

Karl Ernst Schulte, Volker von Weissenborn und Georg L. Tittel

Kondensierte Pyrane¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie Münster

(Eingegangen am 29. November 1969)



Wie am Beispiel von 4-Hydroxy-cumarin und Barbitursäure gezeigt werden konnte, gehen diese β -Dicarbonylverbindungen mit Aldehyden und Phenylacetylen keine Dreikohlenstoffkondensation ein. Es entstehen kondensierte Pyrane durch 1,4-Addition des Phenylacetylens an das ungesättigte Zwischenprodukt aus Aldehyd und Dicarbonylverbindung. 1-Alkine gehen diese Reaktion nicht ein, wohl aber läßt sich das Phenylacetylen durch 1-Brom-2-phenylacetylen, Styrol und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran ersetzen. Das 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl gibt dagegen mit Formaldehyd und Phenylacetylen eine Dreikohlenstoffkondensation mit anschließender Wasseranlagerung an die Dreifachbindung. Es entsteht **20**. Mit anderen Dicarbonylverbindungen bleibt die Reaktion bei Arylidenderivaten stehen bzw. bilden sich Methylen- oder Alkyliden-bis-dicarbonylverbindungen.

Condensed Pyrans¹⁾

As was shown with 4-hydroxycoumarin and barbituric acid, these types of β -dicarbonyl compounds do not undergo three-carbon condensation with aldehydes and phenylacetylene. It was found that condensed pyrans are obtained by 1,4-addition of phenylacetylene to the unsaturated intermediate formed from the aldehyde and the dicarbonyl compound. This reaction was not observed with 1-alkynes. However, phenylacetylene can be substituted by 1-bromo-2-phenylacetylene, styrene and 3,4-dihydro-2*H*-pyran. On the other hand, 4-hydroxy-7,8-dimethylcarbostyryl undergoes a three-carbon condensation with formaldehyde and phenylacetylene, followed by addition of water to the triple bond which results in the formation of **20**. With other dicarbonyl compounds the reaction stops at the stage of arylidene derivatives and yields methylene- or alkylidene-bis-dicarbonyl compounds.

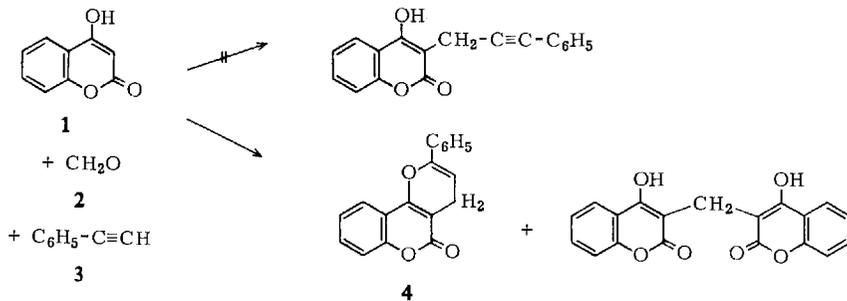


4-Hydroxy-3-[3-phenyl-propin-(2)-yl]-cumarin, das als potentiell Antikoagulans oder als Vorstufe zu Substanzen mit einer derartigen Wirkung interessiert, sollte durch Dreikohlenstoffkondensation nach Hellmann²⁾ aus 4-Hydroxy-cumarin (**1**), Formaldehyd (**2**) und Phenylacetylen (**3**) zugänglich sein. Es entsteht jedoch 5-Oxo-2-phenyl-4*H*.5*H*-pyrano[3.2-*c*][1]benzopyran (**4**) neben viel „Dicumarol“.

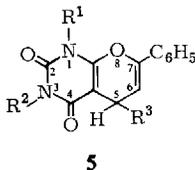
Das IR-Spektrum von **4** zeigt CO-Absorption bei 1710/cm. Im NMR-Spektrum erscheinen ein Triplett bei τ 4.3 ppm und ein Dublett bei 6.7 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 4 Hz. Die Pyranringbildung tritt auch dann ein, wenn als 1,3-Dicarbonylverbindung Barbitursäure und anstelle des Formaldehyds aromatische Aldehyde, die einen Substituenten mit einer positiven Hammett-Konstanten besitzen,

¹⁾ Dissertat. V. v. Weissenborn, Univ. Münster 1969, Teil der Dissertat. G. L. Tittel, Univ. Münster 1964.

²⁾ H. Hellmann, Liebigs Ann. Chem. **639**, 72 (1961).



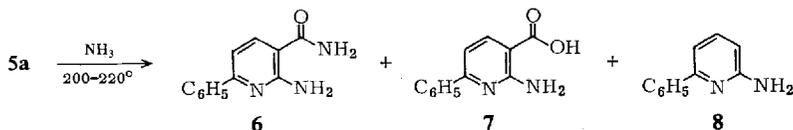
eingesetzt werden. Es entstehen Pyrano[2.3-*d*]pyrimidin-Derivate (**5**), während mit Aldehyden, deren Substituent eine negative *Hammett*-Konstante zukommt, die Reaktion zu Arylidenbarbitursäuren führt. Letztere entstehen auch mit *o*-Nitrobenzaldehyd, während Salicylaldehyd die Umsetzung zum Pyrandervat einget.



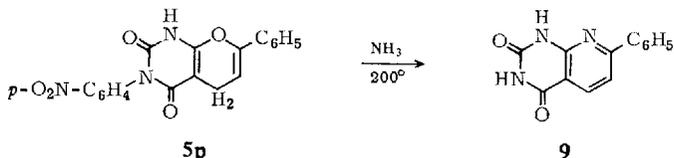
	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	H	CH ₃	H
c	CH ₃	CH ₃	H
d	H	H	CH ₃
e	H	H	C ₆ H ₅
f	H	H	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄
g	H	H	<i>m</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄
h	H	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄
i	H	H	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄
k	H	H	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄
l	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
m	H	H	<i>p</i> -CH ₃ CO-C ₆ H ₄
n	H	H	<i>m</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄
o	H	H	<i>o</i> -HO-C ₆ H ₄
p	H	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	H
q	CH ₃	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	H

In gleicher Weise reagiert auch die 1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure zu einem Pyrandervat entspr. **5l**.

