

# Verbesserte Synthese von methyl- und phenylsubstituierten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diaminen

Reinhard Troschütz\* und Thomas Dennstedt

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstraße 19, D-91052 Erlangen (FRG)

Eingegangen am 19. Mai 1993

## Improved Synthesis of Methyl- and Phenyl-substituted Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamines

Die Titelverbindungen **4b-g**, **10a,b** und **13** lassen sich durch "Cyclokondensation" der 1,3-Biselektrophile **1a-e**, **5b,f,g**, **7b,d**, **8a,b** und **12** mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) in verbesserten Ausb. darstellen.

The title compounds **4b-g**, **10a,b** and **13** can be prepared in improved yields by "cyclocondensation" of the 1,3-biselectrophiles **1a-e**, **5b,f,g**, **7b,d**, **8a,b**, and **12** with 2,4,6-triaminopyrimidine (**2**).

Im Zuge der Synthese rigidisierter Folatantagonisten haben wir uns mit der Darstellung substituierter Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamine aus 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) und 1,3-Biselektrophilen beschäftigt<sup>1,2)</sup>. Die gute Tumorwirksamkeit des Piritrexims<sup>3)</sup>, eines 6-Benzylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamins, das gegenwärtig in der klinischen Phase II in den USA als lipophiles Methotrexat-Analogon zur Anwendung kommt, veranlaßte uns, uns verstärkt mit dieser Substanzklasse zu befassen.

Überwiegend sind Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamine bisher aus 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) und 1,3-Biselektrophilen wie Hydroxymethylenketonen ( $\alpha$ -Formylketonen) und 1,3-Diketonen<sup>4)</sup>, Malondialdehydderivaten<sup>5)</sup> oder  $\beta$ -Ketoestern<sup>6)</sup> hergestellt worden.

Da einige Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamine auf diesem Weg nur in geringen Ausb. darstellbar waren, interessierte uns, mit welchen alternativen 1,3-Biselektrophilen ebenfalls ein Pyridin-Ringschluß stattfindet und welche Ausb. erzielt werden können. Im Folgenden berichten wir über einige modellhaft durchgeführte Ringschlußreaktionen mit **2** und bisher nicht bzw. wenig eingesetzten 1,3-Biselektrophilen.

*Robins und Hitchings*<sup>4)</sup> stellten aus Hydroxymethylenacetone (Formylaceton) (**1a**) und **2** in 85proz.  $H_3PO_4$  7-Methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamin (**4a**) in nur 1% Ausb. dar. Wir setzten das entspr. primäre Enamin von **1a**, 4-Amino-3-buten-2-on (**1b**)<sup>7)</sup>, mit **2** in siedendem Eisessig um und isolierten in 65proz. Ausbeute **4a**. Im <sup>1</sup>H-NMR von **4a** beobachtet man bei  $\delta = 8.28$  und  $\delta = 6.89$  ppm je ein Dublett mit  $J = 8$  Hz, das für 3,4-unsubstituierte Pyridine<sup>8)</sup> bzw. 5,6-unsubstituierte Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine charakteristisch ist und beweist, daß sich die Methylgruppe in Position 7 befindet. Folgender Reaktionsablauf erscheint plausibel:

