

## Synthese von 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidinen

Štefan Marchalín, Dušan Ilavský\* und Milan Bruncko

Lehrstuhl der Organischen Chemie, Slovakische Technische Hochschule, CS-812 37 Bratislava, ČSSR

### Synthesis of 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidines

**Summary.** Good yields of substituted 5-(5*R*-2-furyl)-4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidines **4** were obtained in the reaction of 2-ethoxymethyleneamino-3-cyano-4*H*-pyranes **2** with ammonia. Compounds **2** were prepared by the condensation of the starting 2-amino-5-acetyl-3-cyano-6-methyl-4*H*-pyranes **1** with ethyl orthoformate. Spectral properties of the bicyclic system **4** in relation to compounds **3** are discussed.

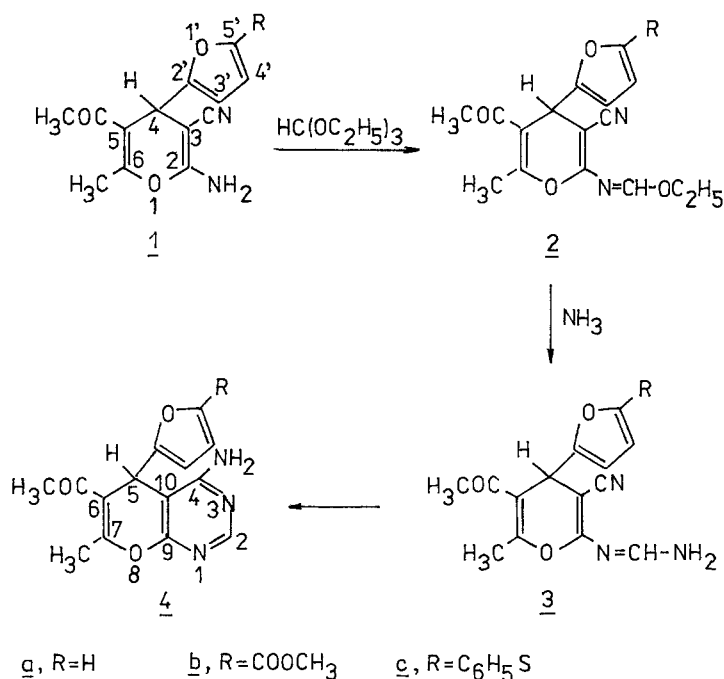
**Keywords.** 2-Amino-3-cyano-4*H*-pyrans; 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidines.

### Einleitung

Viele Pyrimidine und deren kondensierte bicyclische Derivate besitzen eine wichtige biologische Aktivität. Nur wenige Synthesen von 4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinen sind beschrieben, hauptsächlich durch Umsetzung von Barbitursäure und deren Derivaten [1 – 5]. Soto u. a. [6] beschrieben die Reaktion von substituierten 2-Amino-4*H*-pyran-3,5-dicarbonitrilen mit Guanidin. Allerdings wurden nicht die erwarteten 4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-Derivate isoliert, sondern die 2,6-Diamino-4-arylpyrimidin-5-carbonitrile. Die vorliegende Arbeit beschreibt einen neuen, einfachen Zugang zu dem bicyclischen System der 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidine.

### Ergebnisse und Diskussion

Die in dieser Arbeit verwendeten 2-Amino-3-cyano-4-(5*R*-2-furyl)-4*H*-pyrane **1** wurden durch eine morpholinkatalysierte Reaktion von 3-(5*R*-2-furylmethylen)-pentan-2,4-dionen mit Malodinitril dargestellt [7]. Durch Kondensation der 4*H*-Pyranen **1** mit Orthoameisensäuretriethylester entstanden in guten Ausbeuten (siehe Tabelle 1) die 2-Ethoxymethylenamino-4*H*-pyrane **2**, die mit Ammoniak 2-Formamidino-4*H*-pyrane **3** liefern. Ammoniak läßt sich dabei in wäßriger oder ethanolischer Lösung einsetzen. Die Reaktion ist schwach exotherm, und die Abscheidung der unlöslichen Derivate **3** erfolgt in wenigen Minuten. Das Auftreten der Nitrilbande bei  $2200\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum von **3** ist ein eindeutiger Nachweis dafür, daß keine Cyclisierung der Formamide **3** zu 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-Derivaten **4** eintrat, wie es in Fällen bei heterocyclischen Ortho-enaminonitrilen geschieht [8 – 10]. Erhitzen der intermediären Formamide **3** unter Rückfluß in



50% wäßrigem Ethanol führt zur Cyclisierung, wobei die 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-Derivate **4** in sehr guten Ausbeuten entstehen.