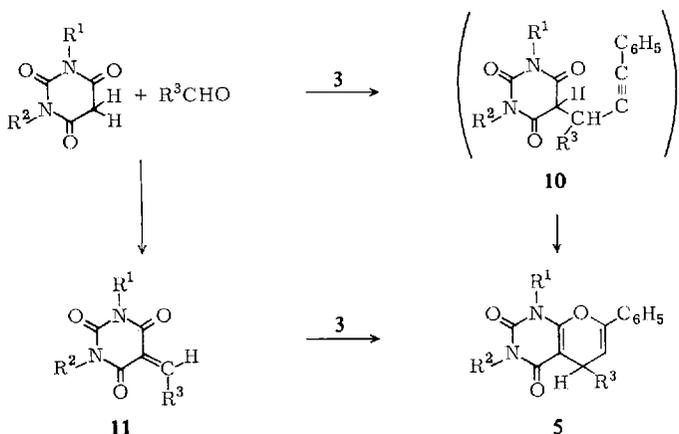
Die Pyranopyrimidin-Derivate **5** zeigen im IR-Spektrum CO-Schwingungen, die bei den Verbindungen mit aromatischem Rest in 5-Stellung nicht aufgelöst sind, weil diese (bis auf **5o**) mit Essigsäure kristallisieren. In den NMR-Spektren ist ein olefinisches Proton erkennbar, dem ein bzw. zwei Protonen benachbart sind (Triplett bzw. Dublett; $J_{AB} = 3.5 - 5 \text{ Hz}$). Mit Ammoniak gibt **5a** die drei Pyridinderivate **6**, **7** und **8**, wodurch sichergestellt ist, daß Pyranopyrimidine entstanden waren.



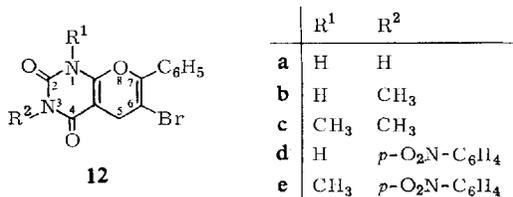
In **5p** kann der *p*-Nitrophenylrest sowohl in 3- wie in 1-Stellung angenommen werden. Mit Ammoniak erhält man aus **5p** das Pyridopyrimidin-Derivat **9**³⁾, was verständlich wird, wenn der Substituent 3-ständig ist.



Für die Bildung der Pyranopyrimidin-Derivate sind zwei Wege denkbar: Durch Dreikohlenstoffkondensation entsteht zunächst 5-Phenylalkinyl-barbitursäure (**10**), die intramolekular den Ring zum Pyran schließt. Nun läßt sich aber 5-[3-Phenylpropin-(2)-yl]-barbitursäure durch Erwärmen in Eisessig nicht in **5a** überführen. Es ist daher wahrscheinlicher, daß sich zuerst aus Barbitursäure und Aldehyd eine Alkylden- bzw. Arylidenbarbitursäure (**11**) bildet, die als Dien mit dem Phenylacetylen in einer 1.4-Addition reagiert.



Wir ersetzen nun das Phenylacetylen durch 1-Brom-2-phenyl-acetylen, dessen Dreifachbindung stärker polarisiert ist. Dieses gibt mit verschiedenen Barbitursäuren und Formaldehyd 6-Brom-2.4-dioxo-7-phenyl-1.3.4.5-tetrahydro-2*H*-pyrano[2.3-*d*]-pyrimidine (**12**).

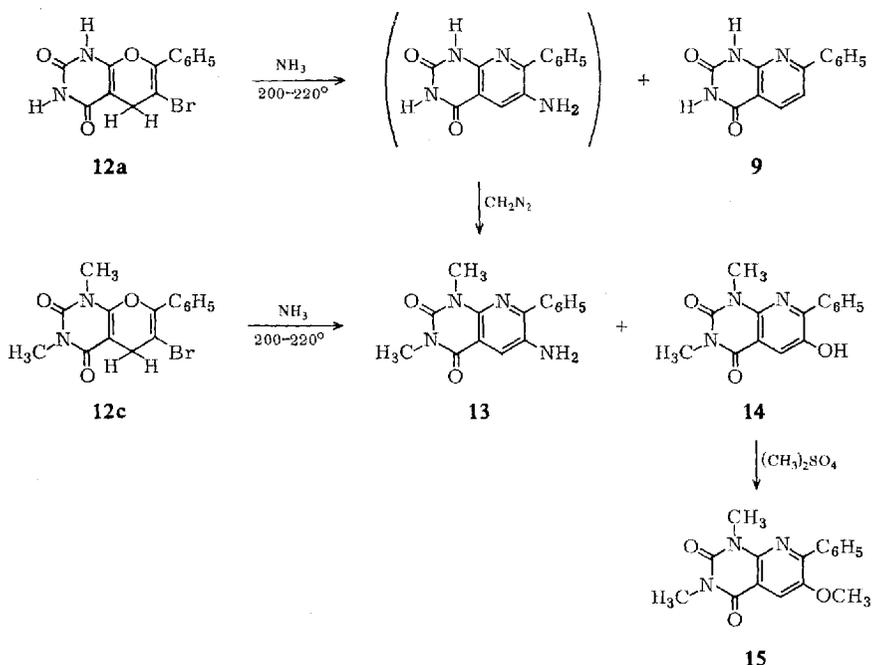


Die Verbindungen zeigen im IR-Spektrum CO-Schwingungen zwischen 1720 und 1690/cm. Aus den NMR-Spektren läßt sich über die Stellung des Bromatoms keine Aussage machen. Dagegen zeigt das Massenspektrum von **12a** die *m/e*-Werte 105,

³⁾ R. K. Robins und G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3449 (1958).

