

Standardabweichung

Zur Untersuchung der Standardabweichung wurden Plasmastandardlösungen nach Geißler et al.⁷⁾ hergestellt.

Bestimmung von steady-state-Plasmaspiegeln

6 gesunde Probanden erhielten am ersten Tag der Untersuchung oral als Initialdosis 1200 mg Azapropazon-Dihydrat (600 + 300 + 300 mg). An den folgenden Tagen wurden 3x täglich (alle 8 h: 7.00, 15.00, 23.00) 300 mg Azapropazon gegeben. Vom 2. Tag an wurde jeweils um 12.00 mittags Venenblut entnommen. Nach Citratzusatz wurde das Plasma durch Zentrifugation abgetrennt und bei -30° bis zur Aufarbeitung gelagert. Die Azapropazon-Konzentrationen im Plasma wurden nach der beschriebenen HPLC-Methode bestimmt. 8-Hydroxy-Azapropazon ließ sich nicht nachweisen (s. auch⁵⁾).

Literatur

- 1 G. Mixich, *Helv. Chim. Acta* 51, 532 (1968).
- 2 D.S. Farrier, *Arzneim. Forsch.* 24, 747 (1974).
- 3 L. Klatt und F.W. Koss, *Arzneim. Forsch.* 23, 913 (1973).
- 4 L. Klatt und F.W. Koss, *Arzneim. Forsch.* 23, 920 (1973).
- 5 F. Schatz, R.W. Adrian, G. Mixich, M. Molnarova, J. Reller und U. Jahn, *Therapiewoche* 20, 39 (1970).
- 6 H. Leach, *Curr. Med. Res. Opin.* 4, 35 (1976).
- 7 H.E. Geißler, E. Mutschler und G. Faust-Tinnefeldt, *Arzneim. Forsch.* 27 (II), 1713 (1977).
- 8 H.E. Geißler, G. Faust-Tinnefeldt und E. Mutschler, *Arzneim. Forsch.* 28 (II), 1430 (1978).

[Ph 542]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 047–055 (1983)

Reaktionen cyclischer α -Aminonitrone

Hans Möhrle* und Barbara Schmidt

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 28. Dezember 1981

Anellierte α -Aminonitrone vom Typ 1 reagieren mit Grignard-Reagentien als Nitrone unter Bildung cyclischer Hydroxylamine. Bei der Oxidation entstehen aufgrund der Imidazolin-Struktur entsprechende Imidazol-Derivate.

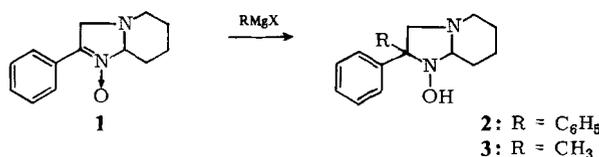
Reactions of Cyclic α -Aminonitrone

Fused α -aminonitrone of type 1 react with Grignard reagents as nitrones forming cyclic hydroxylamines. On oxidation imidazole derivatives result.

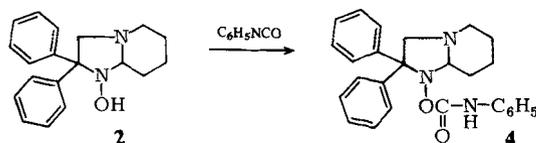
Nachdem cyclische α -Aminonitrone durch Dehydrierung von cyclischen Aminen, die in passender Entfernung eine Oxim-Nachbarfunktion von geeigneter Konfiguration besitzen, gut zugänglich waren^{1,2}, sollte untersucht werden, inwieweit bei dieser Substanzklasse Nitron- und Amin-Funktion isoliert reagieren und welche Umsetzungen durch ihre cyclische Verknüpfung andersartig verlaufen.

