

HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER, ERIKA HENSELEIT und ERNST H. SCHWEIZER

Synthesen in der heterocyclischen Reihe, III¹⁾

Synthesen von Pyrido[2.3-*d*]pyrimidinen

Aus dem Institut für Organische Chemie und
Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart

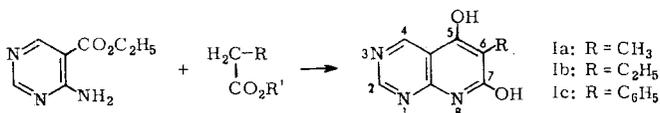
(Eingegangen am 8. Februar 1963)

Bei der Kondensation von 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin mit CH-aciden Verbindungen (Estern, Nitrilen, Amiden) entstehen 2.4-freie Pyrido[2.3-*d*]pyrimidine.

In der Literatur sind bisher nur 2.4-disubstituierte und 2- oder 4-substituierte Pyrido[2.3-*d*]pyrimidine beschrieben. Ihre Synthesen gehen vom Pyridin- oder Pyrimidinkern aus und führen durch Substituentenumwandlungen und Ringschlußreaktionen zu den Pyrido-pyrimidin-Derivaten²⁻¹⁰⁾.

Vor kurzem beschrieben wir die Synthese des 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidins¹⁾. Davon ausgehend, gelangten wir jetzt durch Claisen-Kondensation mit CH-aciden Verbindungen vom Typ $R \cdot CH_2 \cdot CO_2R'$, $R \cdot CH_2 \cdot CN$, $R \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ und $R \cdot CH_2 \cdot CO \cdot R'$ zu 2.4-freien Pyrido[2.3-*d*]pyrimidinen.

In Gegenwart von Natrium erhielten wir mit Estern (Propionsäure-propyl-, Phenyl-essigsäure-äthyl- und Buttersäure-butylester) die entsprechenden 5.7-Dihydroxy-6-alkyl- bzw. -aryl-pyrido[2.3-*d*]pyrimidine Ia–c. Die als Natriumsalze ausgefallenen Verbindungen wurden durch verdünnte Essigsäure in Freiheit gesetzt.



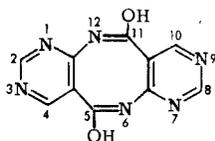
Bei der analog durchgeführten Kondensation mit Essigester entstand dagegen ein Gemisch mehrerer schwerlöslicher Verbindungen. Nach der Trennung (Auskochen

- 1) II. Mitteil.: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und E. H. SCHWEIZER, Chem. Ber. **95**, 956 [1962].
- 2) L. KLISIECKI, E. SUCHARDA, Roczniki Chem. **3**, 251 [1923]; C. **1924** II, 660.
- 3) R. K. ROBINS und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2256 [1955].
- 4) V. OAKES, R. PASCOE und H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1045.
- 5) A. C. MCLEAN und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] **1949**, 2582.
- 6) V. OAKES und H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4433.
- 7) R. K. ROBINS und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3449 [1958].
- 8) M. RIDI und S. CHECCHI, Ann. Chimica **47**, 728 [1957]; C. A. **52**, 1176 [1958]; M. RIDI, S. CHECCHI und P. PAPINI, ebenda **45**, 439 [1955]; C. A. **50**, 5677 [1956]; M. RIDI, ebenda **50**, 505 [1960]; C. A. **55**, 554 [1961].
- 9) S. CHECCHI, Gazz. chim. ital. **88**, 591 [1958]; C. A. **53**, 21974 [1959].
- 10) G. SIMCHEN, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1962.

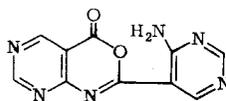
mit Eisessig) isolierten wir als Hauptbestandteil eine blau fluoreszierende Substanz, deren Summenformel für ein Selbstkondensationsprodukt der 4-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(5) sprach.

Die Verbindung ist sehr schwer löslich in Eisessig, dagegen leicht löslich in warmer verdünnter Natronlauge, woraus sie durch Ansäuern unverändert wieder ausfällt. Erst durch mehrstündiges Erwärmen mit 10-proz. Natronlauge erfolgt langsame Hydrolyse zu 4-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(5). Gegenüber Säuren ist die Verbindung beständig.

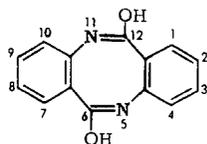
Auf Grund der alkalischen Spaltung sowie des IR-Spektrums nehmen wir von den beiden möglichen Selbstkondensationsprodukten II bzw. III das 5.11-Dihydroxy-dipyrimido[4.5-*b*:4'.5'-*f*]-1.5-diazocin (II) an. Das IR-Spektrum stimmt mit dem des 6.12-Dihydroxy-dibenzo[*b*,*f*]-1.5-diazocins¹¹⁾ (IV) überein, während es gegenüber dem der Anhydro-anthranoylanthranilsäure¹¹⁾ (V) erhebliche Abweichungen zeigt.