77, 51 mit metastabilen Peaks bei 56.5 und 33.8. Diese Werte sind charakteristisch für das Auftreten des Benzoylkations⁴⁾, ein Bruchstück, das sich aber nur bilden kann, wenn der Phenylrest in 7-Stellung und damit das Bromatom in 6-Stellung stehen.

Mit Ammoniak entstehen aus **12** Pyridopyrimidin-Derivate, z. B. aus dem Dimethyl-derivat **12c** nebeneinander das Aminoderivat **13** und das Hydroxyderivat **14**, das sich zum Methyläther **15** umsetzen läßt. Aus **12a** entstehen zwei Verbindungen, nämlich **9** und eine gelbe, amorphe Substanz, die sich nicht umkristallisieren läßt und mit Diazomethan in das kristalline **13** überführt werden kann.



Das grünelbe **13** fluoresziert in Äthanol grün, in Chloroform hellblau. **14** und **15** fluoreszieren in organischen Lösungsmitteln violett; nach dem Alkalisieren fluoresziert die äthanolische Lösung von **14** intensiv grün. Die Pyridopyrimidin-Derivate zeigen im Bereich 1710–1650/cm CO-Absorption. Der Kurvenverlauf der UV-Spektren von **14** und **15** ist ähnlich. Nach dem Alkalisieren der äthanolischen Lösung verschiebt sich das Maximum von **14** bei 364 nm um 56 nm nach Rot.

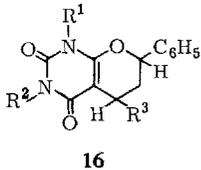
Specker und *Gawrosch*⁵⁾ fanden für 3-Hydroxy-pyridin und 3-Methoxy-pyridin gleiches Verhalten, während das 2-Hydroxy-pyridin unter diesen Verhältnissen keine Veränderung des Absorptionsmaximums zeigt. Das analoge Verhalten der Pyridopyrimidin-Derivate macht die 6-Stellung der Hydroxyl- und damit auch der Methoxy- und der Amino-Gruppe sehr wahrscheinlich. Gleichzeitig ist damit auch

⁴⁾ *D. H. Williams* und *I. Fleming*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

⁵⁾ *H. Specker* und *H. Gawrosch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1338 (1942).

die 6-Stellung des Bromatoms in den Bromderivaten gesichert. Aus **12a** ist mit Diazomethan **12b** zugänglich; das stärker saure 3-ständige H-Atom dürfte zuerst methyliert werden.

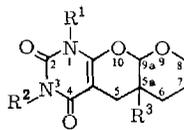
Wird die Barbitursäure in Gegenwart eines Aldehyds mit Styrol anstelle von Phenylacetylen umgesetzt, so tritt ebenfalls 1.4-Addition ein. Es entstehen 2.4-Dioxo-7-phenyl-1.3.4.5.6.7-hexahydro-2*H*-pyrano[2.3-*d*]pyrimidine (**16**).



	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	CH ₃	CH ₃	H
c	H	H	C ₂ H ₅
d	H	H	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄
e	H	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄
f	H	H	C ₆ H ₅
g	H	H	<i>m</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄

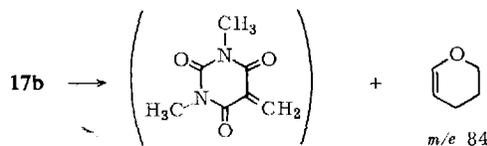
Auch hier tritt die Reaktion nur ein, wenn die Substituenten des Aldehyds eine positive *Hammett*-Konstante besitzen. In den IR-Spektren sind die Banden um 1700/cm den CO-Schwingungen des Uracilsystems zuzuordnen; sie sind z.T. durch Banden der mitkristallisierenden Essigsäure überlagert (**16a, d, e, f, g**). Im NMR-Spektrum erscheint bei τ 4.5 – 5.25 ppm ein Signal des Protons in 7-Stellung als Doppeldublett oder Multipllett, dessen starke Verschiebung nach niederem Feld die Nachbarschaft zu Sauerstoffatom und Phenylrest anzeigt.

Setzt man statt Styrol als ungesättigte Komponente 3,4-Dihydro-2*H*-pyran ein, so entsteht der Tricyclus **17**.



17	R ¹	R ²	R ³	18a, b: R ³ = Br
a	H	H	H	R ¹ , R ² wie 17a, b
b	CH ₃	CH ₃	H	

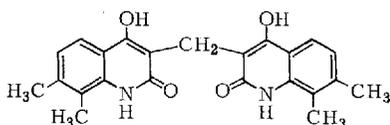
CO-Schwingungen im IR-Spektrum sind dem Uracilring zuzuordnen. Im Massenspektrum von **17b** sind der Molekülpeak bei 252 und der *m/e*-Wert 84 charakteristisch. Letzterer zeigt wahrscheinlich das Bruchstück Dihydropyran, das aus **17b** durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion⁶⁾ entsteht.



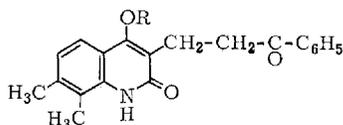
⁶⁾ H. Budzikiewicz, J. I. Brauman und C. Djerassi, *Tetrahedron* [London] **21**, 1855 (1965).

Der Peak bei m/e 55 ist möglicherweise auf das Bruchstück $C_4H_7^+$ zurückzuführen, das beim Zerfall von Dihydropyran beobachtet wurde⁷⁾. In den NMR-Spektren von **17a** und **17b** erscheint das 9a-Proton bei τ 4.45 bzw. 4.42 ppm. Es ist durch die Nachbarschaft der beiden Sauerstoffatome stark nach niederem Feld verschoben und durch das 5a-Proton zu einem Dublett aufgespalten. Dieses Dublett wird zu einem Singulett, wenn **17a, b** mit Brom zu **18a, b** umgesetzt werden. Außerdem vereinfacht sich die komplexe Aufspaltung der 5- CH_2 -Gruppe zu einem AB-System mit einer Kopplungskonstanten von 17 bzw. 17.5 Hz.