Hydroxylamine und Folgeprodukte

Nitrone können als 1,3-Dipole fungieren, und dementsprechend lieferten Grignardverbindungen mit dem α -Aminonitron **1** durch 1,3-Addition erwartungsgemäß die substituierten Hydroxylamine **2** und **3**.



Bemerkenswerterweise versagte bei **2** die sonst zum Nachweis der reduzierenden Wirkung von Hydroxylaminen angewendete Reaktion mit Triphenyltetrazoliumchlorid³⁻⁵.

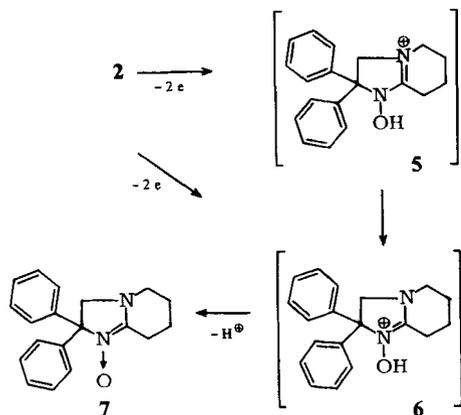


Das Vorliegen einer N-Hydroxy-Verbindung wurde neben den spektroskopischen Befunden noch zusätzlich durch die Umsetzung mit Phenylisocyanat in benzolischer Lösung bewiesen. Unter Acylierung der Hydroxyfunktion entstand dabei die Carbamoylverbindung **4**, die im IR-Spektrum eine Bande bei 1724 cm⁻¹ enthält, welche für „Urethane“ dieser Struktur typisch ist⁶.

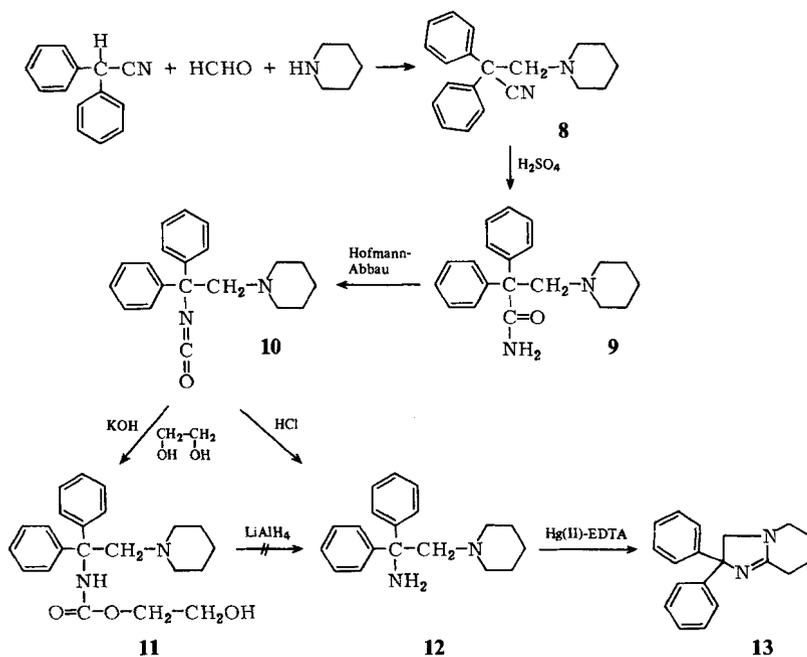
Die Dehydrierung des cyclischen Hydroxylamins **2** mit dem Quecksilber-(II)-EDTA-Komplex in ethanolisch-wässrigem Milieu führte zu einer Quecksilberabscheidung, die dem Entzug von zwei Elektronen entspricht, wobei aus dem Ansatz das Amidinoxid **7** in 64-proz. Ausbeute isoliert werden konnte.

Der Mechanismus der Umsetzung dürfte über die Iminium-Ionen **5** und **6** verlaufen. Unter Abspaltung eines Protons tritt anschließend Stabilisierung zum Oxid **7** ein. Dabei ist nicht zu entscheiden, ob die Dehydrierung sofort an der Hydroxylamin-Partialstruktur einsetzt, oder ob zuerst der Brückenstickstoff angegriffen wird.

