 11,98
IX e X = O, R ¹ = R ² = C ₆ H ₅ C ₃₁ H ₂₂ N ₄ O ₆ (546,5)	Orangefarbene Blättchen (Dimethylformamid), Schmp. $> 320^\circ$, λ_{\max} = 475—476 nm (Dimethylformamid) 59% d. Th.	68,12 67,95	4,06 4,19	10,25 9,84
IX f X = S, R ¹ = R ² = C ₆ H ₅ C ₃₁ H ₂₂ N ₄ O ₅ S (562,6)	Zinnoberrote Kristalle (Dimethylformamid), Zers. 300 — 305° , λ_{\max} 489 nm (Dimethylformamid), 440 nm (konz. H ₂ SO ₄)	66,18 66,04	3,94 4,09	9,96 9,76 S 5,7 5,4

XI a, b

0,5 g des Esters IX a bzw. c wurden in 20 ml 85proz. H_2SO_4 gelöst und 8 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen. Der ausfallende, fein verteilte Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wurde in Dimethylformamid gelöst und etwa 15 Min. zum Sieden erhitzt. Die beim Erkalten ausfallende Verbindung wurde mit Wasser und Äthanol gewaschen und getrocknet.

XI a ($X = O$, R^1 und $R^2 = H$)

Dunkelgelbe, kleinkristalline Substanz. Schmp. über 330° . UV-Spektrum: λ_{max} 448 nm (Dimethylformamid). Ausbeute 73% d. Th.

$C_{16}H_{10}N_4O_4$ (322,3)	Ber.: C 59,62	H 3,13	N 17,38
	Gef.: C 58,80	H 4,31	N 17,80
	C 59,68	H 4,15	

XIb ($X = O$, R^1 und $R^2 = CH_3$)

Ockergelbe, kleinkristalline Substanz. Schmp. über 330° . UV-Spektrum: λ_{max} 448 nm (Dimethylformamid). Ausbeute 84% d. Th.

$C_{18}H_{14}N_4O_4$ (350,3)	Ber.: C 61,71	H 4,03	N 16,00
	Gef.: C 61,19	H 4,26	N 15,77; 15,74

XIII

Äquimol. Mengen von IV a und 1,2-Diamino-naphthalin (durch mehrfaches Umkristallisieren aus Wasser unter Kohlezusatz gereinigt) wurden 2 Std. in Eisessig erhitzt. Beim Erkalten fiel aus der Lösung ein Teil des Reaktionsproduktes aus, der Rest wurde durch Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhalten. Gelbbraune, pulverige Substanz, die aus Dimethylformamid unter Äthanolzusatz umkristallisiert wurde. Schmp. $> 320^\circ$, UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 477$ nm (Dimethylformamid), Ausbeute: 42% d. Th.

$C_{25}H_{20}N_4O_8$ (472,5)	Ber.: C 63,54	H 4,27	N 11,86
	Gef.: C 63,00	H 4,23	N 12,36