Eine Dreikohlenstoffkondensation zwischen 1.3-Dicarbonylverbindung, Formaldehyd und Phenylacetylen ist aber nicht in jedem Fall auszuschließen. So gibt das 4-Hydroxy-7.8-dimethyl-carbostyryl mit Formaldehyd und Phenylacetylen 4-Hydroxy-7.8-dimethyl-3-[2-benzoyl-äthyl]-carbostyryl (**20**) neben viel 3.3'-Methylen-bis-[4-hydroxy-7.8-dimethyl-carbostyryl] (**19**). **20** entsteht offenbar über eine Dreikohlenstoffkondensation mit anschließender Wasseranlagerung an die Dreifachbindung. **20** kann in den Methyläther **21** übergeführt werden. Die NMR-Spektren von **20** und **21** zeigen die C_2H_4 -Gruppierung zwischen τ 6.48 und 7.22 ppm bzw. 6.55 und 7.17 ppm. Die Ketogruppe läßt sich im IR-Spektrum von **21** bei 1690/cm und durch Bildung eines 2.4-Dinitro-phenylhydrazons nachweisen.



19



	R
20	H
21	CH ₃

Überraschenderweise geben andere 1.3-Dicarbonylverbindungen wie Indandion-(1.3), 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidin, 4.6-Dihydroxy-pyrimidin, 2.4-Dioxo-3.4-dihydro-pyridino[1.2-a]pyrimidin, 4-Hydroxy-1-phenyl-5.6.7.8-tetrahydro-carbostyryl, 4-Hydroxy-2-phenyl-1.3-thiazinon-(6) und Dimedon mit Aldehyden und Phenylacetylen keine Cycloaddition zu einem kondensierten Pyran bzw. keine Dreikohlenstoffkondensation.

Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Spektrophotometer Modell 21 (Perkin-Elmer). Die UV-Spektren wurden mit einem registrierenden Spektralphotometer DMR 21 (Zeiss) aufgenommen, die NMR-Spektren mit einem Varian A 60 Spektrometer (TMS als innerer Standard). Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heitzschmikroskop nach Kofler (Reichert, Wien) bestimmt und sind nicht korrigiert.

1-[4-Nitro-phenyl]-barbitursäure: 5.00 g (27.5 mMol) *1-[4-Nitro-phenyl]-harnstoff*, in 350 ccm absol. Äthanol heiß gelöst, werden mit einer Lösung von 1.30 g (56.5 mg-Atom) Natrium in 80 ccm absol. Äthanol und 4.0 g (25.0 mMol) *Malonsäure-diäthylester* 8 Sdtn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit einer Mischung von 10 ccm konz. Salzsäure

⁷⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Mass Spectrometry of organic compounds, S. 254, Holden-Day Inc., San Francisco, London, Amsterdam, 1967.

und 100 ccm Wasser angesäuert. Die Kristalle werden mit verd. Kalilauge digeriert. Die filtrierte Lösung wird angesäuert und der Niederschlag aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 3.7 g (54%). Schmp. 270°.

$C_{10}H_7N_3O_5$ (249.2) Ber. C 48.20 H 2.83 N 16.87 Gef. C 48.26 H 2.93 N 16.41

IR (KBr): ν_{NH} 3340, ν_{CO} 1700, 1742, Schulter bei 1765/cm.

5-Oxo-2-phenyl-4H.5H-pyrano[3.2-c][1]benzopyran (4): In 90 ccm Eisessig werden 5.00 g (30.8 mMol) *4-Hydroxy-cumarin (1)* heiß gelöst und 0.925 g (30.8 mMol) *Paraformaldehyd (2)* und 5.00 g (49.0 mMol) *Phenylacetylen (3)* hinzugefügt. Nach einstdg. Sieden wird abgekühlt und vom „*Dicumarol*“ abfiltriert. Ausb. 4.3 g (82%). Schmp. 290–295°, (Lit.⁸⁾-Schmp. 288–292°).

Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt; im Eisschrank kristallisiert nach längerer Zeit eine zweite Substanz aus, nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (4:1) Schmp. 184 bis 186°. Ausb. 1.25 g (14%) **4**.

$C_{18}H_{12}O_3$ (276.3) Ber. C 78.25 H 4.38 Gef. C 77.71 H 4.53

IR (KBr): ν_{CO} 1710/cm.

Pyrano[2.3-d]pyrimidin-Derivate 5 (allgemeine Vorschrift): 10 mMol der entspr. substituierten *Barbitursäure* werden in der Wärme in 30–40 ccm Eisessig gelöst und mit 10 mMol des jeweiligen *Aldehyds* und 14.7 mMol *Phenylacetylen* eine Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wird umkristallisiert (Tab. 1).

2.4-Dioxo-1-methyl-7-phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1.3.4.5-tetrahydro-2H-pyrano[2.3-d]pyrimidin (5q): 800 mg (2.20 mMol) **5p** werden mit 100 ccm ätherischer *Diazomethan*-Lösung, bereitet aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, versetzt. Die Suspension wird 24 Stdn. gerührt. Es wird mit Chloroform aufgenommen, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 265–267°. Ausb. 700 mg (84%) **5q**.

$C_{20}H_{15}N_3O_5$ (377.4) Ber. C 63.66 H 4.01 N 11.13 Gef. C 63.63 H 3.73 N 11.24

IR (KBr): ν_{CO} 1720, 1705/cm.

4-Oxo-2-thioxo-1.3.7-triphenyl-1.3.4.5-tetrahydro-2H-pyrano[2.3-d]pyrimidin (entspr. **5l**): 2.96 g *1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure* ergeben mit 300 mg *Paraformaldehyd* und 1.5 g *Phenylacetylen* in 35 ccm Eisessig 3.0 g (73%) Produkt, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 232°.

$C_{25}H_{18}N_2O_2S$ (410.5) Ber. C 73.15 H 4.42 N 6.83 Gef. C 72.42 H 4.79 N 6.92

IR (KBr): ν_{CO} 1695/cm.