Auch das Amidinoxid **7** gab – wie **1** – eine positive Reaktion auf Nitrone nach Coats und Katritzky⁷.



Von **2** erwarteten wir als Derivat eines N-Hydroxyaminals, daß es relativ leicht Wasser abspalten und in die cyclische Amidin-Form übergehen würde. Deshalb wurde für einen Vergleich zunächst das postulierte Amidin **13** auf folgendem Weg hergestellt:



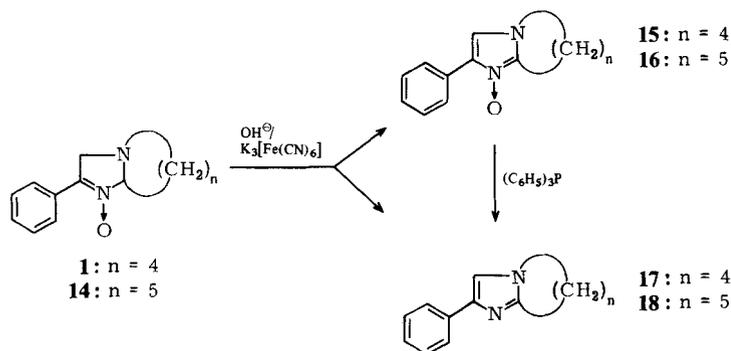
Eine *Mannich*-Reaktion lieferte das α, α -Diphenyl- β -piperidino-propionitril (**8**), welches durch Verseifung mit konzentrierter Schwefelsäure⁸⁾ das Amid **9** ergab. Der Hofmann-Abbau von **9**, einem α -trisubstituierten Säureamid, führte nicht direkt zum Diamin **12**, sondern zur stabilen Isocyanat-Zwischenstufe **10**, die isoliert werden konnte⁹⁾.

Das Isocyanat **10** wurde mit 20-proz. Salzsäure¹⁰⁾ zum Diamin **12** hydrolysiert, während eine Verseifung mit Natronlauge in Dimethylsulfoxid¹¹⁾ nicht gelang. Auch eine Behandlung von **10** mit Kaliumhydroxid in Ethylenglykol führte nicht zu **12**, sondern unerwarteterweise zu **11**, das aber in üblicher Methodik¹²⁾ mit Lithiumalanat nicht zu **12** reduziert werden konnte. Schließlich ergab die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **12** unter Nachbargruppenbeteiligung in glatter Reaktion das anellierte Amidin **13**.

Überraschenderweise zeigte sich jedoch bei allen Versuchen, aus **2** mit verschiedenen Säuren Wasser abzuspalten, daß in keinem Fall das Amidin **13** entsteht, wie mit Hilfe der Vergleichssubstanz zweifelsfrei festgestellt werden konnte.

Dehydrierung zu Imidazol-Derivaten

Bei der Oxidation der Nitrone **1** und **14** mit überschüssigem Kaliumhexacyanoferrat(III) in alkalischer Lösung unter Eiskühlung wurden die Imidazole **17** bzw. **18** und die entsprechenden Oxide **15** bzw. **16** erhalten.



Dabei war anzunehmen, daß die Imidazole – zumindest teilweise – in konkurrierender Reaktion bereits mit Alkali allein entstanden. Dies wurde durch getrennte Reaktion der α -Aminonitrone mit ethanolischer Kalilauge bestätigt, die quantitativ zu den Imidazolen führte, und zwar unabhängig davon, ob durch Arbeiten in einer Stickstoffatmosphäre der Luftsauerstoff ausgeschlossen wurde oder nicht.

