

SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER 2-AMINO-1.8-NAPHTHYRIDINE
AUS SUBSTITUIERTEN MALONALDEHYDEN ¹⁾

Christian Reichardt ^{x)} und Wolfgang Scheibelein
Fachbereich Chemie der Universität Marburg
Lahnberge, D-3550 Marburg (Lahn), Germany

(Received in Germany 6 April 1977; received in UK for publication 3 May 1977)

1.8-Naphthyridine stellen eine bereits seit langem bekannte Verbindungsklasse von großem pharmakologischem Interesse dar ^{2, 3)}. Über die blutdrucksenkenden, gefäß-erweiternden ⁴⁾ und antibakteriellen ⁵⁾ Eigenschaften einiger 1.8-Naphthyridinderivate wurde erst kürzlich berichtet ^{4, 5)}. Ihre Synthese erfolgt zumeist durch cyclisierende Kondensation 6-substituierter 2-Aminopyridine mit 1.3-Dicarbonylverbindungen (β -Diketone, β -Ketocarbonsäureester) ³⁾. Durch Verwendung von substituierten Malonaldehyden als Cyclisierungskomponente sollte es möglich sein, in einem Reaktionsschritt 6-substituierte 1.8-Naphthyridine zu erhalten, die in 5- und 7-Position keine Substituenten tragen. Da substituierte Malonaldehyde in großer Auswahl zur Verfügung stehen, sollte auf diese Weise eine Vielzahl 6-substituierter 1.8-Naphthyridine zugänglich sein, die anderweitig nur schlecht oder überhaupt nicht darstellbar sind. Einige in jüngster Zeit veröffentlichte Arbeiten ^{6, 7)} veranlassen uns, unsere Ergebnisse bei der Realisierung dieses Synthesekonzepts mitzuteilen.

die Schwierigkeiten der Reindarstellung von 3f wurde bereits von anderen Autoren berichtet (10, 11).

Allgemeine Darstellungsvorschrift: 10 mmol 2.6-Diaminopyridin (1) und 10 mmol substituierter Malonaldehyd (2) werden in 100 ml 85proz. Orthophosphorsäure 6 h auf 90 bis 95 °C erhitzt und danach 12 h stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 200 g Eis gegossen und durch Zugabe von wässriger Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 7 - 8 gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und mit Chloroform in einem Heißextraktor ca. 12 h extrahiert. Die wässrige Phase wird in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor ebenfalls einer Extraktion mit Chloroform unterworfen. Die vereinigten und über CaCl₂ getrockneten Extrakte werden zur Trockne eingedampft und ergeben nach Umkristallisieren bzw. Sublimieren die analysenreinen Produkte 3a - 3f (3a und 3f konnten nur als Pikrate analysenrein gewonnen werden).

Verbindung ^{a)}	Ausbeute	Verbindung isoliert als	Schmelzpunkt
<u>3a</u>	21 %	Monopikrat	254 - 256 °C (aus Wasser)
<u>3b</u>	52 %	Hydrogenphosphat	264 - 266 °C (aus Methanol)
<u>3c</u>	49 %	Freie Base	208 - 209 °C (aus CH ₃ OH/H ₂ O)
<u>3d</u>	54 %	Freie Base	210 - 212 °C (sublimiert)
<u>3e</u> ^{b)}	37 %	Freie Base	337 - 339 °C (aus Pyridin)
<u>3f</u> ^{c)}	14 %	Monopikrat	267 - 269 °C (aus Wasser)

a) Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen und mit der angenommenen Konstitution übereinstimmende ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren.

b) Darstellung erfolgte durch Refluxieren einer Lösung von 1 und dem Natriumsalz von 2e in Wasser.

c) Darstellung erfolgte aus 1 und 1.1.3.3-Tetramethoxypropan.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie dankenswerterweise unterstützt.

Literatur

- 1) 26. Mitteilung über Synthesen mit aliphatischen Dialdehyden. - 25. Mitteilung: W. Grahn, W. Mrosek und C. Reichardt, Chem. Ber. 110 (1977), im Druck.
- 2) G. Koller, Ber. Deut. Chem. Ges. 60, 1918 (1927).
- 3) Neuere Übersicht bei W. W. Paudler und T. J. Kress, Advan. Heterocycl. Chem. 11, 123 (1970).
- 4) Merck and Co., Inc. (Erf. H. W. R. Williams und C. S. Rooney), US-Pat. 3 962 262 vom 8. 6. 1976; Chem. Abstr. 86, 5433 d (1977).
- 5) Chincin, Budapest (Erf. Z. Mészáros, I. Hermeicz, L. Vasvári, A. Horváth, P. Rittli und A. Mándi), D. O. S. 2 432 730 vom 6. 2. 1975; Chem. Abstr. 83, 43 292 c (1975).
- 6) E. Eichler, C. S. Rooney und H. W. R. Williams, J. Heterocycl. Chem. 13, 41, 841 (1976).
- 7) W. Roszkiewicz und M. Woźniak, Synthesis 1976, 691.
- 8) E. B. Pedersen, Acta Chem. Scand. B 30, 133 (1976).
- 9) O. Ceder, K. Rosén und J. F. Witte, Acta Chem. Scand. 27, 1817 (1973).
- 10) E. M. Hawes und D. G. Wibberley, J. Chem. Soc. C 1967, 1564.
- 11) W. W. Paudler und T. J. Kress, J. Org. Chem. 33, 1384 (1968).