Alkalische Hydrolyse von 5a: 5.0 g (20.5 mMol) **5a** werden in 13 ccm 25proz. *Ammoniak*, 10 ccm Wasser und 10 ccm Dioxan in einem Stahlbombenrohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 200–220° erhitzt. Aus dem erkalteten Gemisch scheidet sich eine ölige Substanz ab, die aus Äthanol mit Schmp. 219–221° kristallisiert. Lit.⁹⁾-Schmp. 220–221°. Ausb. 1.4 g (32%) *2-Amino-6-phenyl-nicotinsäureamid (6)*. – *Pikrat*: aus Äthanol Schmp. 226–227°. Lit.⁹⁾-Schmp. 229–230°.

Der nicht kristallisierende Anteil des braunen Öles wird in Äther aufgenommen, mit äther. *Pikrinsäure* versetzt und das *Pikrat* aus Wasser/Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Zers.-P. 200–220°. Ausb. 1.8 g (22%) *Pikrat* des *2-Amino-6-phenyl-pyridins (8)*.

$C_{11}H_{11}N_2[C_6H_2N_2O_7]$ (399.3) Ber. C 51.13 H 3.28 N 17.54 Gef. C 50.99 H 3.41 N 16.89

⁸⁾ E. A. Popenoe, D. G. Doherty und K. P. Link, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3469 (1953).

⁹⁾ A. Dornow und E. Neuse, Chem. Ber. **84**, 296 (1951).

Tab. 1. Hergestellte Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-Derivate 5

-2,4-dioxo-1,3,4,5-tetrahydro- 2 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	% Ausb.	Schmp. (umkrist. aus)	IR (KBr) νCO in cm ⁻¹	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		
					C	H	N
7-Phenyl- (5a)	92	275—277° (DMSO)	1710, 1695 (Schulter)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₃ (242.2)	Ber. 64.46 Gef. 64.34	4.16 4.34	11.57 12.39
3-Methyl-7-phenyl- (5b)	67	236—237° (Eisessig)	1740, 1715	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ (256.3)	Ber. 65.61 Gef. 65.31	4.72 5.04	10.93 11.00
1,3-Dimethyl-7-phenyl- (5c)	74	208—210° (Eisessig)	1695—1700	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ (270.2)	Ber. 66.65 Gef. 66.80	5.22 5.69	10.37 10.22
5-Methyl-7-phenyl- (5d)	62	255—260° (Eisessig)	1690—1710	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ (256.3)	Ber. 65.61 Gef. 65.63	4.72 5.07	10.93 10.64
5,7-Diphenyl- (5e)	63	275—276° (Eisessig)		C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ · CH ₃ CO ₂ H (378.4)	Ber. 66.66 Gef. 66.02	4.79 4.41	7.40 6.93
7-Phenyl-5-[4-nitro-phenyl]- (5f)	49	270—273° (Eisessig)		C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₅ · CH ₃ CO ₂ H (423.4)	Ber. 59.57 Gef. 59.22	4.05 4.27	9.93 9.91
7-Phenyl-5-[3-nitro-phenyl]- (5g)	56	284—286° (Eisessig)		C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₅ · CH ₃ CO ₂ H (423.4)	Ber. 59.57 Gef. 59.52	4.05 4.27	9.93 10.42
7-Phenyl-5-[4-chlor-phenyl]- (5h)	66	281—283° (Eisessig)		C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ · CH ₃ CO ₂ H (412.8)	Ber. 61.10 Gef. 61.58	4.15 4.30	6.79 6.90
7-Phenyl-5-[3-chlor-phenyl]- (5i)	63	283—285° (Eisessig)		C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ · CH ₃ CO ₂ H (412.8)	Ber. 61.10 Gef. 61.08	4.15 4.42	6.79 6.70
7-Phenyl-5-[2-chlor-phenyl]- (5k)	56	218—220° (Eisessig)		C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ · CH ₃ CO ₂ H (412.8)	Ber. 61.10 Gef. 60.58	4.15 4.39	6.79 6.97
1,3,7-Triphenyl- (5l)	41	250° (Äthanol)	1725, 1698	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ (394.4)	Ber. 76.13 Gef. 76.84	4.60 5.19	7.10 6.93
7-Phenyl-5-[4-acetoxy-phenyl]- (5m)	33	250—260° (Dioxan)	1775, 1720, 1685	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₅ · 1/2 C ₄ H ₈ O ₂ (420.4)	Ber. 65.71 Gef. 65.45	4.79 5.42	6.66 6.10
7-Phenyl-5-[3-methoxy-phenyl]- (5n)	60	258—260° (Eisessig)		C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ · CH ₃ CO ₂ H (408.4)	Ber. 64.70 Gef. 64.57	4.94 4.90	6.86 6.44
7-Phenyl-5-[2-hydroxy-phenyl]- (5o)	58	340° (DMF)		C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ (334.3)	Ber. 68.25 Gef. 68.10	4.22 3.99	8.38 8.69
7-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]- (5p)	54	273—275° (Eisessig)	1725, 1695	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₅ * (363.3)			

* Eine Elementaranalyse konnte nicht durchgeführt werden, da infolge starker elektrostatischer Aufladung Wägefehler auftraten. Durch Umsetzung mit Diazomethan wurde das *N*-Methylderivat 5q dargestellt, das sich gut verbrennen ließ.

Die wäbr.-alkalische Lösung bildet nach dem Versetzen mit Salzsäure farblose Kristalle, die aus Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 248–250°. Lit.⁹⁾Schmp. 243°, Sintern ab 220°. Ausb. 0.74 g (5.9%) *2-Amino-6-phenyl-nicotinsäure* (7).

$C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214.2) Ber. C 67.28 H 4.71 N 13.08 Gef. C 65.18 H 4.84 N 13.77

Pikrat (aus Äthanol): Schmp. 192–193° (Zers.). Lit.⁹⁾Schmp. 189–190°.

