

- 14 D. C. Baker, T. H. Haskell and S. R. Putt, *J. Med. Chem.* **21**, 1218 (1978).
15 M. Swierkowski and D. Shugar, *J. Med. Chem.* **12**, 533 (1969).
16 E. De Clercq, J. Descamps, P. De Somer, P. J. Barr, A. S. Jones and R. T. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**, 2947 (1979).
17 E. De Clercq, K. Keppeler and G. Kiefer, unpublished data.
18 E. De Clercq, J. Descamps, G.-F. Huang and P. F. Torrence, *Mol. Pharmacol.* **14**, 422 (1978).

[Ph 825]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 873–877 (1984)

Massenspektrometrie einiger substituierter α -Ethoxy-Pyridine und -Pyrimidine

Ivo C. Ivanov* und Piroshka B. Sulay

Pharmazeutische Fakultät der Medizinischen Akademie, Duvav 2, BG-1000 Sofia, Bulgarien
Eingegangen am 21. Juli 1983

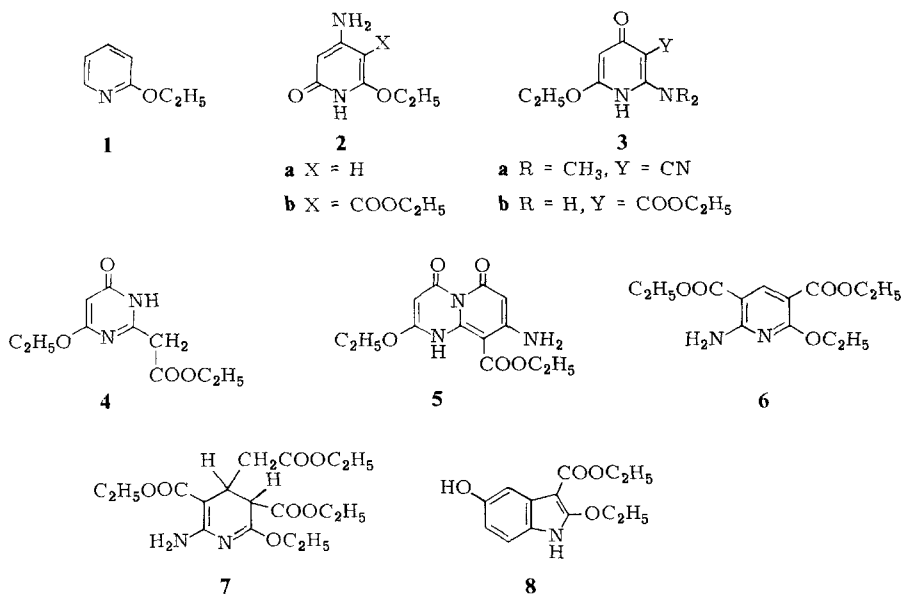
Die Molekülonen der α -Ethoxyheterocyklen **1–8** fragmentieren unter Abspaltung von $\cdot\text{CH}_3$ und/oder C_2H_4 bzw. $\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ aus der α -Ethoxygruppe. Die Fragmentierung der Ester **2b**, **3b**, **4–8** erfolgt auch durch den Zerfall der Ethoxycarbonylgruppe.

Mass Spectrometry of Substituted α -Ethoxypyridines and -Pyrimidines

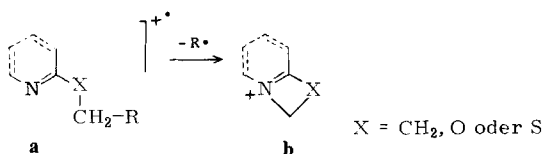
The molecular ions of the α -ethoxy heterocycles **1–8** lose $\cdot\text{CH}_3$ and C_2H_4 or $\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ from the α -ethoxy group. Also, fragmentation of the esters **2b**, **3b**, **4–8** occurs by degradation of the ethoxycarbonyl group.

