

## ALFRED DORNOW und DIETRICH WILLE \*)

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXXIII \*\*)

**Synthesen einiger Pyrido[2.3-*d*]pyrimidine, Pyrido[2.3-*d*]-2.1.3-boradiazine und Pyrido[2.3-*d*][1.3]oxazine aus 2-Amino-nicotinsäure-Derivaten**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 27. November 1964)

Aus 2-Amino-nicotinsäure-Derivaten werden Pyrido[2.3-*d*]pyrimidine dargestellt, die am Pyrimidinring durch Alkyl-, Aryl- oder Aminogruppen substituiert sind. Pyrido[2.3-*d*]-2.1.3-boradiazine entstehen aus 2-Amino-nicotinsäureamiden mit Phenylborsäureanhydrid. 2-Amino-nicotinsäuren ergeben mit Acetanhydrid 4*H*-Pyrido[2.3-*d*][1.3]oxazine.

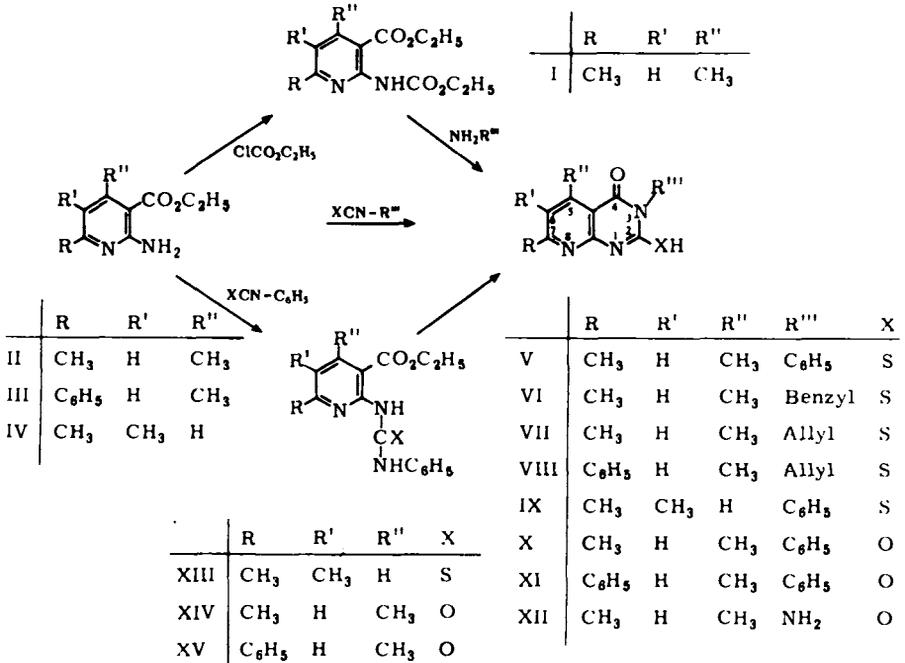
*Pyrido[2.3-*d*]pyrimidine* sind schon mehrfach<sup>1)</sup> beschrieben worden. Sie sind sowohl von Pyridin- als auch von Pyrimidin-Abkömmlingen aus zugänglich. Wir benutzten 2-Amino-nicotinsäureester oder -amide zur Darstellung von Pyrido[2.3-*d*]pyrimidinen, die am Pyrimidinring durch Alkyl-, Aryl- oder Aminogruppen substituiert sind. So ergaben die 2-Amino-nicotinsäure-äthylester II bzw. III beim Erwärmen mit Senfölen direkt die entsprechenden Pyrido[2.3-*d*]pyrimidine (V–VIII), während aus 2-Amino-5.6-dimethyl-nicotinsäure-äthylester (IV) unter den gleichen Bedingungen zunächst der Thioharnstoff XIII entstand, der beim Erhitzen in das Pyrido[2.3-*d*]pyrimidin IX überging. Über die Harnstoffzwischenstufe (XIV, XV) verliefen auch die Reaktionen von II und III mit Phenylisocyanat zu X und XI.

X konnten wir auch aus II mit Chlorameisensäure-äthylester über den 2-Äthoxy-carbonylamino-4.6-dimethyl-nicotinsäure-äthylester (I) durch Erhitzen mit Anilin gewinnen. Mit Hydrazin bildete I 3-Amino-2-hydroxy-4-oxo-5.7-dimethyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin (XII).

