

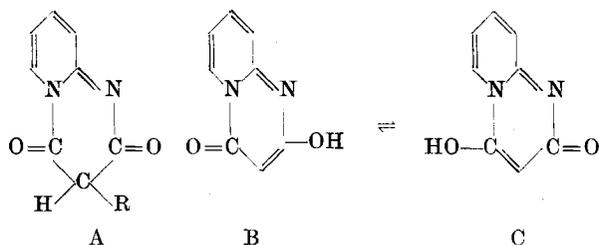
Synthese substituierter Pyrido-pyrimidindione

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Substituierte 2-Amino-pyridine wurden mit Alkyl- und Arylmalonsäuredialkylestern zu neuen Pyridopyrimidindionen kondensiert.

TSCHITSCHIBABIN¹⁾ kondensierte als Erster 2-Aminopyridin mit Malonsäurediäthylester und erhielt ein Kondensationsprodukt mit einem hohen Schmelzpunkt. Die Substanz wurde „Malonyl-2-aminopyridin“ genannt und ihr wurde eine Konstitution A zugewiesen. Mit Methyl- oder Äthylmalonester wurden die entsprechenden Alkylderivate ($R = -CH_3$ und C_2H_5) erhalten. Diese Untersuchungen TSCHITSCHIBABINS wurden später von anderer Seite aufgegriffen. SNYDER und ROBINSON²⁾ äußerten wegen der hohen Schmelzpunkte und anderer physikalischer Eigenschaften der „Malonyl-2-aminopyridine“ und seiner Derivate Zweifel an der von TSCHITSCHIBABIN aufgestellten Formel und schlugen wegen den in der Pyridinreihe bekannten tautomeren Besonderheiten die Formeln B und C vor:



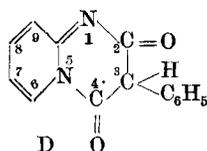
Danach würde zwischen den Formeln B und C eine Tautomerie vorherrschen. Tatsächlich, gewisse Umsetzungen des TSCHITSCHIBABINSchen „Malonyl-2-pyridin“, wie Bildung eines stabilen Chlorderivates durch Umsatz mit Phosphoroxychlorid sprechen ebenso für die Formeln B und C. Schließlich haben Alkylierungen der Malonyl-2-aminopyridins mit Propargylhalogeniden³⁾ so-

¹⁾ A. E. TSCHITSCHIBABIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1168 (1924).

²⁾ H. R. SNYDER u. M. M. ROBINSON, J. Amer. chem. Soc. 74, 4910 (1952).

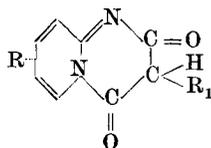
³⁾ K. E. SCHULTE u. O. WITT, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 291, 298 (1950).

wie Alkylhalogeniden) zu Derivaten geführt, die sowohl an einem Sauerstoff (also Äther) als auch an einem Stickstoff alkyliert worden sind, so daß A. R. KATRITZKY und A. J. WARING⁴⁾ dem „Malonyl-2-pyridin“ die Konstitution B und C zuschreiben und diese Körperklasse als Pyrido-(1,2-a)-pyrimidin-4-on bezeichnen. Schließlich haben J. TH. PLATTI, N. J. RUTHERFORD und W. WENNER⁵⁾ 2-Aminopyridin mit Phenylmalonsäurediäthylester kondensiert und dem Kondensationsprodukt die Formel D eines 3-Phenyl-2-pyrido-(1,2-a)-pyrimidin-2,4-(3H)-dion zugeschrieben:



Dieser Konstitution und Beschriftung unterziehen wir auch die von uns dargestellten neuen Derivate, welche wir durch Kondensation von 2-Amino-4-methyl-pyridin mit verschiedenen Alkyl- und Arylmalonsäurediäthylestern erhalten haben. Die von SNYDER und ROBINSON vorgeschlagenen Formeln erscheinen uns für substituierte Alkylmalonyl-2-pyridine zweifelhaft. Die vorgeschlagene Formel erscheint nur dann wahrscheinlich, wenn „Malonyl-2-aminopyridin“ mit Alkylhalogeniden alkyliert oder mit Phosphorsäurehalogeniden halogeniert werden. Es würden dann hier ganz ähnliche tautomere Verhältnisse vorliegen, wie in der Barbitursäurereihe.

Wir kondensierten 4-Methyl- sowie 5-Methyl-2-aminopyridin, weiterhin 4-Chlor-2-amino-pyridin und 5-Chlor-2-amino-pyridin sowie die entsprechenden Jod- und Brom-2-amino-pyridine mit Phenylmalonsäurediäthylester, p-Methoxyphenylmalonsäurediäthylester, p-Methylphenyl-malonsäurediäthylester, n-Butyl-malonsäurediäthylester, n-Propyl-malonsäurediäthylester, n-Amylmalonsäurediäthylester, sowie mit Äthylmalonsäurediäthylester und erhielten Derivate der nachstehenden Konstitution:



R = H oder Methyl oder Halogene.