Unlängst wurde von uns eine Reihe von Pyridin- und Pyrimidinderivaten, darunter die α -ethoxysubstituierten Verbindungen **2b**, **3b**, **4** und **5**, durch Selbstkondensation des 3-Amino-3-ethoxypropensäure-ethylesters gewonnen¹⁾. Aus derselben Ausgangsverbindung wurden außerdem **3a**, **6** und **7** dargestellt^{1,2)}. Das 2-Pyridinon **2a** ist ein Verseifungs- und Decarboxylierungsprodukt von **2b**.

Die vorliegende Arbeit bezweckt einen Vergleich der Massenspektren dieser neuen Derivate, wobei auch das in Lit.³⁾ beschriebene MS-Spektrum des 2-Ethoxypyridins **1** mit betrachtet wird (Tab. 1). Die Verbindungen zeichnen sich durch drei Hauptfragmentierungswege des Molekülon aus, das nur in den Spektren von **2a**, **3b** und **5** einen base peak bildet. Nach einem dieser Wege spaltet sich das Methylradikal der α -Ethoxygruppe ab, und die relative Intensität des entsprechenden Peaks $[\text{M} - \cdot\text{CH}_3]^+$ übersteigt 70 % in den Spektren von **1**, **2a**, **3b** und **4**. Dieser Vorgang ist laut Lit.^{3,4a,5)} für eine Reihe α -substituierter Pyridine vom Typ **a** kennzeichnend und wird offenbar von der Bildung eines Vierringes im Ion **b** hervorgerufen.

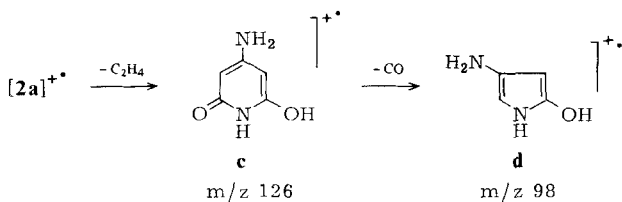


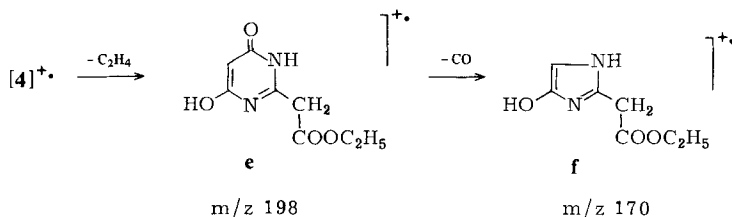
Schema



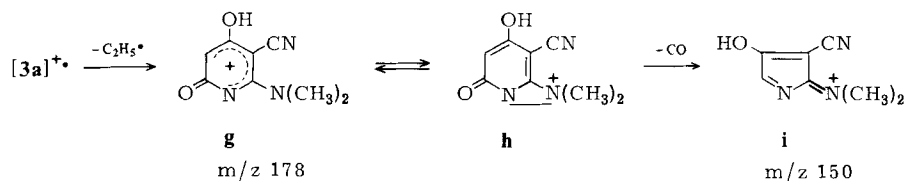
Das Fragment $[M - \cdot\text{CH}_3]^+$ vom Typ **b** spaltet weiterhin entweder CHO (bei **1**, **2a** und **4**) oder CO (bei **3a** und **5**) ab. Bei Derivaten mit einer Ethoxycarbonylgruppe am Ring verliert es dagegen ein Ethanolmolekül ($\rightarrow [M - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ bei **2b**, **3b**, **5** und **6**). Nur beim 3,4-Dihydropyridin **7** ist kein Peak mit $m/z = [M - \cdot\text{CH}_3]^+$ sichtbar. Eine Methylabspaltung vom Molekulation fehlt auch bei der Fragmentierung des α -Ethoxyindols **8**, wo ein Vierringschluß am Stickstoff wegen innerer Spannung ungünstig wäre.

Der zweite Fragmentierungsweg aller untersuchten Verbindungen, mit Ausnahme von **3a**, **7** und **8**, verläuft über die Abspaltung von Ethylen, was in den Massenspektren von **1**, **2a**, **3b**, **4** und **5** zur weiteren Eliminierung von CO ($m/z = M - 56$) führt. Auf diesem Wege werden beispielsweise die Ion-Radikale **c**, **d** aus **2a**, sowie **e**, **f** aus **4** gebildet.



