

nol und Quarzküvetten, Schichtdicke 1 cm; IR-Spektren: Beckman IR 5, Basen in CHCl_3 oder als Film, Methojodide in KBr; Methojodide: aus Aceton, wenn nicht anders beschrieben; katalyt. Hydrierung: an Raney-Nickel in Methanol. Fließmittel für DC: Mischung aus Äthanol abs. 50 ml, CHCl_3 150 ml, Cyclohexan 150 ml, Ligroin 150 ml, nach Bedarf mehr oder weniger mit NH_3 -Gas gesättigt.

Anschrift: Prof. Dr. H. W. Bersch, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55.

[Ph 316]

F. Zymalkowski und P. Messinger*)

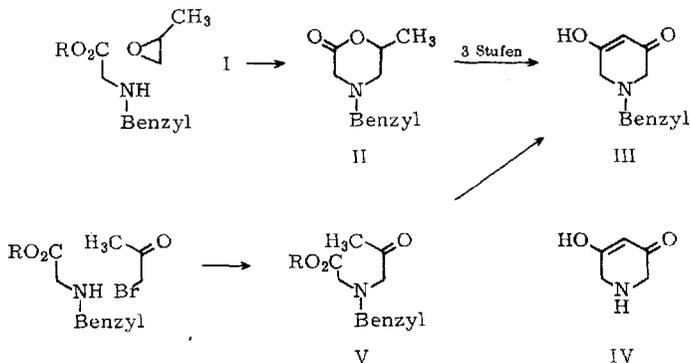
Einige Synthesen mit N-Benzylglycinester

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn und dem
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 26. Mai 1966)

Ausgehend von N-Benzylglycinester werden Derivate des Piperidin-3,5-dions
und des 1,7-Naphthyridins hergestellt.

N-Benzylglycinester ist ein geeigneter Ausgangsstoff für die Synthese von Heterocyclen, deren biologische Eigenschaften von Interesse sind. So entsteht durch Umsetzung mit Methyloxiran (I) in äthanolischer Lösung N-Benzyl-3-methyl-morpholin-5-on (II), dessen Umwandlung in N-Benzyl-piperidin-3,5-dion (III) durch Überführung in einen Hydroxyester, Dehydrierung und Dieckmann-Ringschluß geplant war:

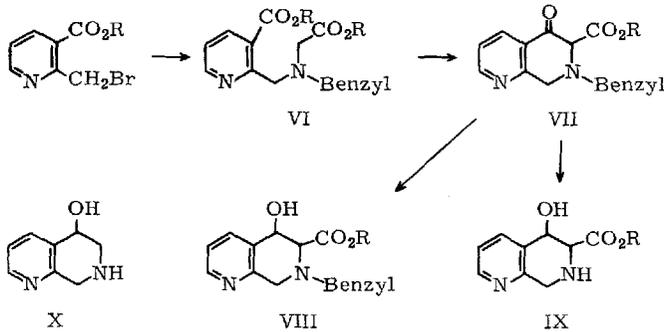


Im Verlaufe unserer Untersuchungen stellte sich jedoch heraus, daß man zu III vorteilhafter durch N-Alkylierung von Benzylglycinester mit Bromaceton und Dieckmann-Ringschluß des Ketoesters V gelangt. III bildet als Monohydrat gelbe Nadeln, gibt eine positive Enolreaktion und ist in wäßrigen Säuren und Basen löslich. Das relativ unbeständige Hydrat kann von seinem Kristallwasser befreit werden, wobei allerdings auch die Kristallisationsbereitschaft verloren geht. Bei

*) Auszug aus der Dissertation von P. Messinger, Hamburg 1966.

der katalytischen Hydrierung mit Pd/BaSO₄ wird ein Äquivalent Wasserstoff verbraucht und Tolnol gebildet. Es sollte also das bisher nicht beschriebene Piperidin-3,5-dion (IV) entstanden sein. Versuche, dieses interessante Stickstoffanalogon des Dihydroresorcins in reiner Form zu gewinnen, waren bisher erfolglos.

