

Synthese von 6-(Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäuren

Erwin Stark, Ekkehard Kraas, Foe-Siong Tjoeng, Günther Jung und Eberhard Breitmaier*

Chemisches Institut der Universität Tübingen, D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle

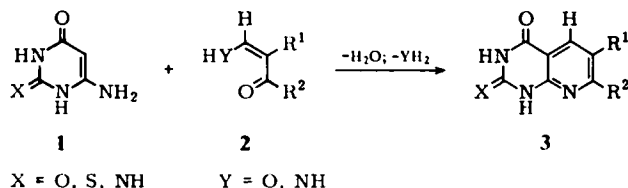
Eingegangen am 4. März 1974

Aus 4-Chloruracil (**8**) und 6-Aminohexansäuren (**9**, **10**) entstehen durch nucleophile Substitution 6-(4-Pyrimidinylamino)hexansäuren (**4**, **5**). Diese cyclokondensieren mit 3-Aminoacroleinen bzw. 2-(Hydroxymethylen)cycloalkanonen (**2**) zu 6-(Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäuren (**6**, **7**). Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren dieser heterocyclisch substituierten Carbonsäuren werden diskutiert.

Synthesis of 6-(Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexanoic Acids

By way of nucleophilic substitution, 4-chlorouracil (**8**) reacts with 6-aminohexanoic acids (**9**, **10**) to yield 6-(4-pyrimidinylamino)hexanoic acids (**4**, **5**). These undergo cyclocondensation with 3-aminoacroleins and 2-(hydroxymethylene)cycloalkanones (**2**), respectively, to yield 6-(pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexanoic acids (**6**, **7**). The ¹H and ¹³C n. m. r. spectra of these carboxylic acids substituted with heterocycles are discussed.

Einige Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine zeigen tumorhemmende Wirkung¹. Dies war der Anlaß zur Synthese weiterer Derivate. Im Gegensatz zu den bereits bekannten *N*-8-Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinnucleosiden^{1,2} sind bisher noch keine *N*-8-Pyrido[2,3-*d*]pyrimidincarbonsäuren dargestellt worden. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**3**) entstehen z. B. bei der Kondensation von 4-Aminouracilen (**1**) mit 3-Aminoacroleinen (**2**; R¹ = Alkyl, R² = H, Y = NH) oder 2-Amino- bzw. 2-(Hydroxymethylen)cycloalkanonen (**2**; -R¹, R² = -[CH₂]_n-, Y = NH bzw. O)³⁻⁵.



¹) B. H. Rizkalla, M. G. Stout, R. K. Robins und A. D. Broom, J. Org. Chem. **37**, 25, 3975 (1972).

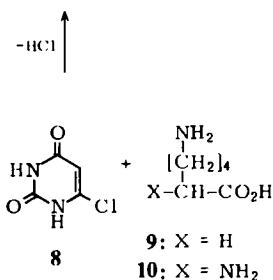
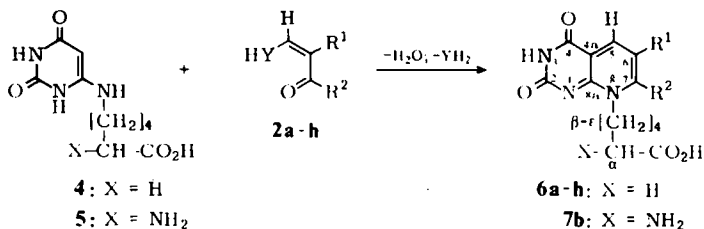
²) Th. Paterson und H. C. S. Wood, J. C. S. Perkin I **1972**, 1041.

³) E. Stark und E. Breitmaier, Tetrahedron **29**, 2209 (1973).

⁴) G. Bouchon, H. Pech und E. Breitmaier, Chimia **27**, 212 (1973).

⁵) G. Bouchon, E. Stark, H. Pech und E. Breitmaier, Chemiker-Ztg. **97**, 509 (1973).

Entsprechend sollte die Kondensation von 6-(2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyrimidinylamino)hexansäuren (**4**, **5**) mit 3-Aminoacroleinen oder 2-Amino- bzw. 2-(Hydroxymethylen)cycloalkanonen (**2**) zu 6-(2,4-Dioxc-2,3,4,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäuren (**6**, **7**) führen.