Der Strukturbeweis für die Imidazol-N-oxide wurde durch Überführung in die Imidazole mit Triphenylphosphin^{13,14)} in Eisessig geführt. Die Umsetzungen der α -Aminonitrone **1** und **14** mit Chloranil in Xylol und mit aktivem Manganoxid in Benzol ergaben die gleichen Reaktionsprodukte wie bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation.

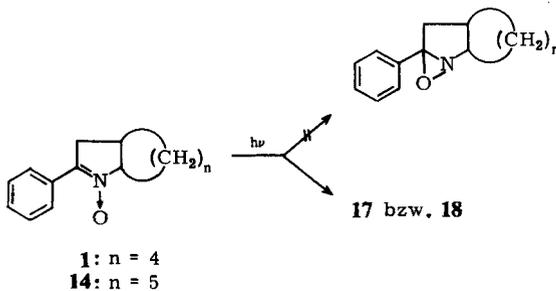
Aus Tab.1 geht hervor, daß die Imidazole in fast jedem Fall als bevorzugte Reaktionsprodukte der Nitrone auftreten.

Während die Additionen an die Nitrone in der erwarteten Weise verliefen und einen weiteren Strukturbeweis lieferten, wurde bei allen anderen Reaktionen ein Verhalten festgestellt, das nicht mit dem normaler Nitrone übereinstimmt, und auf die gleichzeitig vorhandene „cyclische Aminalstruktur“ zurückgeführt werden muß. Offensichtlich ist die Tendenz des Imidazolin-Systems zur Aromatisierung so groß, daß die Amin- und

Tab. 1: Ausbeuten an Imidazol und Imidazol-N-Oxid bei verschiedenen Methoden der Oxidation von **1** und **14**

	Imidazol	Ausbeute %	Imidazol-N-Oxid	Ausbeute %
$K_3[Fe(CN)_6]$	17	28	15	42
	18	72	16	18
Chloranil	17	50	15	30
	18	57	16	29
MnO_2	17	34	15	23

Nitron-Funktionen nicht mehr isoliert betrachtet werden dürfen, und daher keine „getrennten“ Umsetzungen mehr eingehen, sondern unter gegenseitiger Beeinflussung reagieren.



Dies zeigt sich auch bei der Bestrahlung der α -Aminonitrone **1** und **14**, die nicht zu den erwarteten Oxaziridinen führt, sondern ebenfalls die Imidazole **17** und **18** ergibt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s.²⁾, spektroskopische Daten vgl.¹⁵⁾

1-Hydroxy-2,2-diphenyl-perhydro-imidazo[1,2-a]pyridin (**2**)

Zu einer Lösung von 30 mmol Phenylmagnesiumbromid (aus 4,71 g Brombenzol und 0,729 g Mg-Spänen) in 30 ml absol. Ether wird eine Suspension von 3,24 g (15 mmol) 2-Phenyl-6,7,8,8a-tetrahydro-3H,5H-imidazo[1,2-a]pyridin-1-oxid (**1**) in 50 ml absol. Ether gegeben. An der Eintropfstelle bildet sich ein weißer Niederschlag, der teilweise wieder in Lösung geht. Es wird noch 1 h unter

Rühren auf dem Wasserbad erwärmt, dann unter Eiskühlung mit 100 ml 2N-HCl versetzt. Die Etherschicht wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand kristallisiert nach längerem Stehen und wird aus Ether umkristallisiert. Ausb.: 3,1 g (72 % d. Th.) **2** vom Schmp. 113–114° (Ether). Rf: 0,76 (FM IV). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (294,4) Ber.: C 77,5 H 7,53 N 9,5 O 5,4; Gef.: C 77,5 H 7,52 N 9,5 O 5,4. Perchlorat: Schmp. 156–157° (absol. Ethanol/Ether). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HClO}_4$ (394,9) Ber.: C 57,8 H 5,87 N 7,1; Gef.: C 57,5 H 5,94 N 7,1.