Wird N-Benzylglycinester mit 2-Brommethyl-nicotinsäureester zu VI alkyliert und eine Dieckmann-Reaktion angeschlossen, so entsteht 5-Oxo-6-carbäthoxy-7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin (VII):



NaBH₄-Reduktion von VII gibt den korrespondierenden Alkohol VIII, Hydrierung mit Pd/BaSO₄ dessen Debenzylierungsprodukt IX. Die Umwandlung von VII in X nach gebräuchlichen Methoden mißlingt, weil das Decarboxylierungsprodukt von VII auch in saurem Milieu unbeständig ist und sich unter den Bedingungen seiner Entstehung zersetzt. Die sauren Eigenschaften des Ketoesters VII machen es notwendig, bei der Umsetzung mit Natriumborant das Reduktionsmittel unter Zusatz von Hydrogencarbonat vorzulegen und VII in Anteilen zuzugeben. VII bildet gelbe Kristalle, löslich in Säuren und Basen. Als Derivate wurden ein Monopikrat und ein Phenylhydrazon hergestellt. Die Enolisierungstendenz von VII ist sehr gering; mit Eisen (III)- oder Kupferionen entstehen unter üblichen Bedingungen keine Komplexe, ein Pyrazolonderivat (durch Umsetzung mit Phenylhydrazin) wurde nicht erhalten.

Der Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachspenden.

Beschreibung der Versuche

N-Benzyl-3-methyl-morpholin-5-on (II)

19,3 g (0,1 Mol) Benzylglycinäthylester¹⁾, 6,4 g (0,11 Mol) Methyloxiran (I) und 100 ml 99proz. Äthanol werden in einem Glasautoklaven 6 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand zweimal destilliert. Man erhält II als farblose ölige Flüssigkeit in fast quant. Ausbeute. Sdp.₁ 139–143°.

C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ (205,3)	Ber.: C 70,22	H 7,36	N 6,82
	Gef.: C 69,96	H 7,18	N 6,71

Saures Oxalat, aus Äthanol, Schmp. 173°.

¹⁾ J. A. King und F. H. McMillan, J. Amer. chem. Soc. 72, 1238 (1950).

N-Benzyl-*N*-acetyl-glycinäthylester (V)

96,6 g (0,5 Mol) *N*-Benzylglycinäthylester, 42 g (0,5 Mol) Natriumhydrogencarbonat und 500 ml 96proz. Äthanol werden auf 55–60° erwärmt und innerhalb 3 Std. unter heftigem Rühren mit 68,5 g (0,5 Mol) Bromaceton versetzt. Es wird 2 Std. weiter gerührt, abkühlen lassen, von den anorganischen Natriumsalzen abfiltriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird zur Entfernung von nicht umgesetztem Benzylglycinester mit einer Lösung von 5 g (0,125 Mol) NaOH in 200 ml Wasser und 17,5 g (0,125 Mol) Benzoylchlorid versetzt und unter wiederholtem Kühlen kräftig geschüttelt. Nach etwa 10 Min. wird mit verd. Salzsäure vorsichtig angesäuert, 3mal mit Äther gewaschen, mit 10proz. Natronlauge alkalisiert und in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes erhält man V als schwach gelb gefärbte Flüssigkeit. Ausbeute: 56,0 g (45% d. Th.). Sdp.₂ 151–154°, n_D^{20} 1,5016.

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249,3)	Ber.: C 67,45	H 7,68	N 5,61
	Gef.: C 67,14	H 7,68	N 5,67
	C 67,16	H 7,80	N 5,76

Phenylhydrazon: Aus verd. Äthanol, Schmp. 145–146°. 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Aus DMF, Schmp. 297–299°.

N-Benzyl-piperidin-3,5-dion-monohydrat (III)

Zu einer Suspension von 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid in 600 ml trockenem Äther läßt man bei Raumtemperatur unter Rühren eine Mischung aus 24,9 g (0,1 Mol) V, 0,5 ml abs. Äthanol und 75 ml trockenem Äther innerhalb 1 Std. zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird so lange weitergerührt (etwa 6–10 Std.), bis die Wasserstoffentwicklung beendet und das Natriumsalz als gelber, vol. Niederschlag entstanden ist.

Die weitere Aufarbeitung bis zur Hydrolyse muß sehr schnell erfolgen, da das Natriumsalz sehr zur Zers. neigt. Der Niederschlag wird auf einer Nutsche gesammelt und in einem eisgekühlten Becherglas mit soviel 2 n CH_3COOH versetzt, daß sich das Natriumsalz gerade wieder löst. Dann gibt man soviel Wasser hinzu, bis eine hellgelbe Trübung entsteht. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Gefrierfach eines Kühlschranks kristallisiert III in hellgelben Kristallen aus. Die Umkristallisation erfolgt aus einer konz. Lösung in Methanol/Wasser. Es darf dabei nicht über 60° erwärmt werden, da sonst Zers. eintritt. Ausbeute: 14,5 g (66% d. Th.). Schmp. 87–89°.