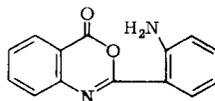
II



III

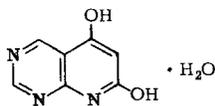


IV

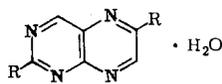


V

Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Ausb. an II beeinflusst werden: Während wir auch bei der Umsetzung in Toluol als Lösungsmittel II als Hauptprodukt isolierten, erhielten wir in absol. Äthanol vorwiegend 4-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(5) neben einer weiteren chromatographisch reinen Verbindung, deren Analysenwerte auf 5.7-Dihydroxy-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin-hydrat (VI) hindeuten. Da die Analysenwerte auch nach dem Trocknen bei 110° i. Vak. über Phosphorpentoxid stark streuten, liegen möglicherweise dieselben Verhältnisse vor wie bei 2-Hydroxy- und 6-Hydroxy-pteridin (VIa), die kovalent gebundenes Wasser enthalten, das sich auch durch Trocknen bei hohen Temperaturen nicht entfernen läßt^{12,13)}.



VI



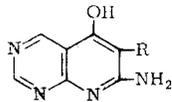
VIa: R = H, OH

¹¹⁾ G. SCHROETER und O. EISLEB, Liebigs Ann. Chem. **367**, 101 [1909] — (dort als Dianthranilid bezeichnet).

¹²⁾ D. J. BROWN und S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 3443.

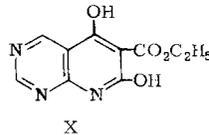
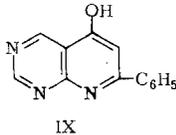
¹³⁾ A. ALBERT, Vortrag Intern. Pteridin-Symposium Stuttgart 1962, i. Druck.

Bei der Umsetzung von 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin mit Nitrilen erhielten wir lediglich mit Phenylacetonitril in Äthanol das erwartete 7-Amino-5-hydroxy-6-phenyl-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin (VII). Mit Acetonitril entstand wie bei der Umsetzung mit Essigester ein Reaktionsgemisch, das als Hauptprodukt 4-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(5) und daneben II enthielt. Außerdem erhielten wir nach umständlicher Reinigung 7% einer Verbindung, die wir auf Grund der Analysenwerte als 7-Amino-5-hydroxy-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin-hydrat (VIII) ansehen. Eine Entfernung des Wassers gelang uns nicht. In Butanol als Lösungsmittel konnte die Ausb. an VIII verbessert werden. Die Umsetzungen mit *p*-Nitro- und *p*-Amino-phenylacetonitril führten zu Zersetzungsprodukten.

VII: R = C₆H₅VIII: R = H · H₂O

Aus der Gruppe der Säureamide ergab Phenylacetamid ebenfalls das 5.7-Dihydroxy-6-phenyl-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin (Ic); als CH-acides Keton lieferte Acetophenon das entsprechende 5-Hydroxy-7-phenyl-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin (IX).

Während die Kondensation mit Malonester zu Zersetzungsprodukten führte, erfolgte mit Malonesterchlorid bereits in wäßrig alkalischer Lösung bei Raumtemperatur der Ringschluß zum 5.7-Dihydroxy-6-carbäthoxy-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin (X).



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeines

Zur Charakterisierung der Verbindungen dienten z. Tl. IR-Absorptionsspektren, aufgenommen mit dem Spektrophotometer 221 der Fa. Perkin-Elmer, außerdem Papierchromatogramme in dem Lösungsmittelgemisch Butanol/Essigsäure/Wasser (5:1:4) nach der absteigenden Methode mit Papier 2043 bGl der Fa. Schleicher & Schüll. Die Chromatogramme wurden unter UV-Lampen der Wellenlängen 365 m μ und 254 m μ ausgewertet, die R_F -Werte sind auf Pikrinsäure (R_F 0.66) bezogen.

Kondensation von 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin

1. mit Propionsäure-äthylester: Ein Gemisch von 3.32 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 5.5 ccm Propionsäure-äthylester und 0.92 g Natrium wird langsam auf 110° erhitzt. Bei dieser Temperatur erfolgt plötzlich heftige Reaktion unter Bildung eines Niederschlages. Nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 110° wird der Niederschlag abgesaugt, mit Äther verrieben, erneut abgesaugt, in 60 ccm warmem Wasser gelöst, die Lösung mit 10-proz. Essigsäure neutralisiert, der hierbei ausfallende kristalline Niederschlag abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (45% d. Th.) 5.7-Dihydroxy-6-methyl-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin (Ia), bis 360° kein Schmp., R_F 0.67, blaue Fluoreszenz.