1-Hydroxy-2-phenyl-2-methyl-perhydro-imidazo[1,2-a]pyridin (3)

Zu einer Lösung von 10 mmol Methylmagnesiumiodid (aus 1,42 g Methyljodid und 0,243 g Mg-Spänen) in 20 ml absol. Ether wird eine Suspension von 1,08 g (5 mmol) **1** in 30 ml absol. Ether gegeben. Aufarbeitung erfolgt wie bei **2**. Umkristallisation aus Ether. Ausb.: 751 mg (65 % d. Th.) **3** vom Schmp. 98° (Ether). Rf: 0,35 (FM I). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (232,3) Ber.: C 72,4 H 8,68 N 12,1 O 6,9; Gef.: C 72,2 H 8,65 N 12,1 O 6,7. Perchlorat: Schmp. 120–121° (absol. Ethanol). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HClO}_4$ (332,8) Ber.: C 50,5 H 6,36 N 8,4; Gef.: C 50,5 H 6,39 N 8,4.

1-(N-Phenyl-carbamoyloxy)-2,2-diphenyl-perhydro-imidazo[1,2-a]pyridin (4)

Zu 1,47 g (5 mmol) **2** in 20 ml absol. Benzol werden unter Rühren und Eiskühlung 0,6 g (5 mmol) Phenylisocyanat zugetropft. Nach 10 min fällt eine weiße Substanz aus, die nach weiteren 20 min abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert wird. Ausb.: 1,6 g (77 % d. Th.) vom Schmp. 106–108° (Aceton). Rf: 0,36 (FM I). IR (KBr): 1724 cm^{-1} (-O-CO-NH-). $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (413,5) Ber.: C 75,5 H 6,58 N 10,2; Gef.: C 75,4 H 6,49 N 10,2.

2,2-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-imidazo[1,2-a]pyridin-1-oxid (7)

1,47 g (5 mmol) **2** werden mit 6 Oxid.-Äquiv. Quecksilber(II)-EDTA dehydriert¹⁵). Abgesch. Hg-Menge: für 4 Oxid.-Äquiv. ber.: 200,6 ml 0,1N- NH_4SCN gef.: 87,6 ml 0,1N- NH_4SCN (43,7 % d. Th.). Nach dem Entfernen des Ethanol's i. Vak. wird mit Petrolether (50–70°) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen i. Vak. erhält man ein nahezu dc-reines Kristallisat, das aus Aceton umkristallisiert wird. Ausb.: 934 mg (64 % d. Th.) **7** vom Schmp. 155–156° (Aceton). Rf: 0,79 (FM IV). IR (KBr): 1565, 1476 (C=C), 1538 (C=N), 1225 cm^{-1} (N→O). $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (292,4) Ber.: C 78,1 H 6,90 N 9,6; Gef.: C 78,1 H 7,03 N 9,7.

1,1-Diphenyl-2-piperidino-ethyl-isocyanat (10)

6,16 g (20 mmol) α,α -Diphenyl- β -piperidino-propionsäureamid (**9**), durch Verseifung von α,α -Diphenyl- β -piperidino-propionitril (**8**)¹⁶ mit konz. Schwefelsäure⁸) gewonnen, werden unter Eiskühlung zu einer Hypobromitlösung aus 3,84 g (24 mmol) Brom und 4,8 g (120 mmol) NaOH gegeben. Die Bromfarbe der Suspension verschwindet nach 90 min. Es wird noch 30 min gerührt, dann von der wäßrigen Phase abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 4,57 g (75 % d. Th.) lange Nadeln vom Schmp. (Mettler FP1) 156° (Ethanol). Rf: 0,67 (FM IV). $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (306,4) Ber.: C 78,4 H 7,24 N 9,1; Gef.: C 78,5 H 7,43 N 9,1.