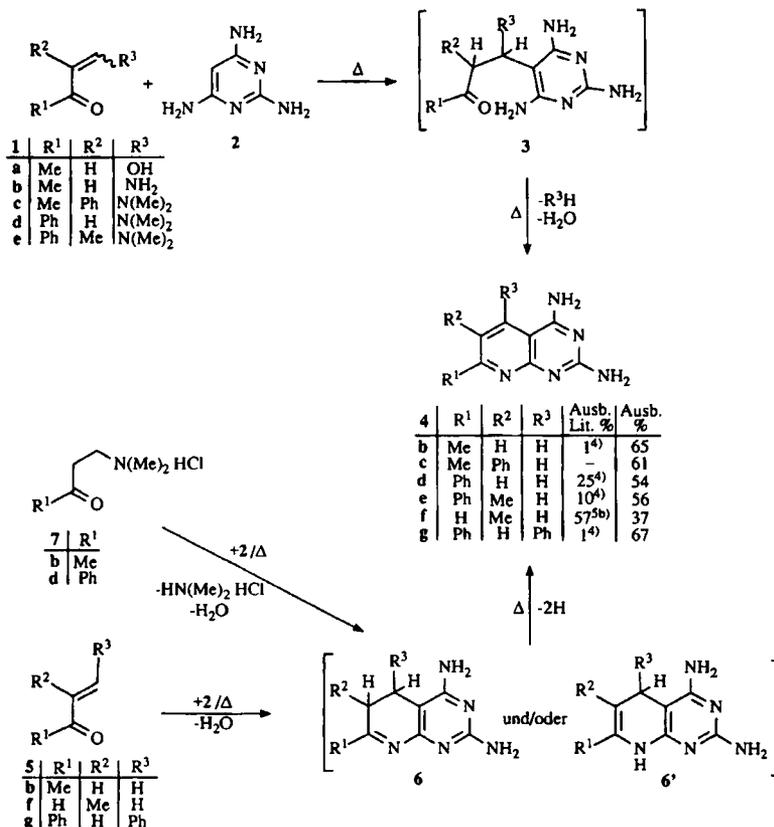
2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) addiert sich regioselektiv mit seinem nucleophilen C-5 an das  $\beta$ -Aminovinylketon **1b** zum *Michael*-Addukt **3b**, das nun Ammoniak und Wasser zu **4b** abspaltet.

Analog haben wir die gut zugänglichen  $\beta$ -Aminovinylketone **1c-e**<sup>9,10,11)</sup> mit **2** in siedendem Eisessig umgesetzt und im mittleren Ausb. die beiden bekannten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4d,e** und das neue **4c** erhalten.

Auch hier zeigte sich, daß mit  $\beta$ -Aminovinylketonen anstelle von Hydroxymethylenketonen höhere Ausb. an **4** zu erreichen sind; so erhielten *Robins und Hitchings* aus Hydroxymethylenpropiophenon und **2** das Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamin **4e** in 10% Ausb.<sup>4)</sup>, wir erreichten 56%. Die vorgestellten Reaktionen von  $\beta$ -Aminovinylketonen **1** mit dem heteroaromatischen Amin **2** können als Erweiterung der von *Junek und Wrtiliek*<sup>12)</sup> durchgeführten Cyclokondensationen von **1** mit 6-Aminouracil, einem heterocyclischen Enamin, angesehen werden.

Als weitere Klasse von 1,3-Biselektrophilen setzten wir  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone bzw. Aldehyde wie Methylvinylketon (**5b**), Benzylidenacetophenon (**5g**) und  $\alpha$ -Methylacrolein (**5f**) ein. Aus **2** und **5b** erhielten wir nur ein Gemisch von mehreren im UV (254 nm) fluoreszierenden Substanzen, die sich sc nicht trennen ließen. Benzylidenacetophenon (**5g**) und **2** reagierten in siedendem Ethanol nicht. Aufgrund der <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebung von C-5 in **2** von 75.5 ppm wurde von uns vorausgesagt, daß mit **5g** eine Reaktion eintreten sollte, da **5g** auch mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil reagiert hatte, das einen sehr ähnlichen <sup>13</sup>C-NMR-Wert für C-5 von 75.0 ppm aufweist<sup>13)</sup>. Auch in siedendem *n*-Propanol und *n*-Butanol konnte keine nennenswerte Umsetzung beobachtet werden. Erst beim Erhitzen von **5g** mit **2** in siedendem *N*-Methylpyrrolidon trat Cyclokondensation zum 5,7-Diphenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamin (**4g**) ein. Die Ausbeute betrug 67% und lag damit wesentlich höher als die Literaturausb. von 1%<sup>4)</sup>.