0.11 g (0.52 mMol) *2-Amino-6-phenyl-nicotinsäure* (7) werden in 10 ccm verd. Schwefelsäure heiß gelöst. Beim Abkühlen tritt eine flockige Fällung auf. Die Suspension wird in kleinen Anteilen mit einer Lösung von 1.5 g (21.8 mMol) *Natriumnitrit* in 5 ccm Wasser versetzt und nach 20 Min. innerhalb einer Stde. auf dem Wasserbad verkocht. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Schmp. 306°, Lit.⁹⁾Schmp. 304°. Ausb. 0.09 g (81%) *2-Hydroxy-6-phenyl-nicotinsäure*.

Alkalische Hydrolyse von 5p: 800 mg **5p** werden mit 20 ccm konz. *Ammoniak* und 20 ccm *Dioxan* 30 Min. auf 200° im Autoklaven erhitzt. Die grüne Lösung wird i. Vak. eingengt. Der Rückstand liefert aus Wasser/*Dioxan* (1:1) (nach 24 Stdn. im Kühlschrank) geringe Mengen von *2,4-Dioxo-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin* (9)³⁾, identifiziert durch das IR-Spektrum.

6-Brom-2,4-dioxo-7-phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (12a): 1.64 g (10 mMol) *Barbitursäure* werden in 30 ccm heißem Eisessig gelöst, mit 300 mg (10 mMol) *Paraformaldehyd* und 2.7 g (14.9 mMol) *1-Brom-2-phenyl-acetylen* versetzt und eine Stde. erhitzt. Während der Reaktion und nach dem Abkühlen kristallisiert die Verbindung aus; aus Eisessig Schmp. 272–274°. Ausb. 2.1 g (64%).

$C_{13}H_9BrN_2O_3$ (321.1) Ber. C 48.62 H 2.83 N 8.72 Gef. C 48.56 H 3.30 N 8.60

IR (KBr): ν_{CO} 1720, 1690/cm (Schulter).

6-Brom-2,4-dioxo-3-methyl-7-phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (12b): 1.42 g (10 mMol) *1-Methyl-barbitursäure* werden in 30 ccm Eisessig gelöst, mit 300 mg (10 mMol) *Paraformaldehyd* und 2.7 g (14.9 mMol) *1-Brom-2-phenyl-acetylen* versetzt und eine Stde. erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. kristallisiert die Verbindung aus; aus Acetonitril Schmp. 236°. Ausb. 2.3 g (70%).

$C_{14}H_{11}BrN_2O_3$ (335.2) Ber. C 50.16 H 3.32 N 8.36 Gef. C 50.50 H 3.69 N 8.41

IR (KBr): ν_{CO} 1715, 1689/cm.

6-Brom-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-7-phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (12c): 1.56 g (10 mMol) *1,3-Dimethyl-barbitursäure*, 300 mg (10 mMol) *Paraformaldehyd* und 2.7 g (14.9 mMol) *1-Brom-2-phenyl-acetylen* werden in 30 ccm Eisessig eine Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung i. Vak. entsteht ein Sirup, der beim Anreiben mit Äthanol kristallisiert. Aus Äthanol Schmp. 160–162°. Ausb. 2.5 g (72%).

$C_{15}H_{13}BrN_2O_3$ (349.2) Ber. C 51.59 H 3.75 N 8.02 Gef. C 51.10 H 3.96 N 7.46

IR (KBr): ν_{CO} 1710, 1682/cm; (CHCl₃): 1710, 1693/cm.

Beim Umkristallisieren unter Zusatz von Aktivkohle entsteht eine zweite Kristallform, deren CO-Schwingungen in KBr bei 1710 und 1695/cm liegen.

6-Brom-2,4-dioxo-7-phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (12d): 1.0 g (4.02 mMol) *1-[4-Nitro-phenyl]-barbitursäure* wird in der Wärme in 40 ccm Eisessig gelöst, mit 150 mg (5.0 mMol) *Paraformaldehyd* und 900 mg (4.97 mMol) *1-Brom-2-phenyl-acetylen* versetzt und eine Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach 10 Min. beginnt

schon Kristallabscheidung. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 275–285°. Ausb. 1.1 g (62%).

$C_{19}H_{12}BrN_3O_5$ (442.2) Ber. C 51.60 H 2.67 N 9.50 Gef. C 51.60 H 3.25 N 9.24
IR (KBr): ν_{CO} 1725, 1695/cm (Schulter).

6-Brom-2,4-dioxo-1-methyl-7-phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pyranof[2,3-d]-pyrimidin (12e): 850 mg **12d** werden mit 100 ccm einer ätherischen *Diazomethan*-Lösung, bereitet aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, versetzt und einen Tag gerührt. Es wird in Chloroform aufgenommen, filtriert, zur Trockne eingengt und aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 255–256°. Ausb. 450 mg (55%).

$C_{20}H_{14}BrN_3O_5$ (456.3) Ber. C 52.65 H 3.09 N 9.21 Gef. C 52.64 H 3.31 N 8.80
IR (KBr): ν_{CO} 1725, 1695/cm.

Umsetzung von 12a mit Ammoniak: 6.6 g (20.6 mMol) **12a** werden in Anteilen von 1.1 g mit 20 ccm Dioxan und 20 ccm konz. *Ammoniak* in der Stahlbombe $\frac{1}{2}$ Stde. auf 200–220° erhitzt. Die vereinigten grün fluoreszierenden Reaktionslösungen werden 2 Stdn. bei Raumtemperatur verschlossen aufbewahrt. Das abgeschiedene **9** wird abgesaugt und aus Eisessig oder Dioxan/Wasser (1:1) umkristallisiert. Ausb. 550 mg (11%). Schmp. 342–344°, Lit.³⁾-Schmp. 341–342°.

Der nicht kristallisierende Anteil der Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt, das ausfallende amorphe Produkt abgesaugt, getrocknet und mit ätherischer *Diazomethan*-Lösung behandelt. Nach 12stdg. Rühren wird in Chloroform aufgenommen, filtriert und i. Vak. eingengt. Beim Stehenlassen unter Kühlung kommen grüngelbe Kristalle, aus Acetonitril Schmp. 236–237°. Ausb. 0.8 g (14%) *6-Amino-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin (13)*.