	R ¹	R ²	Y
a	H	H	NH
b	CH ₃	H	NH
c	n-C ₄ H ₉	H	NH
d	n-C ₅ H ₁₁	H	NH
e	-[CH ₂] ₄ -		O
f	-[CH ₂] ₅ -		O
g	-[CH ₂] ₆ -		O
h	-[CH ₂] ₁₀ -		O

Die bisher nicht beschriebenen Pyrimidinylaminosäuren **4** und **5** sind durch nucleophile Substitution des Halogens in 4-Chlor-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin (**8**; 4-Chloruracil) durch die Aminogruppe der 6-Aminohexansäure (ϵ -Aminocapronsäure) (**9**) oder des L-Lysins (**10**) in Gegenwart von Basen zugänglich⁶⁾.

Der Ringschluß von **4** und **5** mit **2** zu den 6-(Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäuren (**6**, **7**) gelingt durch mehrstündiges Erhitzen der Reaktanten unter Rückfluß in Eisessig. Während sich **6a-h** bequem durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser reinigen lassen, gelingt die Reindarstellung des Lysin-Derivates **7b** nur durch Gelfiltration auf einer Sephadex-G-50-superfine-Säule mit Wasser als Eluent.

Alle Verbindungen zeigen in Lösung eine starke Blaufluoreszenz. Die UV-Spektren weisen in wäßriger Lösung drei charakteristische Banden bei 363–367, 273–278 und 216–219 nm auf (Tab. 2).

Die Massen-, ¹³C-NMR- und ¹H-NMR-Spektren sämtlicher Verbindungen stimmen mit den angegebenen Strukturen überein (Tab. 1, 2).

Die ¹H-NMR-chemischen Verschiebungen von 5- und 7-H liegen im Bereich $\delta = 8.16$ – 8.60 ppm (TMS = 0). Dabei ist das Signal bei tieferem Feld dem α -Pyridinproton (7-H) zuzuordnen. Vergleicht man die δ -Werte mit den entsprechenden der *N*-8-unsubstituierten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine³⁾, so stellt man eine Verschiebung des 5-H-Signals um $\Delta\delta = 0.19$ – 0.39 ppm nach tieferem Feld fest, während das 7-H-

⁶⁾ H. Lettré und H. Ballweg, Liebigs Ann. Chem. **633**, 171 (1960).

Tab. 1. ¹³C-Chemische Verschiebungen der 6-(2,4-Dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)hexansäuren (6a–h, 7b) gegen Tetramethylsilan (δ-Werte in ppm, Bezifferung der C-Atome, wie in Formel 6 angegeben)

Verb.	Carbo- nyl-C	C-4	C-2	C-8a	C-7	C-5	C-4a	C-6	C _t	C _x	C _δ	C _β	C _γ	aliphac./ alicycl.
6a	-174.45	162.35	-157.1	-156.55	-146.5	-141.45	-115.75	-111.35	-51.9	-33.55	-28.15	-25.45	-24.15	
b	-174.55	162.35	-156.55	-155.7	-145.15	-142.6	-121.05	-115.15	-51.9	-33.55	-28.25	-25.55	-24.15	-16.3
c	-176.7	-162.45	-156.65	-155.8	-145.25	-141.75	-125.7	-115.2	-52.1	-32.35	-28.45	-25.25	-21.55	-(36.15 - 13.8)
d	-174.45	-162.35	-156.45	-155.9	-145.0	-141.75	-125.6	-115.35	-51.9	-33.65	-28.25	-25.55	-24.15	-(30.65 - 13.90)
e	-174.35	162.25	-156.45	-153.85	-153.85	-141.05	-121.5	-112.45	-45.95	-33.65	-27.30	-26.0	-24.15	-(26.65 - 20.75)
f	-174.45	-162.6	-161.1	-156.55	-156.55	-140.8	-127.4	-111.75	-46.85	-33.65	-28.05	-25.65	-24.15	-(32.7 - 24.8)
g	-177.05	162.6	-156.85	-156.85	-156.85	-141.45	-126.0	-113.15	-47.15	-34.75	-28.15	-26.3	-25.35	-(36.45 - 8.5)
h	-174.35	-162.25	-156.75	-156.75	-156.25	-141.75	-125.05	-113.05	-47.15	-33.55	-27.95	-25.65	-24.05	-(29.15 - 21.55)
7b	-171.25	-162.35	156.65	-155.7	-145.1	-142.75	-121.05	-115.1	-48.75	-54.25	-26.75	-19.0	-15.65	-13.15

Signal sich bei **6b** um $\Delta\delta = 0.08$ ppm nach höherem Feld und bei **6d** um $\Delta\delta = 0.13$ ppm nach tieferem Feld verschiebt. Dies entspricht dem bekannten Verhalten von α - und γ -Protonen in Pyridinen bei *N*-Alkylierung⁷⁾.

Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale (Tab. 1) soll am Beispiel von 6-(2,4-Dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäure (**6a**) gezeigt werden (Abb.). Die ^{13}C -chemischen Verschiebungen des heterocyclischen Teils liegen zwischen $\delta = -162.35$ und -111.35 ppm (TMS = 0). Durch Vergleich des breitbandentkoppelten

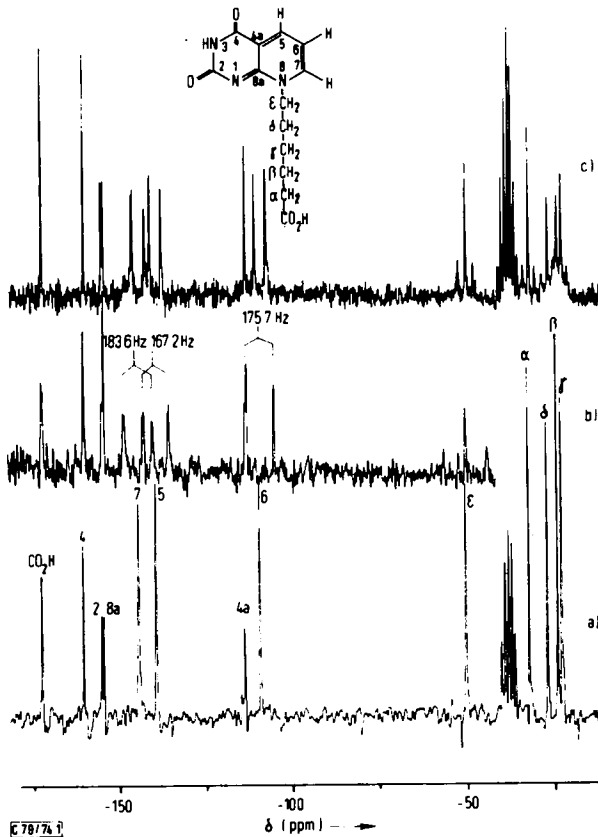


Abb. 22.63-MHz-PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von 6-(2,4-Dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäure (**6a**) in Hexadeuteriodimethylsulfid; a) ^1H -breitbandentkoppelt, c) ^1H -„off-resonance“-entkoppelt, b) gekoppelt

mit dem „off-resonance“-teilkoppelten $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Spektrum lassen sich die C-Atome des Pyridinringes zuordnen, denn sie zeigen bei „off-resonance“-Entkopplung je ein Dublett. Im gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint das Signal für C-7 bei $\delta = -146.5$ ppm mit $J_{\text{CH}} = 183.6$ Hz, für C-5 bei $\delta = -141.45$ ppm mit $J_{\text{CH}} = 167.2$ Hz

⁷⁾ R. J. Chuck und E. Randal, J. Chem. Soc. B 1967, 261; D. J. Blears und S. S. Danyluk, Tetrahedron 23, 2927 (1967).

und für C-6 bei $\delta = -111.35$ ppm mit $J_{\text{CH}} = 175.7$ Hz. Geht man zu den 6-Alkyl- bzw. 6,7-Cycloalkenoderivaten über, so beobachtet man für C-6 bzw. für C-6 und C-7 in den protonen-, off-resonance-entkoppelten Spektren Singulett.

Die Signale bei $\delta = -157.1$ und -162.35 ppm sind C-2 und C-4 des Pyrimidins zuzuordnen. Aufgrund vorliegender Messungen an vergleichbaren Heterocyclen⁸⁾ gehört das Signal bei tieferem Feld zu C-4. Die Resonanzen bei $\delta = -156.55$ und -115.75 ppm resultieren von den ringverknüpfenden Kohlenstoffen C-4a und C-8a. Das Signal bei tieferem Feld muß C-8a zugeschrieben werden, denn C-4a ist ein β -Pyridinkohlenstoff und erscheint daher bei höherem Feld.

