

EIN INTRAMOLEKULARER ISOTOPENEFFEKT BEI DEM RINGSCHLUSS ZU 4H-PYRIDO-(1,2-A) PYRIMIDIN-4-ONEN* UND 1,8-NAPHTYRIDINEN.

Volford J. **, Mészáros Z. *** und Kovács G. ***

Received on September 13, 1972.

SUMMARY

A fractionation caused by a kinetic isotope effect was observed in the condensation of a malonic ester derivative labelled at its carbonyl group with ^{14}C . An intramolecular effect corresponding with the estimated value (4,3%) was measured in the ring closure to 4H-pyrido-(1,2a) pyrimidine, as well as in that to 1,8-naphtyridine.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Kondensation eines an der Carbonyl-Gruppe mit ^{14}C markierten Malonester-Derivates wurde eine durch den kinetischen Isotopeneffekt hervorgerufene Fraktionierung beobachtet. Beim Ringschluss sowohl zu 4H-Pyrido-(1,2-a) pyrimidin, als auch zum 1,8-Naphtyridin wurde ein mit dem geschätzten Wert (4.3%) gut übereinstimmender intramolekularer Effekt gemessen.

* 4-Oxo-[1,4a]-diazanaftalin oder 4-Oxo-homopyrimidazol

** Institut für Arzneimittelforschung Budapest, UNGARN

*** CHINOIN Pharmazeutisch-chemische Fabrik A. G. Budapest, UNGARN

EINLEITUNG.

Im Laufe unserer Arbeit - markierte Pharmazeutische Präparate darzustellen - wurde durch Ringschluss von α, α' -Picolyl-amino-methylen-malonsäure-diäthylester-carbonyl- ^{14}C markiertes 3-Carbäthoxy-6-methyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on^{****} dargestellt⁽¹⁾.

Die elektrophile Cyclisierung kann im Prinzip und auch in der Praxis in zwei Richtungen ablaufen: das Entstehen des Produktes, des erwähnten 4H-Pyrido-[1,2-a]pyrimidin oder des 1,8-Naphthyridin-Derivates wird durch den Charakter und Stellung der Substituenten des Pyridin-Ringes, bzw. durch die Reaktionsbedingungen bestimmt⁽²⁾

Bei dem durch einen Alkoholverlust eintretenden Ringschluss wird wegen des Effektes des schweren Isotopes ($k_1 \neq k_1^x$ und $k_2 \neq k_2$) in beiden Fällen Fraktionierung beobachtet.

Um den Effekt zu untersuchen, wurden die Ester mittels Lauge verseift, die entstandenen Säuren thermisch decarboxyliert, und die spezifische Aktivität des Kohlendioxyds und des 6-Methyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-ones bzw. des 4-Hydroxy-7-methyl-1,8-naphthyridins gemessen. Die Summe der molaren Aktivitäts-Werte ist bei jedem Paar mit der molaren Aktivität der Ausgangsmateriale gleich, ihr Quotient ergibt den Zahlenwert des intramolekularen Isotopeneffektes.

Vor der Isotopenanalyse wurden die Verbindungen mittels IR-Spektroskopie identifiziert⁽⁴⁾, ihre Reinheit wurde durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert:

R_f -Werte auf Kieselgel HF₂₅₄.

Probe	R_f				
	A	B	C	D	E
I.	0.8	0.8	0.9	0.6	0.9
II	0.3	0.6	0.6	0.6	0.5
III	0.1	0.5	0.1	0.3	0.2
IV	0.4	0.3	0.7	0.4	0.6
VI	0.6	0.5	0.7	0.5	0.5
VII	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1
VIII	0.7	0.4	0.8	0.5	0.6
IX	0.5	0.6	0.5	0.6	0.7
X	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
XI	0.6	0.5	0.3	0.6	0.6