Erfolgreich verlief auch die Umsetzung von **2** mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd  $\alpha$ -Methylacrolein (**5f**) zu **4f** in 37% Ausb. Die Verwendung von 3-Amino-2-methylacrolein als C<sub>3</sub>-Biselektrophil ergibt jedoch die bessere Ausb. an **4f** mit 57%<sup>5c)</sup>. Bei den Reaktionen von **5f** und **5g** mit **2** bildeten sich intermediär 5,6- bzw. 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vom Typ **6**, die durch Luftsauerstoff zu **4f** bzw. **4g** dehydriert wurden. Von *Taylor et al.*<sup>14)</sup> wurde auf anderem Weg das 5,6-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin **6f** hergestellt, das sich zu **4f** oxidieren ließ.



Schema 1

Die analoge Reaktion von Crotonaldehyd mit **2** brachte kein Ergebnis.

Anstelle von instabilen, zur Dimerisierung neigenden  $\alpha$ -Methylenketonen wie Methylvinylketon (**5b**) bzw. Phenylvinylketon, haben wir deren Vorstufen, die Keton-Mannich-Basen Hydrochloride **7b**·HCl und **7d**·HCl<sup>15)</sup> mit **2** in siedendem Eisessig reagieren lassen und **4b** und **4d** erhalten. **7b**·HCl wurde aus getrocknetem Aceton (10 molarer Überschuß) und *N,N*-Dimethylmethylenimmoniumchlorid bei Raumtemp. hergestellt, da die Darstellung aus Aceton, Formaldehyd und Dimethylamin-HCl Schwierigkeiten bereitet und nicht immer gelingt.

Während beim Einsatz von Enonen bzw. Keton-Mannich-Basen Hydrochloriden intermediär 5,8- bzw. 5,6-Dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine entstehen, die von Luftsauerstoff erst dehydriert werden müssen, sollten bei Verwendung von Acetylen-carbonylverbindungen wie z.B. 3-Phenylpropionaldehyd (**8a**) und 2-Butinal (**8b**) direkt 5-substituierte Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **10** entstehen. Umsetzungen von **8a** mit Nitro- bzw. Cyanketenaminalen hatten jeweils zu 4-phenyl-substituierten Pyridinen geführt<sup>16)17)</sup>.

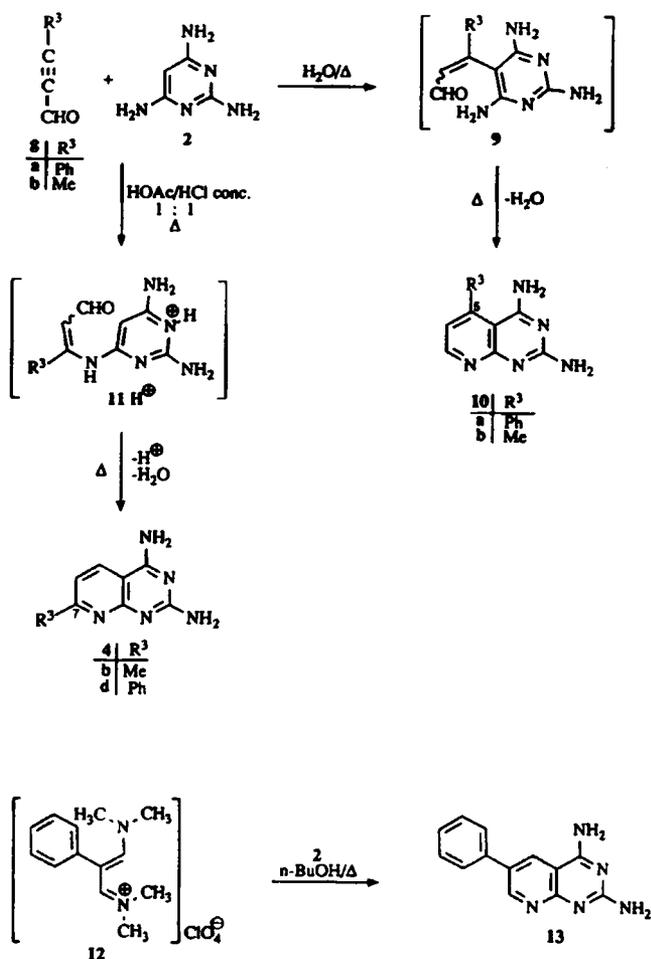
Wir haben daher 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) mit **8a** in siedendem Eisessig reagieren lassen und überraschenderweise das 7-Phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamin (**4d**) erhalten, was eindeutig durch die <sup>1</sup>H-NMR-Kopplungskonstante  $J_{5H/6H} = 8$  Hz belegt wird. Die unerwartete Bildung von **4d** läßt sich plausibel nur erklären, wenn man annimmt,