R₁ = -C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉, n-C₅H₁₁.

R₁ = -C₆H₅, -C₆H₄-CH₃ und -C₆H₄-OCH₃

Eine analoge Umsetzung mit entsprechenden Aminopyrimidinen mit Alkylmalonsäureestern gelang uns nicht. Ferner mißlingen alle Versuche, Dialkyl- oder Arylalkyl-malonsäuredialkylester, wie Phenyl-äthyl-malonsäurediäthylester mit den genannten 2-Amino-pyridinen zu kondensieren.

⁴⁾ A. R. KATRITZKY u. A. J. WARING, J. chem Soc. (London) 1962, 1544.

⁵⁾ DBP 940831.

Die erhaltenen neuen, substituierten Pyridopyrimidindione lassen sich mit Alkalihydroxyden in die gut kristallisierenden und intensiv gelb gefärbten Alkalisalze überführen, die in Wasser je nach der Substitution gut bis mäßig löslich sind. Durch Kochen mit Mineralsäuren werden sie wieder in 2-Aminopyridine gespalten.

Die pharmakologische Untersuchung ergab, daß die neuen Körper eine depressive Wirkung im Tierversuch zeigen, jedoch relativ stark toxisch sind; sie zeigen keine analgetische und spasmolytische Wirkung. Für eine eventuelle therapeutische Verwendung zeigten sie im Tierversuch keinerlei weitere bemerkenswerte pharmakodynamische Eigenschaften.

Beschreibung der Versuche

3-Phenyl-8-methyl-2-pyrido-(1,2-a)-pyrimidin-2,4-(3H)-dion (I)

a) 21,6 g 4-Methyl-2-amino-pyridin werden mit 48 g α -Phenylmalonsäurediäthylester gemischt, mit 120 ml Diphenyläther verdünnt und zwei Stunden unter Rühren auf 180 bis 190 °C erhitzt. Es tritt innerhalb von 15 bis 20 Minuten des Erhitzens vollständige Lösung ein, sodann setzt bei 185 °C eine lebhafte Reaktion ein, Abdestillation von Äthanol; es erfolgt Eintrübung des Reaktionsgutes und Abscheidung schöner, derber Kristalle. Man hält nach Beginn der Kristallausscheidung noch 30 bis 40 Minuten zwischen 185–196 °C, läßt erkalten, verdünnt mit Äther und saugt die Kristalle ab.

Ausbeute 40 g. Schmp.: 324–326 °C unter Zersetzung.

Diese Kristalle sind analysenrein; sie können zwecks weiterer Reinigung mit Äthylalkohol ausgekocht werden.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,1) ber.: C 71,42; H 4,76; N 11,11;
gef.: C 71,35; H 4,71; N 11,25.

b) 21,6 g 4-Methyl-2-amino-pyridin werden mit 48 g α -Phenylmalonsäurediäthylester auf 185–200 °C erhitzt. Dauer der Erhitzung 50 bis 60 Minuten. Es scheiden sich Kristalle ab. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgut mit Äthylalkohol aufgeköcht, erkalten lassen und Kristalle absaugen.

Ausbeute 33 g. Schmp. 324–326 °C und Zersetzung.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,1) ber.: N 11,11; gef.: N 11,31.

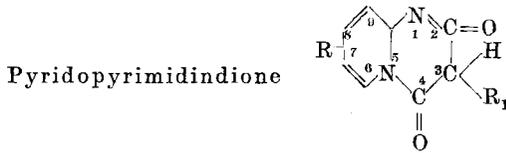
Natriumsalz: 12 g I werden in 21 ml Wasser suspendiert. Dazu werden 4 ml 50proz. Natronlauge gegeben. Es löst sich alles auf und nach kurzem Stehen fallen gelbe Nadeln aus, die nach 10 Stunden Stehen abgesaugt werden. Sie werden mit eiskaltem Aceton gewaschen, getrocknet und mit wenig heißem Wasser umkristallisiert.

Ausbeute 10 g. Schmp.: 355 °C.

$C_{15}H_{11}N_2O_2Na$ (275,1) ber.: Na 8,36; gef.: Na 8,33.

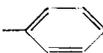
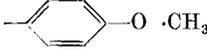
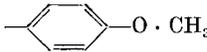
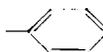
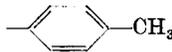
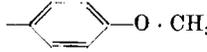
Analog wurden die in Tab. 1 dargestellten neuen Pyrido-pyrimidindione je nach Verwendung der 2-Aminopyridine und Alkyl- bzw. Aryl-malonsäurediäthylester erhalten. Die Schmelzpunkte sind nicht scharf, da sich die Substanzen langsam zersetzen.