1-(2,2-Diphenyl-2-amino-ethyl)-piperidin-dihydrochlorid (12 · 2 HCl)

2,02 g (6,6 mmol) **10** werden in 20 ml 20proz. Salzsäure¹⁰) 6 h bei 100–110° rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Hydrochlorid aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausb.: 2,0 g (86 % d. Th.). Schmp.: 259–260° (Ethanol/Ether). $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (353,3) Ber.: C 64,6 H 7,42 N 7,9; Gef.: C 64,7 H 7,15 N 7,9.

N-(1,1-Diphenyl-2-piperidino-ethyl)-carbamidsäure-(2-hydroxyethyl)ester (**11**)

1,02 g (3,3 mmol) **10** werden mit überschüssiger Kalilauge in 30 ml Ethylenglykol 1 h bei 120° erhitzt. Anschließend wird 4 h mit Petrolether (50–70°) perforiert. Nach dem Entfernen des Petrolethers i. Vak. wird aus Ether umkristallisiert. Ausb.: 900 mg (74 % d. Th.). Schmp. (Mettler FP1): 87° (Ether). Rf: 0,22 (FM I). IR (KBr): 3450 (OH), 3315 (NH-Val.), 1710 cm^{-1} (-O-CO-NH-). $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (368,5) Ber.: C 71,7 H 7,66 N 7,6; Gef.: C 71,8 H 7,59 N 7,4. Hydrochlorid: Schmp. 206–207° Zers., (Ethanol). $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (404,9) Ber.: C 63,3 H 7,22 N 6,9; Gef.: C 63,3 H 7,34 N 6,9.

2,2-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-imidazo[1,2-a]pyridin (**13**)

1,68 g (6 mmol) **12** werden mit 18 mmol Quecksilber(II)-EDTA 90 min dehydriert¹⁵. Abgesch. Hg-Menge: Für 4 Oxid.-Äquiv. ber.: 240,7 ml 0,1N-NH₄SCN gef.: 220,3 ml 0,1N-NH₄SCN. Quecksilber und „freie EDTA“ werden abfiltriert und das Ethanol i. Vak. entfernt. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxid-Säule mit Fließmittel I gereinigt. Ausb.: 1,22 g (74 % d. Th.). Schmp.: 115–116° (Ether). Rf: 0,59 (FM IV). IR (KBr): 1618 (C=N), 1573, 1481 cm^{-1} (C=C). $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (276,4) Ber.: C 82,6 H 7,29 N 10,1; Gef.: C 82,7 H 7,33 N 10,1.

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin (**17**)

2,16 g (10 mmol) **1** werden in 20 ml Wasser weitgehend gelöst. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren werden innerhalb 1 h die Lösungen von 13,0 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 20 ml Wasser und 6,0 g KOH in 15 ml Wasser getrennt zugegeben. Danach wird noch 1 h gerührt. Der alkalische Ansatz wird mit Petrolether (50–70°) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. Ausb.: 544 mg (28 % d. Th.). Nadeln vom Schmp. 99–100° (Ether). Rf: 0,72 (FM IV). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (198,3) Ber.: C 78,8 H 7,12 N 14,1; Gef.: C 78,8 H 7,06 N 14,0. IR-Spektrum (KBr) stimmt mit dem durch Dehydratisierung von **1** mit ethanolischer KOH erhaltenen Imidazol überein¹⁵.

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-1-oxid (**15**)

Die wäßrige Phase des Oxidationsansatzes von **1** wird nach Entfernung von **17** mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb.: 906 mg (42 % d. Th.). Schmp.: 187–188° (Zers.), (Aceton). Rf: 0,39 (FM IV). IR (KBr): 1590, 1573, 1513, 1485, 1230 cm^{-1} . $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (214,3) Ber.: C 72,9 H 6,59 N 13,1; Gef.: C 72,8 H 6,85 N 13,1 (Zur Analyse bei 60° i. Vak. getr.) MG (osmometrisch): 211. Hydrochlorid: Schmp. 206–207°, ab 193° Tröpfchenbildung, (Zers.) (absol. Ethanol/Ether). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (250,7) Ber.: C 62,3 H 6,03 N 11,2; Gef.: C 62,3 H 5,84 N 11,1.