daß in Eisessig 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) an einem Ringstickstoff protoniert wird, so seine C-5 Nucleophilie vermindert wird und dann über die C-4- bzw. C-6-NH<sub>2</sub>-Gruppe ein Michael-Addukt **11H**<sup>+</sup> bildet, das zu **4d** ringschließt. Diese Hypothese wird bestärkt durch die Tatsache, daß die Umsetzung von **2** mit **8a** auch in einem stark sauren Medium z.B. in Eisessig/HCl conc. = 1:1 stattfindet.

Nimmt man hingegen die Reaktion in einem neutralen Medium z.B. siedendem Wasser vor, so bildet sich wie erwartet 5-Phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamin (**10a**) in 51% Ausb. über das nicht faßbare Michael-Addukt **9a**. Das aus dem käuflichen 2-Butinaldiethylacetal hergestellte 2-Butinal (**8b**) verhält sich **2** gegenüber ähnlich. In siedendem Wasser mit wenig Ethanol erhielten wir **10b** in 55% Ausb. Bei der Umsetzung von **8b** mit **2** in Eisessig/HCl conc. = 1:1 unter Rückflußbedingungen entstand jedoch ein 9:1-Gemisch von **4b** und **10b**.

Strukturbeweisend für **10a** und **10b** ist die <sup>1</sup>H-NMR-Kopplungskonstante<sup>8)</sup>  $J_{6H/7H} = 4.5$  Hz, die zeigt, daß sich R<sup>3</sup> in Position 5 befindet. In der Lit. findet man keine Angaben zur Ausb. an **10a** bzw. **10b**, die aus **2** und Benzoylessigester bzw. Acetessigester und nachfolgende Chlorierung, Thionierung und Hydrierung hergestellt wurden<sup>6)</sup>.

In einem orientierenden Versuch haben wir auch das Trimethinium-Salz **12** mit **2** in siedendem *n*-BuOH umgesetzt und in 49% Ausb. 6-Phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamin (**13**) erhalten. Auch hier ergibt sich ein Vorteil gegen-



Schema 2

über der Literaturmethode<sup>5a)</sup> (Ausb. 30%), bei der das 1,3-Biselektrophil, ein 3-Chlor-2-phenyl-2-propeniminium-Salz aufwendiger herzustellen ist als das einstufig aus Phenylsigsäure zugängliche **12**<sup>18)</sup>. Unseres Wissens hat Heber<sup>19)</sup> erstmals **2** mit einem Vinamidinium-Salz, dem 1,3-Dimethylamino-2-(2-nitrobenzoyl)trimethiniumperchlorat zum 6-(2-Nitrobenzoyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin umgesetzt.

## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Büchi 530 (nicht corr.). - IR: Perkin-Elmer 1740 (FT-IR). - UV: Perkin-Elmer Lambda 5. - <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR: Jeol FX 90Q, Jeol GX 400; Bruker BZH 360/52; Bruker AC 250; Bruker AMX 400. - MS: Finnigan 4500; Finnigan TSQ 70. - Elementaranalyse: Heraeus CHN-Rapid, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

### 7-Methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (**4b**)

**Variante A:** 0.85 g (10 mmol) 4-Amino-3-buten-2-on (**1b**) und 1.25 g (10 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) werden in 15 ml Ethanol/Eisessig

(2 + 1) 16 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Ethanol und Wasser und kristallisiert aus Ethanol/Wasser (1 + 1).

**Variante B:** 0.4 g (2.66 mmol) 4-Dimethylaminobutan-2-on-HCl (**7b-HCl**) und 0.25 g (2 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) werden in 5 ml Eisessig 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und Ethanol und kristallisiert aus Ethanol. - Ausb. 1.14 g (65% Var. A), 0.067 g (19% Var. B) hellbeiges amorphes Pulver. - Schmp. 310-313°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); 315°C (EtOH/H<sub>2</sub>O)<sup>4)</sup>. - IR (KBr): 3421, 3355, 3143 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1651 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 353 (3.70), 250 (4.21), 223 (4.30); Säureshift 318 (3.82), 265 (3.77), 220 nm (4.30). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.28 (d; 1H, 5-H, J = 8.2 Hz), 7.77 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.89 (d; 1H, 6-H, J = 8.2 Hz), 6.24 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 2.45 (s; 3H, CH<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 163.7, 163.2, 163.1, 161.0 (C-2, C-4, C-7, C-8a), 132.8 (C-5), 115.7 (C-6), 102.3 (C-4a), 24.8 (CH<sub>3</sub>). - MS (70 eV): m/z (rel. Int.%) = 176 (9), 175 (100; M<sup>+</sup>).

### 7-Methyl-6-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (**4c**)

1.7 g (9 mmol) 4-Dimethylamino-3-phenyl-3-buten-2-on (**1c**) und 1.1 g (8.8 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) werden in 7 ml Eisessig/Wasser (1 + 1) 5 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Ethanol und Aceton und kristallisiert aus Ethanol/Wasser. - Ausb. 1.35 g (61%) hellbeiges amorphes Pulver. - Schmp. 292-294°C (EtOH/H<sub>2</sub>O). - C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub> (251.3) Ber. C 66.9 H 5.22 N 27.9 Gef. C 66.7 H 5.47 N 27.7. - IR (KBr): 3436, 3323, 3224 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1626 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 347 (3.82), 252 (4.34), 222 (4.35); Säureshift 325 (3.94), 234 nm (4.41). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.23 (s; 1H, 5-H), 7.55-7.35 (m; 7H arom., 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.24 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 2.42 (s; 3H, CH<sub>3</sub>). - MS (70 eV): m/z (rel. Int.%) = 252 (18), 251 (100; M<sup>+</sup>).

### 7-Phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (**4d**)

**Variante A:** 0.875 g (5 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propen-1-on (**1d**) und 0.625 g (5 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) werden in 10 ml Eisessig 10 h unter Rückfluß erhitzt. Man gibt 10 ml Wasser zu und läßt abkühlen. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus Ethanol kristallisiert.

**Variante B:** 0.38 g (2 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-HCl (**7d-HCl**) und 0.25 g (2 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) werden in 10 ml n-Butanol/Eisessig (8 + 2) 15 h zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog **4b**.

**Variante C:** 0.535 g (4 mmol) Phenylpropionaldehyd (**8a**) und 0.5 g (4 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) werden in 5 ml Eisessig/HCl conc. (1 + 1) 3 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung analog **4b**.