Tabelle 1



Nr.	R (Stellung)	R ₁	Summenformel	Mol.- Gew.	Analyse in %		Schmp. °C
					ber. N	gef. N	
II.	CH ₃ (8)		C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	266,2	10,51	10,73	322—324
III.	CH ₃ (8)		C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	282,2	9,92	10,13	318—320
IV.	CH ₃ (8)	—C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	204,1	13,72	13,98	245—247
V.	CH ₃ (8)	—n C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	218,1	12,84	13,00	240—242
VI.	CH ₃ (8)	—n C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232,1	12,06	12,23	244—246
VII.	CH ₃ (8)	—n C ₅ H ₁₁	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	246,1	11,38	11,45	230—232
VIII.	CH ₃ (7)		C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	252,2	11,11	11,03	304—306
IX.	CH ₃ (7)		C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	266,2	10,51	10,61	296—298
X.	CH ₃ (7)		C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	282,2	9,92	10,30	288—290
XI.	CH ₃ (7)	—C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	204,1	13,72	13,89	250—252
XII.	CH ₃ (7)	—n C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	218,1	13,84	13,71	243—245
XIII.	CH ₃ (7)	—n C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232,1	12,06	12,14	252—254
XIV.	CH ₃ (7)	—n C ₅ H ₁₁	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	246,1	11,38	11,31	236—238
XV.	Cl (8)		C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂	272,6	10,26	10,21	342—344
XVI.	Cl (8)		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	286,6	9,75	9,87	320—322
XVII.	Cl (8)		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	302,6	9,27	9,34	316—318
XVIII.	Cl (8)	—C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₂	224,5	12,50	12,35	286—288
XIX.	Cl (8)	—n C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	238,5	11,76	11,85	282—284
XX.	Cl (8)	—n C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	252,6	11,07	11,01	260—266
XXI.	Cl (8)	—n C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	266,6	10,49	10,61	272—274
XXII.	Cl (7)		C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂	272,6	10,26	10,37	324—326
XXIII.	Cl (7)		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	286,6	9,75	9,68	334—336
XXIV.	Cl (7)		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	302,6	9,27	9,41	325—327
XXV.	Cl (7)	—C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₂	224,5	12,50	12,54	310—312

Fortsetzung Tabelle 1

Nr.	R (Stellung)	R ₁	Summenformel	Mol.- Gew.	Analyse in %		Schmp. °C
					ber. N	gef. N	
XXVI.	Cl (7)	—n C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	238,5	11,76	11,59	296—298
XXVII.	Cl (7)	—C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	252,6	11,07	11,31	292—294
XXVIII.	Cl (7)	—n C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	266,6	10,49	10,51	252—254
XXIX.	Br (7)		C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₂	317,2	8,83	8,74	348—350
XXX.	Br (7)	 —CH ₃	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂	331,2	8,45	8,71	330—332
XXXI.	Br (7)	 —O · CH ₃	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	347,2	8,07	8,24	335—337
XXXII.	Br (7)	—C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ O ₂	329,2	8,51	8,67	310—312
XXXIII.	Br (7)	—n C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	357,3	7,81	7,95	308—310
XXXIV.	J (8)		C ₁₄ H ₉ JN ₂ O ₂	364,2	7,69	7,87	354—356
XXXV.	J (8)	 —O · CH ₃	C ₁₅ H ₁₁ JN ₂ O ₃	394,2	7,10	7,32	350—352
XXXVI.	J (8)	—C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₃ JN ₂ O ₂	320,1	8,75	8,87	280—282
XXXVII.	J (8)	—n C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₅ JN ₂ O ₂	334,1	8,38	8,54	286—288
XXXVIII.	J (8)	—n C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₁₇ JN ₂ O ₂	248,2	8,04	8,21	260—262
IXL.	J (7)		C ₁₄ H ₉ JN ₂ O ₂	364,2	7,69	7,79	350—352
XL.	J (7)	 —CH ₃	C ₁₅ H ₁₁ JN ₂ O ₂	378,2	7,40	7,52	342—344
XLI.	J (7)	 —O · CH ₃	C ₁₅ H ₁₁ JN ₂ O ₃	394,2	7,10	7,21	332—334
XLII.	J (7)	—C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₃ JN ₂ O ₂	320,1	8,75	8,61	310—312
XLIII.	J (7)	—C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₅ JN ₂ O ₂	334,1	8,38	8,47	305—307
XLIV.	J (7)	—n C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₇ JN ₂ O ₂	348,2	8,04	8,33	310—312
XLV.	J (7)	—n C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₉ JN ₂ O ₂	362,2	7,73	7,92	298—300

Berlin-Zehlendorf, Jänickestraße 13 (Privatlabor).

Bei der Redaktion eingegangen am 29. November 1963.