**** 3-Carbäthoxy-4-oxo-6-methyl-homopyrimidazol

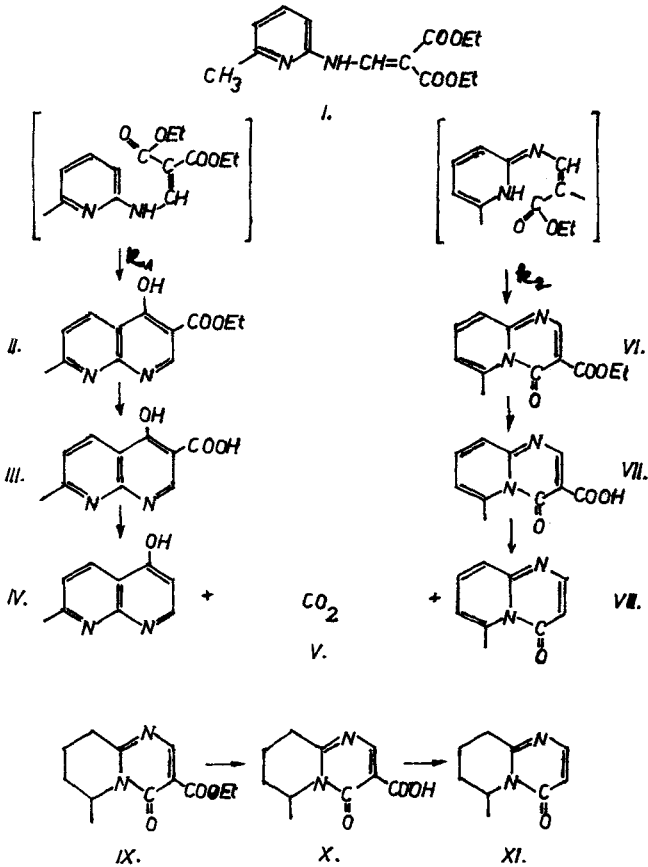
A : Benzol : Methanol = 90 : 10

B : Essigester : Essigsäure : Aethanol = 75 : 5 : 20

C : Essigester : Triäthylamin : Aethanol = 75 : 5 : 20

D : Butanol : konz. Salzsäure = 95 : 5 (mit Wasser gesättigt!)

E : Benzol : Aethanol : Tetrahydrofuran = 60 : 20 : 20



Die gemessenen Werte stimmen mit dem durch die Vereinfachung der Biegeleisenschens Gleichung geschätzten Wert gut überein⁽³⁾:

$$\frac{k}{k^x} \sim \left[\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2} \right) / \left(\frac{1}{m_1^x} + \frac{1}{m_2} \right) \right]^{1/2} \sim 1.043$$

Probe	$\mu\text{Ci/mMol}$	$\Sigma \mu\text{Ci/mMol}$	k/k^x
II	191.73		
III	190.81		
IV	93.94		1.044
Va	98.09		
VI	192.07		
VII	191.11		
VIII	93.98		1.049
Vb	98.62	192.60	
IX	381.29		
	379.01 [✱]		
X	378.23		
	380.71 [✱]		1.051
XI	184.14		
	186.34 [✱]	377.71	1.043 [✱]
Vc	193.57		
	194.40 [✱]	380.74 [✱]	

[✱] In einer Nuclear Chicago Dynacon 6000 Ionisierungskammer in der Gasphase gemessen.

Die spezifische Aktivität der Proben wurde in einer alkoholischen Stammlösung, mit einem β -Szintillations-Spektrometer vom Typ Packard TRI-CARB 3375, unter Verwendung eines äusseren Standardes, bzw. einer Korrektur des Kanalverhältnisses bestimmt.

EXPERIMENTELLER TEIL.

α, α' -Picolyl-amino-methylen-malonester-carbonyl-¹⁴C (I)

45 mg der Substanz von der spezifischen Aktivität 12.6 mCi/g(1) wurde mit inaktiver Substanz auf 1 g verdünnt, und aus Aethanol umkristallisiert. Ausbeute: 905 mg, Schmp. 108-110°,
 ν N-H 3270 K; ν C=O 1695, 1680 K.

3-Carboäthoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naphtyridin (II)

280 mg (1 mMol) I wird in 4 ml Diphenyläther 10 Minuten bei 270° gehalten. Nach Erkalten werden 15 ml Petroläther zugefügt, wobei sich gelbe Kristalle abscheiden. Ausbeute: 179 mg (0.77 mMol), Schmp. 273-275°, \checkmark OH 2500-3300 K; \checkmark C-O 1150 K; \checkmark C=O 1690 K.

3-Carboxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naphtyridin (III)

150 mg (0.64 mMol) Ester werden in 2 ml 1 N NaOH-Lösung 20 Minuten bei 90-95° erhitzt, wobei eine blassgelbe Lösung entsteht. Nach Erkalten auf Zimmertemperatur wird die Lösung bis pH = 5 mittels Essigsäure angesäuert, eine beigegefärbte Substanz fällt aus (130 mg). Schmp. 283-285°. Sie wird durch Umschlagen aus verdünntem Ammoniak gereinigt. Ausbeute: 120 mg (0.59 mMol), Schmp. 284-286°, \checkmark OH 2300-3300 K; \checkmark C-O 1145 K; \checkmark C=O 1730 K.