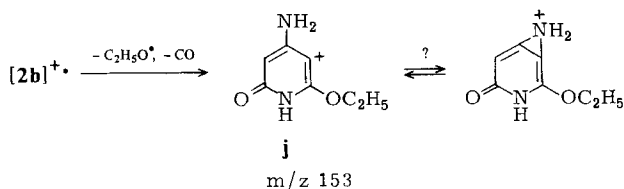


Das 4(1*H*)-Pyridinon **3a** weicht von dieser Regel ab und spaltet ein Ethylradikal ($\rightarrow$ Ion **g** bzw. **h**) anstatt Ethylen ab, wonach das dem base peak entsprechende Ion **i** durch Decarbonylierung entsteht.

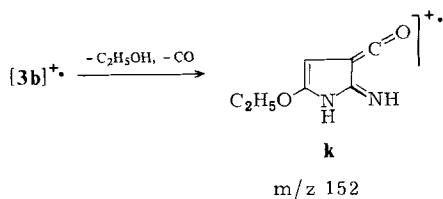


Eine derartige Fragmentierung mit Abspaltung von Alken oder Alkyl ist bei der Massenspektrometrie zahlreicher Aryl- und Heteroarylalkylether vertreten^{4b, 5)} und wird, wie die obigen Beispiele zeigen, durch eine 2(1*H*)- oder 4(1*H*)-Pyridinonstruktur nicht wesentlich beeinflusst.

Für alle Ethoxycarbonylderivate (**2b**, **3b**, **4–8**) tritt der übliche Zerfall der Molekülonen ein: die Abspaltung des Ethoxyradikals von der Estergruppe ($\rightarrow m/z = M-45$) und darauffolgende Decarbonylierung ($\rightarrow m/z = M-73$). Der base peak **j** bei m/z 153 der Verbindung **2b** entsteht z.B. wie folgt:



Ausnahmsweise wird aus dem Molekül von **3b**, unter dem Einfluß der benachbarten Aminogruppe, überwiegend Ethanol ($\rightarrow m/z$ 180) und dann CO ($\rightarrow$ Ion **k** bei m/z 152) eliminiert.



Eine ähnliche Fragmentierung wurde bei einigen 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4(1*H*)-pyridinonen^{6, 7)} und 4-Aminonikotinsäureestern⁸⁾ gefunden.

Experimenteller Teil

EI-Massenspektren: LKB Bromma 2091, Direkteinlaß, 180° Quellentemp.

Tab. 1: Auszug aus den *EI*-Massenspektren der Verbindungen **1–8** [*m/z* (% rel. Int.), 70 eV]

1³⁾	123 (22) 108 (78) 95 (42) 80 (15) 79 (85) 78 (34) 67 (100) 66 (12).
2a	154 (100) 139 (80) 126 (40) 110 (58) 98 (67).
2b	226 (61) 211 (22) 198 (14) 197 (18) 181 (23) 180 (13) 165 (30) 154 (36) 153 (100) 152 (52) 139 (11).
3a	207 (80) 192 (31) 178 (47) 164 (64) 150 (100) 136 (22) 135 (13).
3b	226 (100) 211 (71) 198 (22) 181 (18) 180 (54) 165 (52) 153 (18) 152 (79) 137 (25) 136 (41).
4	226 (28) 211 (99) 198 (44) 182 (38) 181 (43) 170 (23) 165 (38) 153 (24) 136 (67) 126 (32) 108 (28) 69 (100).
5	293 (100) 278 (20) 265 (19) 237 (25) 232 (9) 221 (27) 220 (17) 219 (33) 193 (17) 192 (9) 191 (26).
6	282 (56) 267 (5) 254 (4) 237 (38) 221 (15) 210 (14) 209 (41) 195 (14) 182 (32) 181 (18) 166 (27) 163 (56) 29 (100).
7	370 (15) 325 (12) 297 (4) 283 (100) 251 (21) 211 (26) 210 (10).
8	249 (23) 220 (2) 204 (5) 176 (19) 175 (100) 174 (8) 148 (12) 119 (11).