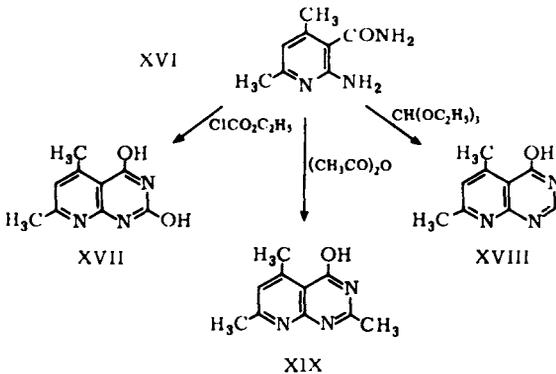
\*) Vgl. Dissertat., Techn. Hochschule Hannover 1964.

\*\*) XXXII. Mitteil.: A. DORNOW und W. ABELE, Chem. Ber. 97, 3349 [1964].

1) G. H. HITCHINGS und R. K. ROBINS, J. Amer. chem. Soc. 80, 3449 [1958]; R. BERNETTI, F. MANCINI und C. C. PRICE, J. org. Chemistry 27, 2863 [1962]; M. RIDI, Ann. Chimica 50, 505 [1960]; A. DORNOW und E. HINZ, Chem. Ber. 91, 1836 [1958]; L. KLISIECKE und E. SUCHARDA, Roczniki Chem. 3, 251 [1923], C. A. 19, 72 [1925]; V. OAKES, R. PASCOE und H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] 1956, 1045; A. C. McLEAN und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] 1949, 2582; D. M. DIMITRIGEWIC und Z. D. TADIC, Ber. chem. Ges. Belgrad 22, 319 [1957]; E. C. TAYLOR und A. L. BORROR, J. org. Chemistry 26, 4967 [1961]; S. CARBONI und M. PARDI, Ann. Chimica 49, 1228 [1959]; W. L. F. ARMAREGO, Proc. chem. Soc. [London] 1961, 459.

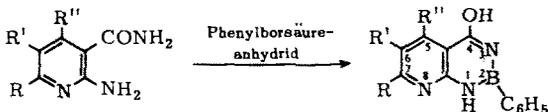


Bei der Umsetzung von 2-Amino-4.6-dimethyl-nicotinsäureamid (XVI) mit Chlorameisensäure-äthylester, Orthoameisensäure-triäthylester bzw. Acetanhydrid entstanden die am N-Atom in 3-Stellung unsubstituierten Pyrido[2.3-d]pyrimidine XVII, XVIII und XIX.



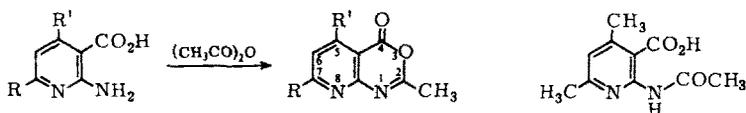
Pyrido[2.3-d]-2.1.3-boradiazine waren bisher nicht bekannt. Zu ihrer Darstellung setzten wir 2-Amino-nicotinsäureamide (XVI, XX, XXI, XXII) mit Phenylborsäureanhydrid um und erhielten XXIII—XXVI, die durch Elementaranalyse charakterisiert wurden.

Die freien 2-Amino-nicotinsäuren konnten zur Darstellung von 4H-Pyrido[2.3-d]-[1.3]oxazinen verwendet werden. So erhielten wir aus 2-Amino-4.6-dimethyl-nicotinsäure (XXVII) mit Acetanhydrid 4-Oxo-2.5.7-trimethyl-4H-pyrido[2.3-d][1.3]oxazin



|      | R                             | R'              | R''             |       |
|------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| XVI  | CH <sub>3</sub>               | H               | CH <sub>3</sub> | XXIII |
| XX   | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | H               | XXIV  |
| XXI  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | XXV   |
| XXII | H                             | NO <sub>2</sub> | H               | XXVI  |

(XXIX), das allerdings schon an der Luft zu 2-Acetamino-4.6-dimethyl-nicotinsäure (XXXI) hydrolysierte. Dagegen war das aus 2-Amino-4-methyl-6-phenyl-nicotinsäure (XXVIII) und Acetanhydrid dargestellte XXX gegen Luftfeuchtigkeit beständig.