Die spektroskopischen Daten (UV, IR, NMR und MS) der Verbindungen **2**–**4** sind im Einklang mit den angegebenen Strukturen. Die <sup>13</sup>C-NMR-Signale für die einzelnen Kohlenstoffatome in den Verbindungen **4** wurden durch Vergleich sowohl mit den Spektren der substituierten 4*H*-Pyrane [11–13] als auch den Verbindungen **2**, **3** zugeordnet. Durch Anellierung des Pyrimidinringes erfolgt eine Verschiebung des Signals des Pyranringes in den Verbindungen **4** (im Vergleich zu den entsprechenden Signalen der Derivate **3**) zum niedrigeren Feld. Dieses ist im Falle des Atoms C-10, welches sich in der Stellung *meta* zu allen Heteroatomen befindet, am deutlichsten ( $\Delta\delta$  23.0 ppm). Die <sup>1</sup>H-NMR-Signale des H-5-Protons in den Verbindungen **4** zeigen analoge Verschiebungen zum niedrigeren Feld (im Vergleich zu **3**; ( $\Delta\delta$  0.49–0.56). Die Verbindungen **4** sind massenspektroskopisch nicht von den entsprechenden Derivaten **3** zu unterscheiden, bedingt durch gleiche Molmassen und durch identisches Fragmentierungsverhalten (gemessen mit den Verbindungen **3 a** und **4 a**). Dieses läßt sich durch die erfolgende Cyclisierung des Formamidins **3 a** zur Verbindung **4 a** bei der Aufnahme des Massenspektrums erklären.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heitzschmikroskop nach Boetius bestimmt und sind nicht korrigiert. IR-Spektren: UR 70 Zeiss Jena Specord, in KBr (cm<sup>-1</sup>). UV-Spektren: Specord UV VIS Zeiss Jena, in Methanol (nm/log  $\epsilon$ ). Massenspektren (MS): AEI MS 902 S, Angaben in *m/z* (rel. %). <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Spektrometer Tesla BS 487 (80 MHz), HMDS, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  in ppm, *J* in Hz. <sup>13</sup>C-NMR: Jeol FX-100 (25.04 MHz), DMSO-*d*<sub>6</sub>, mit indirektem inneren Standard bezogen auf das Lösungsmittel (39.50 ppm,  $\delta$  in ppm, *J* in Hz). Die C, H, N-Analysen der in den Tabellen 1–3 angegebenen Verbindungen (**2**, **3**, **4**) stimmen mit den Formeln überein.

**Tabelle 1.** 4-Substituierte 2-Ethoxymethylenamino-4*H*-pyrane **2**

Verbindung <b>2</b>	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
<b>a</b>	110–112	87	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	300.31
<b>b</b>	100–101	73	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	358.35
<b>c</b>	92–93	74	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	408.47

**Tabelle 2.** 2-Formamidino-4*H*-pyrane **3**

Verbindung <b>3</b>	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
<b>a</b>	207–210	78	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	271.28
<b>b</b>	192–194	96	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	329.31
<b>c</b>	182–184	86	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	379.43

**Tabelle 3.** 5-Substituierte 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidine **4**

Verbindung <b>4</b>	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
<b>a</b>	202–204	77	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	271.28
<b>b</b>	179–181	71	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	329.31
<b>c</b>	174–175	80	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	379.43

*5-Acetyl-3-cyano-2-ethoxymethylenamino-4-(5*R*-2-furyl)-6-methyl-4*H*-pyrane (2 a – 2 c)*

5 mmol der Verbindung **1** werden mit 5 ml Orthoameisensäuretriethylester 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des größten Teiles des überschüssigen Orthoesters wird der Rückstand aus Ethanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