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin

321 mg (1,5 mmol) **15** und 393 mg (1,5 mmol) Triphenylphosphin werden in 20 ml Eisessig 1 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen erfolgt Extraktion mit Ether, der verworfen wird. Die wäßrige Phase wird mit Natronlauge alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend i. Vak. eingengt. Die Reinigung des Kristallisats erfolgt durch Elution mit Ether an einer neutralen Aluminiumoxid-Säule. Ausb.: 250 mg (84 % d. Th.). Nadeln vom Schmp. 99° (Ether). Rf: 0,72 (FM IV). Die analytischen Daten stimmen mit dem Imidazol **17** aus dem Oxidationsansatz von **1** überein.

2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin (18)

Eine Suspension von 1,15 g (5 mmol) 2-Phenyl-5,6,7,8,9,9a-hexahydro-3H-imidazo[1,2-a]azepin-1-oxid (**14**) wird wie bei **17** mit Kalium-hexacyanoferrat(III) und Kalilauge umgesetzt und aufgearbeitet. Nach dem Einengen der Petroletherphase i. Vak. tritt spontane Kristallisation ein. Umkristallisation aus Aceton. Ausb.: 760 mg (72 % d. Th.) Nadeln vom Schmp. 116–117° (Aceton). Rf: 0,74 (FM IV). IR (KBr): 1594, 1540, 1507, 1478 cm^{-1} . $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (212,3) Ber.: C 79,2 H 7,60 N 13,2; Gef.: C 79,1 H 7,4 N 13,2.

2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-1-oxid (16)

Der Chloroformauszug des Hexacyanoferrat(III)-Ansatzes enthält das Imidazol-N-Oxid **16**. Ausb.: 206 mg (18 % d. Th.). Schmp.: 178–180°, ab 168° Tröpfchenbildung. (Zers.) (Chloroform/Ether). Rf: 0,49 (FM IV). IR (KBr): 1597, 1578, 1510, 1488, 1232 cm^{-1} . $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (228,3) Ber.: C 73,7 H 7,06 N 12,3; Gef.: C 73,7 H 7,19 N 12,3.

Dehydrierung von 1 mit Chloranil

1,08 g (5 mmol) **1** und 1,23 g (5 mmol) Chloranil werden in 20 ml Xylol 2 h rückfließend erhitzt. Während der Reaktion bildet sich ein violett-schwarzer Niederschlag. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase abgetrennt und verworfen. Das ausgefallene Substanzgemisch wird in 4proz. Kalilauge gelöst, mit Ether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene gefärbte Kristallinat wird über eine Aluminiumoxid-Säule durch Elution mit Ether gereinigt. Ausb.: 492 mg (50 % d. Th.) **17** vom Schmp. 99–100° (Ether). Rf: 0,72 (FM IV). Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Ether zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Aceton. Ausb.: 321 mg (30 % d. Th.) **15** vom Schmp. 187–188° (Zers.) (Aceton). Rf: 0,39 (FM IV). IR (KBr): 1595, 1575, 1512, 1487, 1228 cm^{-1} .

Dehydrierung von 14 mit Chloranil

1,15 g (5 mmol) **14** und 1,23 g (5 mmol) Chloranil werden in 20 ml Xylol 2 h rückfließend erhitzt und wie vorstehend aufgearbeitet. Der Etherauszug kristallisiert nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. und wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb.: 607 mg (57 % d. Th.) **18** vom Schmp. 116–117° (Aceton). Rf: 0,74 (FM IV). Die eingengte Dichlormethan-Phase wird aus Chloroform/Ether umkristallisiert. Ausb.: 357 mg (29 % d. Th.) **16** vom Schmp. (nach Trocknung bei 100° i. Vak.) 183–185° (Zers.) (Chloroform/Ether). Rf: 0,49 (FM IV). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (246,3) Ber.: C 68,3 H 7,37 N 11,4; Gef.: C 68,4 H 7,38 N 11,4 MG (osmometrisch): 250. IR-Spektrum (KBr) der bei 100° i. Vak. über P_2O_5 getrockneten Substanz ist identisch mit dem des aus der Hexacyanoferrat-Oxidation gewonnenen Imidazol-N-Oxids.