|        | R                             | R'              |      |                         |
|--------|-------------------------------|-----------------|------|-------------------------|
| XXVII  | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | XXIX | H <sub>2</sub> O → XXXI |
| XXVIII | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | XXX  |                         |

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Mercapto-4-oxo-5.7-dimethyl-3-phenyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (V): 3.0 g II<sup>2)</sup> wurden mit 2.0 g Phenylsenföl 4 Stdn. auf 130° erhitzt. Die farblose Kristallmasse wurde abgesaugt und aus Benzol oder Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.8 g (67%), Schmp. 261° (Äthanol).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS (283.3) Ber. C 63.50 H 4.61 N 14.82 Gef. C 63.46 H 4.77 N 15.12

2-Mercapto-4-oxo-5.7-dimethyl-3-benzyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (VI): 4.0 g II und 3.0 g Benzylsenföl wurden 4 Stdn. auf 140° erwärmt. Das entstandene Reaktionsprodukt wurde zunächst aus Eisessig, dann aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (75%), Schmp. 217°.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS (297.3) Ber. C 64.63 H 5.09 N 14.14 Gef. C 64.67 H 4.78 N 14.18

2-Mercapto-4-oxo-5.7-dimethyl-3-allyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (VII): 2.0 g II und 1.0 g Allylsenföl wurden 6 Stdn. auf 130° erhitzt. Es entstand eine rotbraune Masse, aus der VII mit heißem Benzin extrahiert wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Benzin erhielt man hellgelbe Nadeln. Ausb. 1.4 g (57%), Schmp. 157–158°.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS (247.3) Ber. C 58.29 H 5.30 N 17.00 Gef. C 58.58 H 5.17 N 16.90

2-Mercapto-4-oxo-5-methyl-3-allyl-7-phenyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (VIII): 2.5 g III und 1.0 g Allylsenföl wurden 6 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach Aufarbeitung wie oben wurde aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (35%), Schmp. 171°.

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS (309.3) Ber. N 13.59 Gef. N 13.56

<sup>2)</sup> A. DORNOW und P. KARLSON, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 545 [1940].

*N*-Phenyl-*N'*-[5.6-dimethyl-3-äthoxycarbonyl-pyridyl-(2)]-thioharnstoff (XIII): 1.9 g IV<sup>3)</sup> wurden mit 1.3 g Phenylsenföl 3 Stdn. auf 130° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.2 g (65%), Schmp. 188°.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (329.4) Ber. C 61.99 H 5.82 N 12.76 Gef. C 61.82 H 5.75 N 12.89

2-Mercapto-4-oxo-6.7-dimethyl-3-phenyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (IX): 0.6 g XIII wurden über den Schmelzpunkt auf 195° erhitzt. Die bereits in der Hitze entstandene Kristallmasse wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 0.40 g (73%), Schmp. 314° (Zers.).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS (283.3) Ber. C 63.59 H 4.63 Gef. C 63.58 H 4.76

*N*-Phenyl-*N'*-[4.6-dimethyl-3-äthoxycarbonyl-pyridyl-(2)]-harnstoff (XIV): 2.0 g II wurden in Toluol gelöst und mit 3 g Phenylisocyanat versetzt. Nach 15 Stdn. wurden die entstandenen farblosen Nadeln abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (65%), Schmp. 145°.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (313.4) Ber. C 65.16 H 6.11 N 13.41 Gef. C 65.26 H 6.18 N 13.45

*N*-Phenyl-*N'*-[4-methyl-6-phenyl-3-äthoxycarbonyl-pyridyl-(2)]-harnstoff (XV): 2.5 g III wurden in 20 ccm Toluol gelöst und mit 1.2 g Phenylisocyanat versetzt. Aufarbeitung wie bei XIV ergab 2.9 g (77%), Schmp. 157°.

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (375.4) Ber. C 70.38 H 5.64 Gef. C 70.69 H 5.35

2-Hydroxy-4-oxo-5.7-dimethyl-3-phenyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (X): 2.0 g XIV wurden am absteigenden Kühler 2 Stdn. über den Schmelzpunkt auf 180° erhitzt. Der farblose Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (80%), Schmp. 298° (Äthanol).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (267.3) Ber. C 67.40 H 4.90 N 15.72 Gef. C 67.27 H 5.12 N 15.57

2-Hydroxy-4-oxo-5-methyl-3.7-diphenyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (XI): Aus 1.0 g XV wie bei X. Ausb. 0.80 g (91%), Schmp. 278°.