*4-(2-Furyl)-4*H*-pyran (2 a)*

UV: 210 sh (3.08), 239 (3.43), 287 sh (2.60). IR: 3 112, 2 985, 2 200, 1 688, 1 648, 1 610. MS: 300 (*M*<sup>+</sup>, 34), 271 (9), 257 (28), 243 (6), 229 (11), 228 (10), 227 (31), 212 (5), 201 (25), 185 (8), 173 (4), 159 (6), 121 (5), 43 (100). <sup>1</sup>H-NMR: 1.31 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.34 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.86 (s, 1 H, H-4), 6.26 (dd, 1 H, H-3', *J*<sub>1</sub>=3.2, *J*<sub>2</sub>=0.9), 6.35 (dd, 1 H, *J*=1.8, H-4'), 7.46 (dd, 1 H, H-5'), 8.44 (s, 1 H, N=CH). <sup>13</sup>C-NMR: 13.8 (q, CH<sub>3</sub>), 18.5 (q, CH<sub>3</sub>), 29.5 (q, CH<sub>3</sub>CO), 33.8 (d, C-4), 64.1 (t, OCH<sub>2</sub>), 78.7 (s, C-3), 107.1 (d, C-3'), 110.8 (d, C-4'), 111.8 (s, C-5), 117.1 (s, CN), 143.1 (d, C-5'), 154.1 (s, C-2'), 156.4 (s, C-6), 156.9 (s, C-2), 161.9 (d, CH=N), 197.8 (s, CO).

*4-(5-Methoxycarbonyl-2-furyl)-4*H*-pyran (2 b)*

UV: 215 sh (2.92), 250 (3.39), 263 sh (3.36), 305 (2.73). IR: 3 145, 3 011, 2 962, 2 200 (CN), 1 720, 1 653, 1 600. <sup>1</sup>H-NMR: 1.30 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 2.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H,

OCH<sub>3</sub>), 4.35 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.06 (s, 1 H, H-4), 6.58 (d, 1 H,  $J=3.5$ , H-3'), 7.28 (d, 1 H, H-4'), 8.60 (s, 1 H, CH=N). <sup>13</sup>C-NMR: 13.8 (q, CH<sub>3</sub>), 18.7 (q, CH<sub>3</sub>), 29.8 (q, CH<sub>3</sub>CO), 34.1 (d, C-4), 51.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 64.2 (t, OCH<sub>2</sub>), 77.8 (s, C-3), 109.8 (d, C-3'), 111.3 (s, C-5), 116.8 (s, CN), 119.5 (d, C-4'), 143.5 (s, C-5'), 157.3 (s, C-6), 157.3 (s, C-2'), 158.0 (s, CO<sub>2</sub>), 158.8 (s, C-2), 162.4 (d, N=CH), 197.2 (s, CO).

*4-(5-Phenylthio-2-furyl)-4H-pyran (2c)*

UV: 213 (3.28), 245 (3.58), 294 sh (3.03). IR: 3054, 3000, 2960, 2200 (CN), 1687, 1645, 1600. <sup>1</sup>H-NMR: 1.30 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.34 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5.01 (s, 1 H, H-4), 6.51 (d, 1 H,  $J=3.2$ , H-3'), 6.93 (d, 1 H, H-4'), 7.03–7.28 (m, 5 H, aromat. H), 8.55 (s, 1 H, N=CH). <sup>13</sup>C-NMR: 13.3 (q, CH<sub>3</sub>), 17.9 (q, CH<sub>3</sub>), 29.0 (q, CH<sub>3</sub>CO), 34.1 (d, C-4), 63.8 (t, OCH<sub>2</sub>), 77.5 (s, C-3), 109.2 (d, C-3'), 111.5 (s, C-5), 116.3 (s, CN), 120.3 (d, C-4'), 126.1 (d, C-*para*), 126.7 (d, C-*meta*), 128.8 (d, C-*ortho*), 135.2 (s, C-*ipso*), 141.5 (s, C-5'), 155.7 (s, C-2'), 157.0 (s, C-6), 158.4 (s, C-2), 161.5 (d, N=CH), 196.8 (s, CO).

*5-Acetyl-3-cyano-2-formamidino-4-(5R-2-furyl)-6-methyl-4H-pyran (3a–3c)*

Zur Suspension von 5 mmol der Verbindung **2** in 15 ml Ethanol werden unter Rühren 8 mmol Ammoniak (z. B. in Form einer wäßrigen Lösung) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 4 h Rühren wird das ausgefallene Produkt **3** abgesaugt, mit kaltem Ethanol (5 ml) gewaschen und aus Aceton umkristallisiert.

*4-(2-Furyl)-4H-pyran (3a)*

UV: 263 (3.26), 303 sh (2.79), 211 (2.90). IR: 3380 (NH<sub>2</sub>), 3110, 2195 (CN), 1683, 1630, 1585. <sup>1</sup>H-NMR: 2.18 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 4.73 (s, 1 H, H-4), 6.16 (dd, 1 H,  $J_1=3.1$ ,  $J_2=0.9$ , H-3'), 6.35 (dd, 1 H,  $J=1.8$ , H-4'), 7.54 (dd, H-5'), 7.70–7.83 (m, 1 H, N=CH), 8.15 [s (br), 2 H, NH<sub>2</sub>]. <sup>13</sup>C-NMR: 18.6 (q, CH<sub>3</sub>), 29.5 (q, CH<sub>3</sub>CO), 33.9 (d, C-4), 70.7 (s, C-3), 106.2 (d, C-3'), 110.6 (d, C-4'), 112.1 (s, C-5), 119.2 (s, CN), 142.6 (d, C-5'), 155.0 (d, N=CH), 155.3 (s, C-2'), 156.7 (s, C-6), 159.8 (s, C-2), 197.7 (s, CO).