C₈H₇N₃O₂ (177.2) Ber. C 54.23 H 3.98 N 23.72 Gef. C 54.28 H 4.34 N 24.05

2. mit *Phenylessigsäure-äthylester*: Aus 1.67 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 10 ccm Phenylessigsäure-äthylester und 0.46 g Natrium, wie unter 1. beschrieben. Das Rohprodukt wird in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit 10-proz. Essigsäure neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt und aus verd. Essigsäure umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (75% d. Th.) 5.7-Dihydroxy-6-phenyl-pyrido[2.3-d]pyrimidin (Ic), bis 360° kein Schmp., R_F 0.80, blaue Fluoreszenz.

$C_{13}H_9N_3O_2$ (239.2) Ber. C 65.27 H 3.80 N 17.57 Gef. C 65.55 H 3.78 N 17.63

3. mit *Buttersäure-butylester*: Aus 1.67 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 7 g Buttersäure-butylester und 0.46 g Natrium, wie unter 1. beschrieben. Das Rohprodukt wird mit 70 ccm Äther verrieben, abgesaugt, in 20 ccm Wasser gelöst, die Lösung dreimal mit je 10 ccm Äther extrahiert, die wäbr. Lösung mit 10-proz. Essigsäure neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt und aus Butanol umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (38% d. Th.) 5.7-Dihydroxy-6-äthyl-pyrido[2.3-d]pyrimidin (Ib), Schmp. 317°, R_F 0.82, blaue Fluoreszenz.

$C_9H_9N_3O_2$ (191.2) Ber. C 56.85 H 4.78 N 21.98 Gef. C 56.54 H 4.75 N 22.02

4. mit *Essigester*: a) Eine Mischung von 3.34 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 8 ccm Essigester und 0.92 g Natrium wird 3 Stdn. auf 105° (Ölbadtemperatur) erwärmt, der gelbe Niederschlag abgesaugt, mit Äthanol gewaschen, in 100 ccm Wasser gelöst und mit verd. Essigsäure ausgefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit siedendem Methanol, danach mit siedendem Eisessig extrahiert und zweimal aus verd. Natronlauge unter Zusatz von Aktivkohle mit verd. Essigsäure umgefällt. Ausb. 0.55 g (23% d. Th.) 5.11-Dihydroxy-dipyrimido-[4.5-b:4'.5'-f] 1.5-diazocin (II), bis 340° kein Schmp., R_F 0.18, blaue Fluoreszenz.

$C_{10}H_6N_6O_2$ (242.2) Ber. C 49.59 H 2.50 N 34.70 Gef. C 49.80 H 2.87 N 34.49

Aus der wäbr. Mutterlauge werden nach dem Einengen auf 30 ccm 0.4 g 4-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(5) isoliert, Schmp. 274° (Zers.), Lit.¹⁴⁾: Schmp. 270° (Zers.), R_F 0.27, Absorption.

b) analog a), jedoch wird das Natrium in 30 ccm absol. Äthanol gelöst und zu der Mischung der übrigen Komponenten gegeben. Das mit verd. Essigsäure gefällte gelbe Rohprodukt wird mit siedendem Methanol extrahiert, der Rückstand zunächst aus Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, danach das erhaltene blaßgelbe Produkt zweimal aus je 1 l 0.1-proz. Essigsäure. Ausb. 0.3 g (8.5% d. Th.) 5.7-Dihydroxy-pyrido[2.3-d]pyrimidin-hydrat (VI), bis 340° kein Schmp., R_F 0.34, grüne Fluoreszenz.

$C_7H_5N_3O_2 \cdot H_2O$ (181.2) Ber. C 46.41 H 3.90 N 23.20 Gef. C 45.94 H 3.80 N 23.50

Aus der wäbr. Mutterlauge und dem methanol. Extrakt werden zusammen 1.6 g (57% d. Th.) 4-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(5) isoliert, Schmp. und Misch-Schmp. 274° (Zers.).

5. mit *Phenylacetonitril*: Aus 3.34 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 0.92 g Natrium, 10 g Phenylacetonitril und 20 ccm absol. Äthanol, wie unter 4. b) beschrieben. Das Rohprodukt wird mit siedendem Methanol extrahiert, danach der Rückstand in 70 ccm warmem Wasser suspendiert und Natronlauge bis zur vollständigen Lösung zugegeben. Unter Zusatz von Aktivkohle läßt man die Lösung 10 Min. stehen, filtriert und gießt sie in 300 ccm heiße verd. Essigsäure ein. Nach Erkalten werden die Kristalle abgesaugt und unter denselben Bedingungen nochmals umgefällt. Ausb. 3.0 g (63% d. Th.) 7-Amino-5-hydroxy-6-phenyl-pyrido-[2.3-d]pyrimidin (VII), farblose Kristalle, bis 340° kein Schmp., R_F 0.76, blaue Fluoreszenz.