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (329.3) Ber. C 72.93 H 4.59 N 12.76 Gef. C 72.68 H 4.38 N 12.74

2-Äthoxycarbonylamino-4.6-dimethyl-nicotinsäure-äthylester (I): 2.0 g II wurden mit 1.6 ccm Chlorameisensäure-äthylester 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die farblose feste Masse wurde mit 50 ccm Wasser digeriert, der Rückstand abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 1.35 g (49%), Schmp. 122°.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (266.3) Ber. C 58.63 H 6.81 Gef. C 58.62 H 6.56

3-Amino-2-hydroxy-4-oxo-5.7-dimethyl-3.4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (XII): 4.0 g I wurden mit 11 g 80-proz. Hydrazinhydrat 2 Stdn. auf 120° erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (33%), Schmp. 254°.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (206.2) Ber. C 52.42 H 4.89 N 27.17 Gef. C 52.62 H 4.90 N 27.30

2.4-Dihydroxy-5.7-dimethyl-pyrido[2.3-d]pyrimidin (XVII): 5.0 g XVI<sup>4)</sup> wurden mit 3.2 g Chlorameisensäure-äthylester 8 Stdn. auf 100° erwärmt. Dann wurde mit Wasser geschüttelt, der Rückstand mit verd. wäbr. Ammoniak digeriert, die ammoniakalische Lösung mit Eisessig angesäuert und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach erneutem Umfällen mit Ammoniak/Eisessig und Umkristallisieren aus Eisessig entstand XVII als essigsäures Salz<sup>5)</sup>. Das von uns früher erhaltene Produkt ist das Hydrochlorid von XVI. Schmp. 302° (Lit.<sup>6)</sup>: 304°).

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (251.2) Ber. C 52.58 H 5.22 N 16.73 Gef. C 52.66 H 5.27 N 16.86

4-Hydroxy-5.7-dimethyl-pyrido[2.3-d]pyrimidin (XVIII): 1.65 g XVI und 10 ccm Orthoameisensäure-triäthylester wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des

<sup>3)</sup> A. DORNOW und O. HAHMANN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 301 [1957].

<sup>4)</sup> A. DORNOW und E. NEUSE, Chem. Ber. 84, 296 [1951].

<sup>5)</sup> A. DORNOW und O. HAHMANN Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 61 [1957].

<sup>6)</sup> G. H. HITCHINGS und R. K. ROBINS, J. Amer. chem. Soc. 80, 3449 [1958].

überschüss. Lösungsmittels i. Vak. verblieb eine blaßgelbe Substanz, die aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde. Ausb. 1.7 g (97%), Schmp. 324° (Lit.<sup>5)</sup>: 327°).

$C_9H_9N_3O$  (175.2) Ber. C 61.70 H 5.18 Gef. C 61.68 H 5.46

*4-Hydroxy-2.5.7-trimethyl-pyrido[2.3-d]pyrimidin (XIX)*: 3.3 g XVI wurden mit 25 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das überschüss. Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, das zurückgebliebene Produkt auf Ton abgepreßt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (32%), Schmp. 288° (Zers.).

$C_{10}H_{11}N_3O$  (184.2) Ber. C 63.47 H 5.86 N 22.21 Gef. C 63.59 H 5.85 N 22.81

*4-Hydroxy-5.7-dimethyl-2-phenyl-1.2-dihydro-pyrido[2.3-d]-2.1.3-boradiazin (XXIII)*: 1.65 g XVI wurden, in 35 ccm absol. Äthanol gelöst, zu einer Lösung von 1.2 g *Phenylborsäureanhydrid* in 20 ccm absol. Äthanol gegeben. Der Alkohol wurde unter Feuchtigkeitsausschluß bis auf 10 ccm abdestilliert. Dabei schied sich ein farbloses Produkt ab, das abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert wurde. Die erhaltene Substanz veränderte sich beim Erhitzen mit Wasser oder Alkohol nicht. Ausb. 2.4 g (96%), Schmp. 255°.