*4-(5-Methoxycarbonyl-2-furyl)-4H-pyran (3b)*

UV: 216 (gesättigte Lösung), 268, 309 sh. IR: 3400, 3350, 3300 (NH<sub>2</sub>), 3107, 2943, 2905, 2200 (CN), 1724 (CO), 1687, 1672, 1635, 1858, 1570. <sup>1</sup>H-NMR: 2.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.89 (s, 1 H, H-4), 6.48 (d, 1 H,  $J=3.5$ , H-3'), 7.25 (d, 1 H, H-4'), 7.86–8.05 (m, 1 H, N=CH), 8.29 [s (br), 2 H, NH<sub>2</sub>]. <sup>13</sup>C-NMR: 18.8 (q, CH<sub>3</sub>), 29.8 (q, CH<sub>3</sub>CO), 34.1 (d, C-4), 51.7 (q, OCH<sub>3</sub>), 69.7 (s, C-3), 109.0 (d, C-3'), 111.6 (s, C-5), 118.9 (s, CN), 119.5 (d, C-4'), 143.1 (s, C-5'), 155.4 (d, N=CH), 157.7 (s, C-2'), 158.1 (s, CO<sub>2</sub>), 160.0 (s, C-6), 160.1 (s, C-2), 197.3 (s, CO).

*4-(5-Phenylthio-2-furyl)-4H-pyran (3c)*

UV: 212 (3.11), 250 (3.38), 267 (3.42), 309 sh (2.93). IR: 3350 (NH<sub>2</sub>), 3120, 3060, 2985, 2940, 2200 (CN), 1687, 1640, 1566. <sup>1</sup>H-NMR: 2.23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 4.85 (s, 1 H, H-4), 6.41 (d, 1 H,  $J=3.2$ , H-3'), 6.90 (d, 1 H, H-4'), 7.03–7.28 (m, 5 H, aromat. H), 7.85–8.00 (m, 1 H, N=CH), 8.24 [s (br), 2 H, NH<sub>2</sub>]. <sup>13</sup>C-NMR: 18.0 (q, CH<sub>3</sub>), 29.0 (q, CH<sub>3</sub>CO), 34.3 (d, C-4), 70.0 (s, C-3), 108.3 (d, C-3'), 111.7 (s, C-5), 118.2 (s, CN), 120.3 (d, C-4'), 126.0 (d, C-*para*), 126.6 (d, C-*meta*), 128.8 (d, C-*ortho*), 135.4 (s, C-*ipso*), 140.8 (s, C-5'), 154.7 (d, N=CH), 156.1 (s, C-2'), 159.7 (s, C-6), 159.7 (s, C-2), 196.9 (s, CO).

*6-Acetyl-4-amino-5-(5*R*-2-furyl)-7-methyl-4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine (4a–4c)*

5 mmol der Verbindung **3** in 20 ml Ethanol (50%ig) werden 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wird der ausgeschiedene Niederschlag des Produktes **4** abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

*5-(2-Furyl)-4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin (4a)*

UV: 219 (3.17), 244 sh (2.97), 262 (2.95). IR: 3 380, 3 300 (NH<sub>2</sub>), 3 200, 3 075, 2 880, 1 660, 1 605, 1 540. MS: 272 (15), 271 (*M*<sup>+</sup>, 100), 256 (20), 254 (5), 243 (9), 242 (31), 229 (7), 228 (56), 226 (6), 200 (28), 184 (8), 173 (5), 159 (4), 158 (5), 146 (8). <sup>1</sup>H-NMR: 2.30 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 5.29 (s, 1H, H-5), 6.30 (s, 2H, H-3' und H-4'), 7.11 [s (br), 2H, NH<sub>2</sub>], 7.47 (dd, 1H, *J* = 1.8, *J* = 0.9, H-5'), 8.05 (s, 1H, H-2). <sup>13</sup>C-NMR: 19.1 (q, CH<sub>3</sub>), 29.7 (q, CH<sub>3</sub>CO), 29.8 (d, C-5), 93.6 (s, C-10), 106.6 (d, C-3'), 110.3 (d, C-4'), 113.2 (s, C-6), 142.5 (d, C-5'), 153.6 (s, C-2'), 156.6 (d, C-2), 158.3 (s, C-7), 161.5 (s, C-9), 162.2 (s, C-4), 197.7 (s, CO).