Die restlichen Signale verbleiben für die ϵ -Aminocaprinsäure und werden durch Vergleich mit anderen Aminosäuren⁹⁾ und unter Zuhilfenahme von Substituenteneffekten zugeordnet.

Über die biologische Aktivität der dargestellten Verbindungen wird später berichtet.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle dargestellten Verbindungen wurden durch Dünnschichtchromatographie auf Einheitlichkeit geprüft (Kieselgel F₂₅₄, E. Merck, Laufmittel n-Butanol/Wasser/Eisessig 3:1:1).

UV-Spektren: in Wasser, Cary 15 der Fa. Varian; Massenspektren: LKB 9000 GC-Massenspektrometer. Die Substanzen wurden über den Direkteinlaß eingegeben. 60 MHz-¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 A-NMR-Spektrometer in Hexadeuteriodimethylsulfoxid (Tetramethylsilan als Standard); 22.63 MHz-PFT-¹³C{¹H}-NMR-Spektren (Tab. 1): Bruker HFX-90-Spektrometer durch Akkumulation (Fabritek 1074-Rechner) von ¹³C-Impulsinterferogrammen (Impulsbreite 5 μ s, 0.4 s/scan) und anschließende Fourier-Transformation (Digital-PDP-8-I-Rechner) des akkumulierten Interferogramms.

6-(2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyrimidinylamino)hexansäure (4): 0.05 mol (7.3 g) 4-Chloruracil (8)¹⁰⁾ und 0.05 mol (6.55 g) 6-Amino-hexansäure (ϵ -Aminocaprinsäure) (9) werden in 75 ml Wasser suspendiert und mit 4 N NaOH auf pH 10 eingestellt. Nach zehnstündigem Erhitzen unter Rückfluß läßt man abkühlen, säuert mit verd. Salzsäure bis pH 3–4 an, löst das ausgefallene Produkt warm in 80 ml wäbr. Ammoniak, fällt mit verd. Essigsäure wieder aus, saugt ab, wäscht mehrmals mit Wasser und trocknet über P₂O₅ bei Raumtemp./12 Torr. Ausb. 4.1 g (33%), Schmp. 268°C, *R_F* 0.574. — Massenspektrum: $M^+ m/e = 241$ (5%).

C₁₀H₁₅N₃O₄ (241.3) Ber. C 49.79 H 6.22 N 17.42 Gef. C 48.94 H 6.16 N 16.52

2-Amino-6-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyrimidinylamino)hexansäure (5): 0.05 mol (7.3 g) 4-Chloruracil (8)¹⁰⁾ und 0.05 mol (9.1 g) L-Lysinmonohydrochlorid (10·HCl) werden in 150 ml wassergesättigtem n-Butanol mit 0.1 mol Triäthylamin 12 h unter Rückfluß erhitzt. Ein Teil des Produkts fällt bereits in der Hitze aus. Nach Abkühlen wird mit verd. Essigsäure bis pH 3–4 angesäuert und zur Trockne i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird mit n-Butanol ausgezogen und heiß abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Wasser wird über P₂O₅ bei

⁸⁾ A. R. Tarpley jr. und J. H. Goldstein, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 3573 (1971); vgl. W. Voelter, G. Jung, E. Breitmaier und R. Price, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **352**, 1034 (1971).

⁹⁾ W. Voelter, G. Jung, E. Breitmaier und E. Bayer, Z. Naturforsch. **26B**, 213 (1971).

¹⁰⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Liebigs Ann. Chem. **631**, 168 (1960).

Tab. 2. Ausbeuten und Charakterisierungsdaten der 6-(2,4-Dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrimidin-8-yl)hexansäuren (6a - h, 7b)