Ausb. 0.64 g (54% Var. A), 0.37 g (37% Var. B) 0.49 g (51% Var. C) gelbliches Pulver. - Schmp. 290-291°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); 289°C (EtOH/H<sub>2</sub>O)<sup>4)</sup>. - IR (KBr): 3338, 3210, 3160 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1673 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 354 (4.16), 261 (4.53), 238 (4.41); Säureshift 337 nm (4.43). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.48 (d; 1H, 5-H, J = 8.3 Hz), 8.24-8.13 (m; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.64 (d; 1H, 6-H, J = 8.3 Hz), 7.60-7.42 (m; 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.15 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.35 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar). - MS (70 eV): m/z (rel. Int.%) = 238 (15), 237 (100; M<sup>+</sup>).

### 6-Methyl-7-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (**4e**)

Herstellung analog **4c** aus 1.7 g (9 mmol) 3-Dimethylamino-2-methyl-1-phenyl-2-propen-1-on (**1e**) und 1.1 g (8.8 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**). - Ausb. 1.23 g (56%) hellbeiges amorphes Pulver. - Schmp. 289-291°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); 287-290°C (EtOH/H<sub>2</sub>O)<sup>4)</sup>. - IR (KBr): 3430, 3321,

3175 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1651 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 343 (3.70), 251 (4.10), 221 (4.27); Säureshift 334 (3.76), 222 nm (4.32). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.30 (d; 1H, 5-H, J = 0.5 Hz), 7.60-7.40 (m; 7H; 5H arom.; 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.23 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 2.30 (d; 3H, CH<sub>3</sub>, J = 0.5 Hz). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 251 (56; M<sup>+</sup>), 250 (100).

#### 6-Methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (4f)

0.3 g (4.3 mmol) 2-Methylacrolein (5f) und 0.5 g (4 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (2) werden in 6 ml Eisessig 5 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und Ethanol und kristallisiert aus Ethanol/Wasser. Ausb. 0.26 g (37%) hellbeiges amorphes Pulver. - Schmp. >340°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); >300°C (DMF)<sup>5b</sup>. - IR (KBr): 3436, 3323, 3241, 3132 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1657 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 351 (3.69), 249 (4.19), 223 (4.26); Säureshift 321 (3.82), 268 (3.74), 220 nm (4.35). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.49 (d; 1H, 7-H, J = 2.5 Hz), 8.17 (d; 1H, 5-H, J = 2.5 Hz), 7.38 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.16 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 2.30 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 5,7-Diphenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (4g)

0.5 g (2.4 mmol) 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (Chalkon) (5g) und 0.3 g (2.4 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (2) werden in 7 ml N-Methylpyrrolidon 7 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf ca. 50°C abkühlen und gibt wenig Wasser zu. Der Ansatz wird bei Raumtemp. über Nacht gelagert. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und aus Ethanol/Wasser kristallisiert. - Ausb. 0.51 g (67%) hellgelbe Kristalle. - Schmp. 289-290°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); 288-290°C (EtOH/H<sub>2</sub>O)<sup>9</sup>. - IR (KBr): 3468, 3321, 3160 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1635 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 357 (3.70), 263 (4.16); Säureshift 339 (3.78), 285 (3.73), 251 (4.10), 220 nm (4.35). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.24-8.15 (m; 2H, 2''-H, 6''-H), 7.63-7.46 (m; 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.36 (s; 1H, 6-H), 6.42 (br.; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 313 (72, M<sup>+</sup>), 312 (100).

#### 5-Phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (10a)

0.53 g (4 mmol) 3-Phenylpropinal (8a) und 0.5 g (4 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (2) werden in 8 ml Wasser/Ethanol (5 + 1) 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Ethanol und Wasser und kristallisiert aus Ethanol/Wasser. - Ausb. 0.49 g (51%) gelbes amorphes Pulver. - Schmp. >340°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); 360°C<sup>6</sup>. - IR (KBr): 3486, 3323, 3132 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1667 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 349 (3.39), 251 (4.26); Säureshift 315 (3.35), 274 (4.10), 220 nm (4.35). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.62 (d; 1H, 7-H, J = 4.5 Hz), 7.6-7.4 (m; 7H; 5H arom., 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.78 (d; 1H, 6-H, J = 4.5 Hz), 6.40 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 238 (22), 237 (100, M<sup>+</sup>).