Photolyse von 1

1,08 g (5 mmol) **1** werden in 100 ml Benzol 6 h mit einer Quecksilbertauchlampe (1,4 Amp. 70 V. Labortauchlampe Original Hanau, Typ S 81) photolysiert. Dabei wird in einer Stickstoffatmosphäre und unter Wasserkühlung gearbeitet. Der Ansatz färbt sich leicht gelb unter Bildung von wenig amorphem Niederschlag. Nach dem Filtrieren wird das Benzol i. Vak. entfernt und der Rückstand zur Reinigung über eine Aluminiumoxid-Säule gegeben. Elution erfolgt mit Ether. Ausb.: 625 mg (63 % d. Th.) **17**. Nadeln vom Schmp. 99–100° (Ether); Rf: 0,72 (FM IV).

Photolyse von 14

1,15 g (5 mmol) **14** werden analog **1** photolysiert und aufgearbeitet. Das eingegangene Eluat wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb.: 760 mg (72 % d. Th.) **18**. Schmp.: 116° (Aceton). Rf: 0,74 (FM IV).

Literatur

- 1 H. Möhrle und R. Engelsing, Chem. Ber. 106, 1172 (1973).
- 2 H. Möhrle und B. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 1032 (1982).
- 3 G. A. Snow, J. Chem. Soc. 1954, 2588.
- 4 M. A. T. Rogers, J. Chem. Soc. 1955, 769.
- 5 A. W. Nineham, Chem. Rev. 55, 355 und 422 (1955).
- 6 G. Zinner und E. Düerkop, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 776 (1968); G. Zinner und U. Dybowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 877 (1971).
- 7 N. A. Coats und A. R. Katritzky, J. Org. Chem. 24, 1836 (1959).
- 8 J. Klosa, Arch. Pharm. (Weinheim) 285, 332 (1952).
- 9 Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, X/1, S. 854, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.
- 10 N. Sperber und R. Friciano, J. Am. Chem. Soc. 71, 3352 (1949).
- 11 N. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo und H. L. Slates, Tetrahedron 24, 2443 (1968).
- 12 J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 288, 469 (1955).
- 13 L. Horner und H. Hoffmann, Angew. Chem. 68, 480 (1956).
- 14 E. Howard und N. F. Olszewski, J. Am. Chem. Soc. 81, 1483 (1959).
- 15 Dissertation *Barbara Schmidt*, FU Berlin 1975.
- 16 H. E. Zaugg, B. W. Horrom und M. R. Vernsten, J. Am. Chem. Soc. 75, 288 (1953).

[Ph 543]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 055–062 (1983)

Reaktionen an Heterocyclen mit 2-Acyl-2-propenon-Teilstruktur, 2. Mitt.^{1,2)}**Pyrido[2,3-d]pyrimidine aus
4-Oxo-4H-chromen-3-carboxaldehyden und 4-Aminouracilen**

Dieter Heber

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel 1
Eingegangen am 28. Dezember 1981

4-Oxo-4H-chromen-3-carboxaldehyde **1** reagieren mit den 4-Aminouracilen **2**, **6** und **10** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel zu strukturell unterschiedlichen Pyrido[2,3-d]pyrimidinen. Während die Umsetzung in dipolar aprotischen Solventien zu den 6H-[1]Benzopyrano[3,4-g]pyrido[2,3-d]pyrimidinen **4** und **8** führt, entstehen in siedendem Eisessig die 6-(2-Hydroxybenzoyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine **5**, **9** und **14**.