$C_{13}H_{10}N_4O$ (238.2) Ber. C 65.53 H 4.23 N 23.52 Gef. C 65.14 H 4.71 N 23.96

6. mit *Acetonitril*: a) Aus 3.34 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 0.92 g Natrium, 6 ccm Acetonitril und 30 ccm absol. Äthanol, wie unter 4. b) beschrieben. Das Rohprodukt wird mit

¹⁴⁾ C. W. WHITEHEAD und J. J. TRAVERSO, J. Amer. chem. Soc. 78, 5294 [1956].

siedendem Methanol extrahiert, zunächst aus Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle, dann dreimal aus je 1 l verd. Essigsäure umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (7% d. Th.) 7-Amino-5-hydroxy-pyrido[2.3-d]pyrimidin-hydrat (VIII), bis 340° kein Schmp., R_F 0.33, grüne Fluoreszenz.

$C_7H_6N_4O \cdot H_2O$ (180.2) Ber. C 46.66 H 4.48 N 31.10 Gef. C 46.14 H 3.50 N 31.96

b) analog a), jedoch anstelle von absol. Äthanol 40 ccm absol. Butanol. Ausb. 0.8 g (22% d. Th.) VIII, bis 340° kein Schmp., R_F 0.33, grüne Fluoreszenz.

7. mit Phenylacetamid: Aus 1.67 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 0.46 g Natrium, 4 g Phenylacetamid und 15 ccm absol. Äthanol, wie unter 4. b) beschrieben. Das Rohprodukt wird mit 50 ccm Wasser behandelt und der Rückstand mit siedendem Methanol extrahiert. Die papierchromatographische Prüfung ergab Identität mit Ic, R_F 0.80, blaue Fluoreszenz.

8. mit Acetophenon: Aus 3.34 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin, 0.92 g Natrium, 9 g Acetophenon und 20 ccm absol. Äthanol, wie unter 4. b) beschrieben, jedoch 2stdg. Reaktionsdauer. Das Rohprodukt (Salzgemisch) wird 2 Tage über Phosphorpentoxid i. Vak. bei 50° getrocknet, danach mit 100 ccm verd. Essigsäure zersetzt, abgesaugt und der Niederschlag zweimal aus je 7 ccm Methanol unter Zusatz von wenig Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0.48 g (11% d. Th.) 5-Hydroxy-7-phenyl-pyrido[2.3-d]pyrimidin (IX), feine farblose Nadeln, Schmp. 294°, R_F 0.85, blaue Fluoreszenz.

$C_{13}H_9N_3O$ (223.2) Ber. C 69.94 H 4.06 N 18.83 Gef. C 69.17 H 4.11 N 18.68

9. mit Malonesterchlorid: Zu der Lösung von 1.67 g 4-Amino-5-carbäthoxy-pyrimidin in 50 ccm absol. Toluol läßt man 1.5 g Malonesterchlorid, danach 1.1 g Triäthylamin tropfen, rührt 2 Stdn. bei 50°, saugt das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid ab, schüttelt das Filtrat zweimal mit je 10 ccm 1 n NaOH aus, säuert die wäbr. Lösung mit verd. Essigsäure (pH 4) an, läßt 12 Stdn. im Kühlschrank stehen, saugt das schwach orangefarbene Reaktionsprodukt ab und kristallisiert es zweimal aus 90-proz. Äthanol um. Ausb. 1.45 g (62% d. Th.) 5,7-Dihydroxy-6-carbäthoxy-pyrido[2.3-d]pyrimidin (X), Schmp. bei raschem Erhitzen 246–248°, bei langsamem Erhitzen bis 340° kein Schmp., farblose Nadelchen, R_F 0.67, blaue Fluoreszenz.

$C_{10}H_9N_3O_4$ (235.2) Ber. C 51.06 H 3.86 N 17.87 Gef. C 50.87 H 4.00 N 18.38

Übersicht über einige IR-Absorptionsbanden (in cm^{-1})

II		IV		V			
3050–2500		3170		3450			
		3040		3310			
		2895					
1662		1662		1745			
VII		VIII		IX		X	
3494		3337		3236		3255	
3286		3120		3125		3010	
3149		3043		3092		1711	
2923		2920		2915		1639	
1638		1651		1653		1610	