

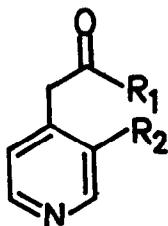
EINE EINFACHE SYNTHESE VON 1-HYDROXY-NAPHTHYRIDIN-CARBONSÄURE

Wolfgang Trommer und Heinrich Blume

Ruhr-Universität Bochum, Abteilung Chemie, Lehrstuhl Biochemie, 4630 Bochum

(Received in Germany 13 February 1973; received in UK for publication 13 March 1973)

Die Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD)-abhängige Lactatdehydrogenase (E.C.111.27) katalysiert die Reduktion von Lactat in Pyruvat. Aus der Röntgenstrukturanalyse des  $M_4$ -Isozyms aus *Squalus acanthicus* weiß man, daß im aktiven Zentrum die Substrate nahe der 4-Position des Nicotinamidringes von NAD gebunden werden <sup>1)</sup>. Nicotinamid, an das Brenztraubensäure kovalent in 4-Stellung gebunden ist, konnte dem normalen Übergangszustand soweit ähneln, daß es vom Enzym gebunden wird und die Reaktion kompetitiv hemmt. Wir versuchten daher 3-(4'-(3'-carboxamido-)pyridyl-)brenztraubensäure (I) zu synthetisieren. Als Zwischenprodukt sollte der Cyanoester (II) dienen, den wir unabhängig von der kurzlich veröffentlichten Arbeit von Sheffield und Woolridge <sup>2)</sup> auf gleichem Wege aus 3-Cyano-4-picolin durch Kondensation mit Oxalsäurediäthylester darstellten. Allerdings benutzten wir <sup>t</sup>But OK statt NaH als Base. 3-Cyano-4-picolin erhielten wir auf neuem Wege aus 3-Brom-4-picolin beim Erhitzen mit CuCN mit 70 % Ausbeute. Milde basische Hydrolyse von (II) an Anionenaustauschern, sowie Kochen mit verd. HCl lieferte das Naphthyridin (III). Außerdem entstanden im Basischen geringe Mengen des Esters (IV) und der Dicarbonsäure (V). Sheffield et al. hatten durch basische Hydrolyse (IV) und mit Säuren (V) erhalten.



- I R<sub>1</sub> = COOH  
 R<sub>2</sub> = CONH<sub>2</sub>  
 II R<sub>1</sub> = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 R<sub>2</sub> = CN  
 V R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COOH



- III R = COOH  
 IV R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Wir mochten nun mitteilen, daß die entsprechenden 7-Methyl-Derivate, die wegen des positiv geladenen Stickstoffes bessere Analoga zu NAD darstellen, auf wesentlich einfacherem Wege durch 1,4-Addition von Brantraubensaure an N-Methylnicotinamid-chlorid mit einem Äquivalent NaOH in Methanol und anschließender Oxydation des gebildeten Dihydropyridins mit p-Nitrosodimethylanilin<sup>3)</sup> oder Hexachloroaceton in über 80 % Ausbeute entstehen. Bei Ansäuern auf pH = 3 fällt (VI) als Zwitterion aus. 1 n HCl liefert das entsprechende Hydrochlorid (VII).



(III): Fp. 330° (Zers.)

(VII) . Fp. 270° (Zers.)

(VI): Fp. 265° (Zers.)

UV:  $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})=356 \text{ nm}$  ( $\epsilon=1,27 \cdot 10^4$ ) Fluoreszenz:  $\lambda_{\max} = 410$   
und 475 nm), max. Anregung bei 325 u. 380 nm

Alle angegebenen Strukturen wurden durch IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren, sowie Elementaranalysen gesichert. Eine Hemmung der Lactatdehydrogenase durch (VI) konnte bei Konzentration bis  $2 \cdot 10^{-4}$  M nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Sheffield et al.<sup>2)</sup> fanden wir weder für Kanarienvogel-Skelettmuskel noch für Schweineherz LDH eine Hemmung durch (II) bei Konzentrationen bis  $5 \cdot 10^{-4}$  M. und  $1,7 \cdot 10^{-4}$  M NAD<sup>4)</sup>.

Die Autoren danken Herrn Professor Dr. Gerhard Pfeleiderer und Herrn Dr. Dieter Jeckel für wertvolle Anregungen.

- 1) M.L. Hackert, M.G. Rossman et al., IV. International Biophysics Congress, Moskau 1972
- 2) D.J. Sheffield, K.R.H. Woolridge, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1972, 2506
- 3) F. Krohnke, K. Ellegast, Liebigs Ann. 600, 176 u. 600, 198 (1956)
- 4) G. Pfeleiderer, J.J. Holbrook, L. Zaki, D. Jeckel, Febs Letters 1, 129 (1968)