$C_{14}H_{14}BN_3O$  (251.0) Ber. C 66.89 H 5.56 N 16.73 Gef. C 66.57 H 5.63 N 16.73

*4-Hydroxy-6.7-dimethyl-2-phenyl-1.2-dihydro-pyrido[2.3-d]-2.1.3-boradiazin (XXIV)*: 0.40 g XX<sup>4</sup>) wurden, in 35 ccm absol. Äthanol gelöst, mit 0.30 g *Phenylborsäureanhydrid* in 10 ccm absol. Äthanol versetzt. Aufarbeitung wie bei XXIII ergab 0.50 g (80%), Schmp. 253° (Benzol).

$C_{14}H_{14}BN_3O$  (251.0) Ber. C 66.89 H 5.56 N 16.73 Gef. C 66.25 H 5.76 N 16.22

*4-Hydroxy-5-methyl-2.7-diphenyl-1.2-dihydro-pyrido[2.3-d]-2.1.3-boradiazin (XXV)*: 0.60 g XXI wurden, in 40 ccm absol. Äthanol gelöst, zu einer Lösung von 0.30 g *Phenylborsäureanhydrid* in 10 ccm absol. Äthanol gegeben. Aufarbeitung wie bei XXIII lieferte 0.50 g (63%), Schmp. 310°.

$C_{19}H_{16}BN_3O$  (312.8) Ber. C 73.20 H 5.14 N 13.42 Gef. C 72.54 H 5.47 N 13.76

*5-Nitro-2-amino-nicotinsäureamid (XXII)*<sup>7)</sup>: Zur Lösung von 3.0 g *Natrium-nitromalondialdehyd-monohydrat* und 3.0 g *Malonsäureamidamidin-hydrochlorid* in 30 ccm Wasser gab man 3 Tropfen Piperidin. Nach kurzer Zeit fiel ein Niederschlag aus, der nach 12 Stdn. abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde. Ausb. 3.0 g (74%), Schmp. 327°.

$C_{17}H_{19}N_3O_3$  (313.4) Ber. C 65.16 H 6.11 N 13.41 Gef. C 65.26 H 6.18 N 13.45

*6-Nitro-4-hydroxy-2-phenyl-1.2-dihydro-pyrido[2.3-d]-2.1.3-boradiazin (XXVI)*: 0.60 g XXII löste man in 150 ccm absol. Dioxan in der Hitze und fügte 0.40 g *Phenylborsäureanhydrid* in 10 ccm absol. Äthanol zu. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde das Lösungsmittel bis auf 15 ccm abdestilliert, die abgeschiedene Verbindung sodann abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 0.80 g (89%), Schmp. 336°.

$C_{12}H_9BN_4O_3$  (267.8) Ber. C 53.69 H 3.32 N 20.89 Gef. C 53.60 H 3.35 N 20.76

*4-Oxo-2.5.7-trimethyl-4H-pyrido[2.3-d][1.3]oxazin (XXIX)*: 10 g XXVII<sup>2)</sup> wurden mit 50 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Das *Acetanhydrid* wurde i. Vak. abdestilliert. Das Umkristallisieren gelingt mit Benzol im Soxhlet. Versuche zur Darstellung von XXIX wurden von uns schon früher beschrieben<sup>8)</sup>. Ausb. 4.0 g (48%), Schmp. 124°.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$  (190.8) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 62.89 H 5.41 N 14.39

<sup>7)</sup> E. FANTA, J. Amer. chem. Soc. **75**, 737 [1953].

<sup>8)</sup> A. DORNOW, O. HAHMANN und E. H. ROHE, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **291**, 368 [1958].

*2-Acetamino-4.6-dimethyl-nicotinsäure (XXXI)*: 1.0 g *XXIX* wurde mit 10 ccm *Wasser* geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (92%).

$C_{10}H_{12}N_2O_3$  (208.2) Ber. C 57.68 H 5.81 N 13.46 Gef. C 57.56 H 6.16 N 13.79

*4-Oxo-2.5-dimethyl-7-phenyl-4H-pyrido[2.3-d][1.3]oxazin (XXX)*: 2.3 g *XXVIII*<sup>4)</sup> wurden mit 20 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. auf 130° unter Rückfluß erhitzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Acetanhydrid umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (72%), Schmp. 221°.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  (252.3) Ber. C 71.41 H 4.80 N 11.11 Gef. C 71.30 H 4.83 N 11.25