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221,3)	Ber.: C 65,14	H 6,83	N 6,33
	Gef.: C 65,06	H 6,79	N 6,44

N'-Benzyl-*N'*-carbäthoxymethyl-2-aminomethyl-nicotinsäureäthylester (VI)

Zu einer Lösung von 24,4 g (0,1 Mol) 2-Brommethyl-nicotinsäureäthylester²⁾ in 50 ml Äther wird eine Mischung von 38,6 g (0,2 Mol) *N*-Benzylglycinäthylester und 50 ml Äther gegeben und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird aus dem Reaktionsgemisch durch dreimaliges Waschen mit je 30 ml Wasser das Hydrobromid des Benzylglycinesters entfernt, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. VI läßt sich i. Vak. nur unter starker Zers. destillieren. Deshalb muß auf die Isolierung des reinen Produktes verzichtet werden. Statt dessen werden die im Ölpumpenvak. bis 140° Badtemperatur siedenden Verunreinigungen abdestilliert. Das Rohprodukt ist dickflüssig und braun gefärbt. Die Rohausbeute ist fast quantitativ.

Als analysenreines Derivat läßt sich ein Quecksilber(II)-chlorid-Komplex herstellen: Zu 3 ml einer gesättigten alkohol. Sublimat-Lösung gibt man 0,1 g des Rohproduktes in

²⁾ J. Hurst und D. Wibberley, J. chem. Soc. (London) 1962, 120.

3 ml Äthanol gelöst und erwärmt kurz. Beim Abkühlen kristallisiert der Komplex bereits in ziemlich reiner Form aus. Die Umkristallisation erfolgt aus Äthanol; Schmp. 144—146°.

$C_{20}H_{24}N_2O_4HgCl_2$ (627,9)	Ber.: C 38,25	H 3,85	N 4,46
	Gef.: C 38,44	H 3,94	N 4,50

5-Oxo-6-carbäthoxy-7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin (VII)

Zu einer Suspension von 10 g (0,147 Mol) Natriumäthylat in 100 ml trockenem siedenden Benzol wird unter Rühren eine Mischung von 35,6 g (0,1 Mol) VI in 120 ml Benzol innerhalb 1 Std. zugetropft. Es wird 3 weitere Std. im Sieden gehalten und anschließend auf 75 ml eisgekühlte 2 n HCl gegossen. Dabei scheidet sich die Substanz in schmutzig-gelben Kristallen ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden. — Durch Ausschütteln des Benzols mit verd. Salzsäure und anschließende Neutralisation der sauren Phase kann noch eine geringe Menge weiterer Substanz gewonnen werden. — Gesamtausbeute: 20,4 g (66% d. Th.). Leuchtend gelbe Kristalle, aus Äthanol, Schmp. 86—88°.

$C_{18}H_{18}N_2O_3$ (310,4)	Ber.: C 69,66	H 5,84	N 9,02
	Gef.: C 69,71	H 5,87	N 9,00

Monopikrat, aus Aceton, Schmp. 151—152° (Zers.).

$C_{24}H_{21}N_5O_{10}$ (539,5)	Ber.: C 53,43	H 3,92	N 12,98
	Gef.: C 53,59	H 4,09	N 13,08

Phenylhydrazon, aus Äthanol, Schmp. 135° (Zers.).

$C_{24}H_{24}N_4O_2$ (400,5)	Ber.: C 71,99	H 6,08	N 13,99
	Gef.: C 71,94	H 5,95	N 13,98

5-Hydroxy-6-carbäthoxy-7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin (VIII)

2,3 g (0,074 Mol) VII werden in 25 ml Äthanol gelöst und innerhalb 1 Std. portionsweise zu einer Lösung von 0,23 g (0,067 Mol) Natriumborant und 0,62 g (0,074 Mol) Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser gegeben. Anschließend wird 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen, mit 2 n CH_3COOH neutralisiert und mit 50 ml Wasser verdünnt. Beim Reiben mit einem Glasstab kristallisiert das Reaktionsprodukt in farblosen Blättchen aus. Ausbeute: 1,73 g (74% d. Th.). VIII wird aus verd. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 125 bis 126°.

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,4)	Ber.: C 69,21	H 6,45	N 8,97
	Gef.: C 69,00	H 6,25	N 8,98

5-Hydroxy-6-carbäthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin (IX)

2,9 g (0,093 Mol) VII werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 0,5 g Palladium/Kohle (10proz., Merck) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 2 Moläquiv. Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, vom Methanol i. Vak. befreit und der feste Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 1,6 g (77% d. Th.). Farblose, schuppige Kristalle. Schmp. 190°.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,2)	Ber.: C 59,45	H 6,35	N 12,60
	Gef.: C 59,72	H 6,37	N 12,74