$C_{15}H_{14}N_4O_2$ (282.3) Ber. C 63.83 H 5.00 N 19.85 Gef. C 64.47 H 5.12 N 20.16
IR (KBr): ν_{CO} 1705, 1669, ν_{NH} 3450, 3356/cm.

Aus Äthanol erhält man eine zweite Kristallform, deren CO- und NH-Banden anders liegen.
IR (KBr): ν_{CO} 1700, 1680, ν_{NH} 3450, 3535/cm.

In Chloroform zeigen beide Kristallformen die gleiche Bandenlage:

IR (CHCl₃): ν_{CO} 1705, 1660, ν_{NH} 3490, 3400/cm.

Umsetzung von 12c mit Ammoniak: 35 g **12c** (0.1 Mol) werden in Anteilen von 1 g mit 20 ccm Dioxan und 20 ccm konz. *Ammoniak* in der Stahlbombe $\frac{1}{2}$ Stde. auf 200–220° erhitzt. Die vereinigten grün fluoreszierenden Lösungen werden in einem verschlossenen Gefäß 2 Stdn. aufbewahrt. Nichtumgesetztes **12c** wird abgesaugt, das Filtrat fünfmal mit Chloroform ausgezogen und die wäbr.-ammoniakalische Phase verworfen. Die Chloroformphase wird mit halbkonz. Salzsäure ausgezogen, bis sie violett fluoresziert. Chloroformphase und wäbr. Phase werden getrennt aufgearbeitet: Die Chloroformphase wird einmal mit 2*n* NaOH ausgeschüttelt. Die grün fluoreszierende alkalische Lösung wird angesäuert und mit Chloroform ausgezogen. Diese Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 309–312°. Ausb. 100 mg *6-Hydroxy-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin (14)*.

Die salzsaure Phase wird durch zerstoßenes Eis gekühlt, mit konz. Kalilauge vorsichtig neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der blau fluoreszierende Auszug wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt; aus Acetonitril Schmp. 236–237°. Ausb. 1.1 g (4%) **13**.

6-Hydroxy-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin (**14**): 1.1 g (3.90 mMol) **13** werden in 10 ccm halbkonz. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wird unter Kühlung tropfenweise mit 400 mg (5.80 mMol) *Natriumnitrit* in 4 ccm Wasser versetzt. Nach 20 Min. bei Raumtemperatur wird eine Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen; aus Eisessig Schmp. 311–312°. Ausb. 800 mg (73%) **14**.

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283.3) Ber. C 63.59 H 4.63 N 14.83 Gef. C 63.65 H 4.80 N 14.51

IR (KBr): ν_{CO} 1705, 1645, ν_{OH} 3400/cm.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 364 nm (4.32), 254.5 (4.34), 224.5 (4.54).

UV ($n/10$ Na-Äthylat): λ_{max} (log ϵ) 420.0 nm (4.12), 253.0 (4.40), 225 (4.36).

6-Methoxy-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin (**15**): Die Suspension von 600 mg (2.12 mMol) **14** in 50 ccm Äthanol wird unter Rühren mit wenig 2*n* NaOH versetzt. Zu der grün fluoreszierenden Lösung wird *Dimethylsulfat* gegeben und gewartet, bis die Fluoreszenz verschwindet. Dann wird erneut im Wechsel Natronlauge und Dimethylsulfat zugesetzt, bis bei Zugabe von Natronlauge keine Fluoreszenz mehr auftritt. Zur Zerstörung überschüss. Dimethylsulfates bleibt die Suspension noch eine Stde. bei Raumtemperatur. Dann wird dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 190–194°. Ausb. 700 mg (83%) **15**.

$C_{16}H_{15}N_3O_3$ (297.3) Ber. C 64.64 H 5.08 N 14.13 Gef. C 64.64 H 5.79 N 13.84

IR (KBr): ν_{CO} 1710, 1665/cm.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 358.5 nm (4.04), 253.5 (4.11), 222.5 (4.26).

2,4-Dioxo-7-phenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyrimidine (**16**) (*allgemeine Vorschrift*): 10 mMol der entspr. substituierten *Barbitursäure* werden in 30 ccm Eisessig in der Wärme gelöst, mit 10 mMol des jeweiligen *Aldehyds* und 14.5 mMol *Styrol* versetzt und eine Stde. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand umkristallisiert (Tab. 2).

Tab. 2. Hergestellte Pyrano[2,3-d]pyrimidin-Derivate 16

2,4-dioxo-7-phenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyrimidin	% Ausb.	Schmp. (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten C H N
(unsubstituiert) (16a)	97	248–250° (Eisessig)	$C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot CH_3CO_2H$ (304.3)	Ber. 59.21 5.30 9.21 Gef. 59.33 5.21 8.41
1,3-Dimethyl- (16b) [*]	72	118° (Eisessig)	$C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272.3)	Ber. 66.16 5.92 10.28 Gef. 65.68 5.90 10.01
5-Äthyl- (16c)	61	185–200° (Methanol)	$C_{15}H_{16}N_2O_3 \cdot 2/3 CH_3OH$ (293.6)	Ber. 64.08 6.40 9.54 Gef. 64.56 6.60 9.20
5-[4-Nitro-phenyl]- (16d)	71	137° (Eisessig)	$C_{19}H_{13}N_3O_5 \cdot 2CH_3CO_2H$ (485.5)	Ber. 56.91 4.78 8.64 Gef. 57.10 4.90 8.35
5-[4-Chlor-phenyl]- (16e)	77	165–170° (Eisessig)	$C_{19}H_{13}ClN_2O_3 \cdot CH_3CO_2H$ (414.9)	Ber. 60.80 4.62 6.75 Gef. 60.32 4.53 6.73
5-Phenyl- (16f)	75	250–252° (Eisessig)	$C_{19}H_{16}N_2O_3 \cdot CH_3CO_2H$ (380.4)	Ber. 66.31 5.30 7.37 Gef. 67.11 5.34 7.56
5-[3-Methoxy-phenyl]- (16g)	85	232–234° (Eisessig)	$C_{20}H_{19}N_2O_4 \cdot CH_3CO_2H$ (410.4)	Ber. 64.38 5.40 6.83 Gef. 63.70 5.40 6.33

^{*} IR (KBr): ν_{CO} 1700, 1645/cm (breit).