	-hexansäure	Ausb. Schmp. (%) (°C)	M ⁺ -Peak im Massenspektrum	¹ H-NMR δ(ppm) (TMS = 0)	UV-Maxima in Wasser λ _{max} · 10 ⁴	Mol.-Masse	Elementaranalyse C H N
6a	6-(2,4-Dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrimidin-8-yl)-	45 220	277 (25%)	5-H 8.74 6-H 7.24 7-H 8.86	366 1.14 274 1.86 217 2.01	277.3	Ber. 56.45 5.42 15.32 Gef. 56.15 5.63 15.05
6b	6-(6-Methyl-2,4-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrimidin-8-yl)-	55 255	291 (2%)	5-H 8.27 7-H 8.36	365 2.42 273 2.85 217 3.82	291.3	Ber. 57.73 5.84 14.43 Gef. 57.61 5.93 14.31
6c	6-(6-Butyl-2,4-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrimidin-8-yl)-	45 129	333 (11%)	5-H 8.52 7-H 8.54	363 1.10 274 2.33 218 2.79	333.4	Ber. 61.26 6.91 12.61 Gef. 60.83 6.62 12.96
6d	6-(2,4-Dioxo-6-pentyl-2,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrimidin-8-yl)-	60 111	347 (7%)	5-H 8.43 7-H 8.60	365 1.14 274 2.01 217 2.77	347.4	Ber. 62.25 7.20 12.10 Gef. 61.55 7.32 11.74
6e	6-(2,4-Dioxo-2,3,4,6,7,8,9,10-octahydro-2H-pyrimidin-10-yl)-	65 246	331 (34%)	5-H 8.16	367 1.36 276 1.80 218 2.43	331.4	Ber. 61.63 6.34 12.68 Gef. 61.98 6.15 12.21
6f	6-(2,4-Dioxo-3,4,6,7,8,9,10,11-octahydro-2H-cyclohepta[5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidin-11-yl)-	55 211	345 (55%)	5-H 8.33	366 2.16 278 2.56 217 4.19	345.4	Ber. 62.61 6.66 12.17 Gef. 61.54 6.53 11.85
6g	6-(2,4-Dioxo-2,3,4,6,7,8,9,10,11,12-decahydro-cycloocta[5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidin-12-yl)-	40 223	359 (22%)	5-H 8.38	366 2.38 278 1.52 219 1.34	359.4	Ber. 63.51 6.96 11.70 Gef. 63.10 6.55 12.01
6h	6-(2,4-Dioxo-2,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradecahydrocyclohexadeca[5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidin-16-yl)-	65 227	415 (24%)	5-H 8.38	367 6.39 276 3.80 218 3.61	415.5	Ber. 66.51 7.95 10.12 Gef. 66.84 7.35 10.55
7b	2-Amino-6-(6-methyl-2,4-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrimidin-8-yl)-	40 222	(M ⁺ - 74) 232 (9%)	5-H 8.31 7-H 8.48	365 1.15 273 1.74 215 2.48	306.3	Ber. 54.90 7.95 18.30 Gef. 54.25 7.82 17.95

Raumtemp./12 Torr getrocknet. Ausb. 2.8 g (21%), Schmp. 242°C, R_F 0.147, Ninhydrintest positiv. — Massenspektrum: $M^+ m/e = 256$ (2%).

$C_{10}H_{16}N_4O_4$ (256.3) Ber. C 46.87 H 6.25 N 21.87 Gef. C 46.15 H 5.98 N 21.95

6-(2,4-Dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäuren (**6a–b**): 0.01 mol (2.41 g) **4** und 0.01 mol 2-Alkyl-3-aminoacrolein¹¹⁾ bzw. 2-(Hydroxymethylen)cycloalkanon¹²⁾ (**2a–h**) werden 24 h in 150 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird i. Vak. eingedampft; der sirupöse Rückstand kristallisiert auf Zugabe von Essigsäure-äthylester. Die Verbindungen werden aus Äthanol/Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 bei Raumtemp./12 Torr getrocknet. Experimentelle Daten: Tab. 1.

2-Amino-6-(6-methyl-2,4-dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäure (**7b**): 0.01 mol (2.56 g) **5** und 0.01 mol (0.85 g) 3-Amino-2-methylacrolein (**2b**) werden wie oben umgesetzt. Das umkristallisierte, noch uneinheitliche Produkt wird auf eine Sephadex-G-50-superfine-Säule aufgetragen und mit Wasser eluiert. Die dünnschichtchromatographisch einheitlichen, blau fluoreszierenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet. R_F 0.108, Ninhydrintest positiv. Experimentelle Daten: Tab. 2.

¹¹⁾ E. Breitmaier und S. Gassenmann, Chem. Ber. **104**, 665 (1971).

¹²⁾ V. Prelog, L. Ruzicka und O. Metzler, Helv. Chim. Acta **30**, 1883 (1947).