Darstellung der untersuchten Verbindungen **2–5** nach Lit.¹⁾, jene von **6** und **7** nach²⁾.

4-Amino-6-ethoxy-2(1H)-pyridinon (**2a**)

Man erhitzt 0.46 g (2 mmol) 2-Pyridinon (**2b**)¹⁾ mit 0.60 g (10 mmol) KOH in 6 ml Wasser 2 h auf 95°. Nach Abkühlen wird das Gemisch mit konz. Salzsäure neutralisiert (CO₂ entweicht), i. Vak. zur Trockne abdestilliert und der Rückstand mit siedendem Aceton extrahiert. Nach Einengen vom Extrakt scheiden sich 65 mg (21 %) farblose Kristalle von **2a** aus. Umkristallisation aus Aceton, Schmp. 155–157°.

2-Ethoxy-5-hydroxy-3-indolcarbonsäure-ethylester (**8**)

Nach Nenitzescu⁹⁾ aus 1.64 g (10.3 mmol) 3-Amino-3-ethoxypropensäure-ethylester¹⁰⁾ und 1.12 g (10.3 mmol) p-Benzochinon durch 3 h Kochen in 15 ml absol. Ethanol. Das Gemisch wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt und mit ca. 30 ml Ether versetzt, wobei sich 0.34 g (13 %) graue Kristalle von **8** bilden. Nach Umkristallisieren aus Dioxan farblose Kristalle vom Schmp. 173–174°. – IR (Nujol): 1663 (CO, Ester), 1630, 1590, 1570 (Indolring), 2600–3600 (OH ass.) cm⁻¹. C₁₃H₁₅NO₄ (249.33) Ber. C 62.6 H 6.07 N 5.6 Gef. C 62.7 H 6.09 N 5.7.

Literatur

- 1 I. C. Ivanov, P. B. Sulay und D. K. Dantchev, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 753.
- 2 D. K. Dantchev und I. C. Ivanov, *Synthesis* **1981**, 227.
- 3 E. Stenhagen, S. Abrahamsson und F. W. McLafferty, *Atlas of Mass Spectral Data*, Vol. 1, p. 512, Interscience, New York 1969; *Registry of Mass Spectral Data*, Vol. 1, p. 194, J. Wiley & Sons, New York 1974.
- 4 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, (a) p. 569; (b) pp. 241, 578, Holden-Day Inc., San Francisco 1967.
- 5 K. Undheim und T. Hurum, *Acta Chem. Scand.* **26**, 2075 (1972).
- 6 A. M. Duffield, C. Djerassi, G. Schroll und S.-O. Lawesson, *Acta Chem. Scand.* **20**, 361 (1966).
- 7 A. Selva, A. Gennaro und P. Caramella, *Org. Mass Spectrom.* **11**, 117 (1976).
- 8 H. Budzikiewicz, C. Horstmann, K. Pufahl und K. Schreiber, *Chem. Ber.* **100**, 2798 (1967).
- 9 R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, p. 171, Academic Press, New York 1970.
- 10 S. A. Glickman und A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1017 (1945).

[Ph 826]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 877–883 (1984)

Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAID), XIV:¹⁾**Thermodynamic Acidity Constants of Some 3-Hydroxypropionic Acid Derivatives**

Paolo De Maria, Adamo Fini*

Istituto di Scienze Chimiche dell'Univeristà, via S. Donato 15, I-40127 Bologna

Adriano Guarnieri and Lucilla Varoli

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica dell'Università, via Belmeloro 6, I-40126 Bologna

Eingegangen am 21. Juli 1983

The proton dissociation constants of 3-hydroxypropionic acids bearing the biphenyl or the cyclohexylphenyl group in position 2 were determined potentiometrically at 25 °C. Because of the low solubility of the compounds in water, a DMSO/water mixture (80:20) (w/w), which is approximately equimolar in its components, was used as the solvent. Acidity constants in pure water could be estimated by means of a previously established linear free energy relationship. Substituent effects on the acidity and on the hydrophilic hydrophobic balance of the molecules of the title acids are briefly discussed.