2,4-Dioxo-1,3,4,5,6,7,8-octahydro-2H,9aH-pyrano[2',3'] : 6,5]pyrano[2,3-d]pyrimidin (**17a**): 1.64 g (10 mMol) *Barbitursäure* werden in der Wärme in 40 ccm Eisessig gelöst und mit 300 mg (10 mMol) *Paraformaldehyd* und 1.25 g (15.0 mMol) *3,4-Dihydro-2H-pyran* versetzt. Nach einstdg. Sieden wird i. Vak. eingengt und der Sirup mit 10 ccm Äthanol/Wasser (1 : 1) angerieben. Aus Wasser/Äthanol (1 : 1) kommen Kristalle mit Zers. ab 210°. Ausb. 1.5 g (62%).

$C_{10}H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$ (242.2) Ber. C 49.58 H 5.83 N 11.57 Gef. C 49.73 H 6.11 N 11.29

2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-1,3,4,5,5a,6,7,8-octahydro-2H,9aH-pyrano[2',3':6,5]pyrano[2,3-d]pyrimidin (17b): 1.56 g (10 mMol) *1,3-Dimethyl-barbitursäure*, 300 mg (10 mMol) *Paraformaldehyd* und 1.25 g (15.0 mMol) *3,4-Dihydro-2H-pyran* werden in 30 ccm Eisessig eine Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Sirup mit Methanol angerieben. Aus Methanol Kristalle mit Schmp. 170—173°. Ausb. 1.0 g (40%).

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252.2) Ber. C 57.15 H 6.39 N 11.11 Gef. C 57.15 H 6.45 N 10.80

IR (KBr): ν_{CO} 1705; breite Bande um 1645/cm, die aus mehreren Teilbanden besteht.

5a-Brom-2,4-dioxo-1,3,4,5,5a,6,7,8-octahydro-2H,9aH-pyrano[2',3':6,5]pyrano[2,3-d]pyrimidin (18a): Zur Suspension von 1.0 g **17a** (4.1 mMol) in 100 ccm Chloroform wird bei Raumtemperatur tropfenweise eine Lösung von 2.2 g *Brom* in 50 ccm Chloroform gegeben, bis eine leichte Braunfärbung bleibt. Dann wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Zers. ab 215°. Ausb. 1.0 g (76%).

$C_{10}H_{11}BrN_2O_4 \cdot CH_3CO_2H$ (363.2) Ber. C 39.69 H 4.16 N 7.71

Gef. C 39.66 H 4.14 N 7.82

18a kann aus Dioxan umgelöst werden. Zers. ab 235°.

$C_{10}H_{11}BrN_2O_4$ (303.1) Ber. C 39.62 H 3.66 N 9.24 Gef. C 39.68 H 3.71 N 8.87

IR (KBr): ν_{CO} 1720, 1693/cm.

5a-Brom-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-1,3,4,5,5a,6,7,8-octahydro-2H,9aH-pyrano[2',3':6,5]pyrano[2,3-d]pyrimidin (18b): 1.0 g **17b** (3.97 mMol) in 50 ccm Chloroform wird tropfenweise mit einer Lösung von 1.65 g *Brom* in 30 ccm Chloroform bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Die Lösung wird zum Sirup eingeengt und mit Äthanol angerieben. Aus Äthanol Schmp. 128—132°. Ausb. 1.3 g (99%).

$C_{12}H_{15}BrN_2O_4$ (331.2) Ber. C 43.52 H 4.57 N 8.46 Gef. C 43.47 H 4.56 N 8.39

IR (KBr): ν_{CO} 1705, 1660/cm.

Umsetzung von 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl mit Paraformaldehyd und Phenylacetylen: 5.0 g (20.1 mMol) *4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl* werden in der Wärme in 650 ccm Eisessig gelöst und mit 800 mg (26.7 mMol) *Paraformaldehyd* und 5.0 g (49.0 mMol) *Phenylacetylen* versetzt. Nach kurzer Zeit scheiden sich Kristalle ab. Die Reaktionsmischung wird eine Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die analysenreinen Kristalle abgesaugt. Schmp. über 350°. Ausb. 3.4 g (84%) *3,3'-Methylen-bis-[4-hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl]* (**19**).

$C_{23}H_{22}N_2O_4$ (390.4) Ber. C 70.80 H 5.64 N 7.18 Gef. C 70.54 H 5.67 N 7.40

Das Filtrat wird i. Vak. eingeengt und mit Äther versetzt. Nach längerer Zeit bilden sich im Kühlschrank Kristalle; aus Eisessig Schmp. 250°. Ausb. 550 mg (7%) *4-Hydroxy-7,8-dimethyl-3-[2-benzoyl-äthyl]-carbostyryl* (**20**).

$C_{20}H_{19}NO_3 \cdot CH_3CO_2H$ (381.4) Ber. C 69.28 H 6.08 N 3.67

Gef. C 69.6 H 6.07 N 3.16

4-Methoxy-7,8-dimethyl-3-[2-benzoyl-äthyl]-carbostyryl (21): 300 mg (0.74 mMol) **20** werden mit 100 ccm einer ätherischen *Diazomethan*-Lösung, bereitet aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, versetzt und einen Tag gerührt. Nach Chloroformzusatz wird vom Ungelösten abfiltriert und zur Trockne eingeengt. Aus Äthanol Schmp. 187—190°. Ausb. 150 mg (57%) **21**.

$C_{21}H_{21}NO_3$ (335.4) Ber. C 75.20 H 6.31 N 4.18 Gef. C 74.78 H 6.71 N 4.87

IR (KBr): ν_{CO} (Keto) 1690, ν_{CO} (Lactam) 1645/cm.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 258—260°.

$C_{27}H_{25}N_5O_6$ (515.5) Ber. C 62.91 H 4.89 N 13.59 Gef. C 62.26 H 4.57 N 14.5