4-Hydroxy-7-methyl-1,8-naphtyridin (IV) und BaCO₃ (Va)

100 mg (0.5 mMol) Carbonsäure III werden 10 Minuten bei 300° gehalten, wobei das entstehende Kohlendioxyd mittels Stickstoff in eine 1 N KOH-Lösung getrieben wird. Der bräunliche Rückstand erstarrt beim Abkühlen auf Zimmertemperatur (81 mg). Durch Umkristallisieren aus Methanol mit Aktivkohle erhält man farblose Kristalle. Ausbeute: 65 mg (0.4 mMol), Schmp. 235-236°, \checkmark OH 2100-3300 K; \checkmark C-O 1150 K. Aus dem in der KOH-Lösung aufgelösten CO₂ wird das BaCO₃ mittels Ba(OH)₂-Lösung niedergeschlagen. Ausbeute: 88 mg (0.45 mMol).

3-Carboäthoxy-6-methyl-4H-pyrido-[1,2a]pyrimidin-4-on.HCl (VI)

Aus 560 mg (2 mMol) I werden 455 mg (1.7 mMol) Hydrochlorid nach der beschriebenen Methode⁽¹⁾ dargestellt. \checkmark C=O 1745 K Ester. 1700 K Amid.

3-Carboxy-6-methyl-4H-pyrido-[1,2a]pyrimidin-4-on (VII)

400 mg (1.5 mMol) Salz VI werden in 5 ml 1 N NaOH-Lösung 20 Minuten lang bei 80-90° gehalten, und die entstehende orangegefärbte Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH = 6-7 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und durch Umschlagen aus verdünntem Ammoniak mittels Essigsäure gereinigt. Ausbeute: 210 mg (1 mMol), Schmp. 196-198°, \checkmark C=O 1715 K.

6-Methyl-4H-pyrido-[1,2a]pyrimidin-4-on (VIII) und BaCO₃ (Vb)

164 mg (0.8 mMol) Carbonsäure werden in einem Ölbad bei 200° geschmolzen, und das entstandene CO₂ wird in einer KOH-Lösung absorbiert. Die Schmelze wird in Methanol aufgelöst, mit Aktivkohle entfärbt, das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 63 mg (0.4 mMol), Schmp. 117-118°, ν C=O 1690 K. Das aus der KOH-Lösung ausgefällte BaCO₃ wiegt 139 mg (0.7 mMol).

3-Carbäthoxy-6-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2a]pyrimidin-4-on (IX)

45 mg von dem früher dargestellten radioaktiven IX⁽¹⁾ werden nach Verdünnung mit 500 mg inaktiver Substanz umkristallisiert. Ausbeute: 490 mg; ν C=O 1740 K, Ester; 1670 K, Amid.

3-Carboxy-6-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2a]pyrimidin-4-on (X)

472 mg (2 mMol) Ester werden in 4 ml 1 N NaOH 10 Minuten lang bei 60-70° gehalten, und die entstehende blassgelbe Lösung wird mittels verdünnter Salzsäure auf pH = 6-7 eingestellt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden filtriert und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 355 mg (1.7 mMol), Schmp. 142-143°, ν C=O 1730 K, 1630 K.

6-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2a]pyrimidin-4-on (XI)

315 mg (1.5 mMol) Säure X werden in Stickstoff-Strom bei 150° decarboxyliert. Das zurückbleibende Öl wird in einem Späthschen Rohr in einem Bad von 160-180° abdestilliert, und das Hydrochlorid mittels in absol. Aethanol gelöster Salzsäure dargestellt. Ausbeute: 135 mg (0.67 mMol), Schmp. 203-205°, ν C=O 1660 K. Das ausgefällte BaCO₃ wiegt 274 mg (1.4 mMol).

LITERATUR

1. Bánfi D., Volford J. und Mészáros Z. - Synthese von mit ¹⁴C- und ³H-Isotopen markierten 1,6-Dimethyl-3-carbäthoxy-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-homopyrimidazol -Salzen. Manuskripte.
2. Lappin G. R. - J. Amer. Chem. Soc. 70 : 3348 (1948).
3. Biegeleisen J. - J. Phys. Chem. 56 : 823 (1952).
4. Rao C. N. R. - Chemical applications of Infrared Spectroscopy. Academic Press. New York, London. 1963.