*5-(5-Methoxycarbonyl-2-furyl)-4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin (4b)*

UV: 217 (3.11), 246 (3.22), 265 (3.35). IR: 3 360, 3 320 (NH<sub>2</sub>), 3 130, 1 730 (CO), 1 660, 1 640, 1 560. <sup>1</sup>H-NMR: 2.34 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.39 (s, 1H, H-5), 6.50 (d, 1H, *J* = 3.5, H-3'), 7.15 (d, 1H, H-4'), 7.18 [s (br), 2H, NH<sub>2</sub>], 8.08 (s, 1H, H-2). <sup>13</sup>C-NMR: 19.4 (q, CH<sub>3</sub>), 30.0 (q, CH<sub>3</sub>CO), 30.3 (d, C-5), 51.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 92.7 (s, C-10), 109.5 (d, C-3'), 112.8 (s, C-6), 119.3 (d, C-4'), 143.1 (s, C-5'), 156.9 (d, C-2), 158.1 (s, C-2'), 158.6 (s, C-7), 159.1 (s, CO<sub>2</sub>), 161.6 (s, C-9), 162.3 (s, C-4), 197.3 (s, CO).

*5-(5-Phenylthio-2-furyl)-4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin (4c)*

UV: 216 (3.37), 242 (3.46), 262 (3.23). IR: 3 355, 3 330 (NH<sub>2</sub>), 3 170, 3 130, 3 060, 1 655, 1 640, 1 600, 1 560. <sup>1</sup>H-NMR: 2.30 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 5.34 (s, 1H, H-5), 6.41 (d, 1H, *J* = 3.2, H-3'), 6.76 (d, 1H, H-4'), 6.88 – 7.33 (m, 7H, arom. H und NH<sub>2</sub>), 8.06 (s, 1H, H-2). <sup>13</sup>C-NMR: 19.2 (q, CH<sub>3</sub>), 29.9 (q, CH<sub>3</sub>CO), 30.4 (d, C-5), 93.0 (s, C-10), 109.2 (d, C-3'), 113.0 (s, C-6), 120.7 (d, C-4'), 126.4 (d, C-*para*), 126.4 (d, C-*meta*), 129.2 (d, C-*ortho*), 135.3 (s, C-*ipso*), 140.5 (s, C-5'), 156.8 (d, C-2), 158.4 (s, C-2'), 158.6 (s, C-7), 161.5 (s, C-9), 162.3 (s, C-4), 197.5 (s, CO).

**Literatur**

- [1] Junek H., Aigner H. (1973) Chem. Ber. **106**: 914
- [2] Subba R. A., Mitra R. B. (1974) Indian J. Chem. **12**: 1028
- [3] Sharanin Y. A., Klokol G. V. (1983) Khim. Geterotsykl. Soedin **1983**: 277
- [4] Schulte K. E., von Weissenborn V., Tittel G. L. (1970) Chem. Ber. **103**: 1250
- [5] Schulte K. E., Reisch J., Mock A., Kauder K. H. (1963) Arch. Pharm. (Weinheim) **296**: 235
- [6] Seoane C., Soto J. L., Quinteiro M. (1986) J. prakt. Chem. **328**: 35
- [7] Marchalín Š., Ilavský D., Kováč J., Bruncko M. (in press) Collect. Czech. Chem. Commun.
- [8] Taylor E. C., McKillop A. (1970) The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and *o*-Aminonitriles. In: Taylor E. C. (ed.) Advances in Organic Chemistry: Methods and Results, Vol. 7. Interscience, New York, p. 238
- [9] Ohtsuka Y. (1970) Bull. Chem. Soc. Jap. **43**: 3909
- [10] Watson A. A. (1977) J. Org. Chem. **42**: 1610
- [11] Morimura S. (1980) Heterocycles **14**: 1449
- [12] Heinisch G., Holzer W., Nawwar G. A. M. (1986) Monatsh. Chem. **117**: 247
- [13] Pascual C., Martin N., Seoane C. (1985) Magn. Reson. Chem. **23**: 790

Eingegangen 13. Januar 1989. Angenommen 13. April 1989