#### 5-Methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (10b)

0.22 g (3.2 mmol) 2-Butinal (8b) und 0.4 g (3.2 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (2) werden in 5 ml Wasser/Ethanol (3 + 1) 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und wenig Aceton und kristallisiert aus Ethanol/Wasser. - Ausb. 0.31 g (55%) bräunliches amorphes Pulver. - Schmp. >340°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); 360°C<sup>6</sup>. - IR (KBr): 3444, 3340, 3133 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1662 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 341 (3.45), 268 (4.31); Säureshift 311 (3.40), 272 (4.10), 220 nm (4.38). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.41 (d;

1H, 7-H, J = 4.5 Hz), 6.95 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.80 (dd; 1H, 6-H, J = 4.5 Hz, 0.5 Hz), 6.32 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 2.69 (d; 3H, CH<sub>3</sub>, J = 0.5 Hz). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 175 (100, M<sup>+</sup>).

#### 6-Phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (13)

0.3 g (1 mmol) N,N-Dimethyl-N-(3-dimethylamino-2-phenyl-2-propenyliden)iminiumperchlorat (12) und 0.12 g (1 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (2) werden in 6 ml n-Butanol 35 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Aceton und Wasser und kristallisiert aus Ethanol/Wasser. - Ausb. 0.12 g (49%) farbloses Pulver. - Schmp. >340°C (EtOH/H<sub>2</sub>O); 385°C (EtOH/H<sub>2</sub>O)<sup>5a</sup>. - IR (KBr): 3474, 3343, 3181 (2-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>), 1651 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 360 (3.37), 265 (4.10); Säureshift 327 (3.45), 271 nm (4.16). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.08 (d; 1H, 7-H, J = 2.5 Hz), 8.88 (d; 1H, 5-H, J = 2.5 Hz), 8.35 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.8-7.3 (m; 5H arom.), 7.23 (br; 2H, 4-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 238 (17), 237 (100, M<sup>+</sup>).

## Literatur

- 1 R. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1984**, *317*, 709-713.
- 2 R. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 285-290.
- 3 E.M. Grivsky, S. Lee, W. Sigel, D.S. Duch, C.A. Nichol, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327-329.
- 4 R.K. Robins, G.H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 2256-2260.
- 5a) B.S. Hurlbert, B.F. Valenti, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 708-710.  
b) A. Gangjee, K.A. Ohmeng, F.T. Lin, A.A. Katoh, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 523-528.
- c) A. Gangjee, R. Devraj, F.-T. Lin, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1747-1751.
- d) C. Temple, Jr., R.D. Elliott, J.A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **1982**, *47*, 761-764.
- 6 B.S. Hurlbert, K.W. Ledig, P. Stenbuck, B.F. Valenti, G.H. Hitchings, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 703-707.
- 7 W. Franke in W. Foerst (Herausgeber), *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Band II*, Verlag Chemie, Weinheim, **1960**, S. 6.
- 8 E. Pretsch, T. Clerk, J. Seibl, W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, 2. Aufl., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, **1981**, S. H 275.
- 9 Y. Lin, S. Lang, *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 345-347.
- 10a) E. Benary, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 1573-1577.  
b) H. Bredereck, F. Effenberger, H. Botsch, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3397-3406.
- 11 Z. Arnold, J. Zemlicka, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2378-2383.
- 12a) H. Junek, I. Wrtilek, *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 1130-1135.  
b) E. Stark, E. Breitmaier, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2209-2217.
- 13 R. Troschütz, E. Anders, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 341-348.
- 14 E.C. Taylor, D.C. Palmer, T.J. George, S.R. Fletcher, C.P. Tseng, P.J. Harrington, G.P. Beardsley, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4852-4860.
- 15 *Organikum*, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften 16. Aufl., Berlin, **1986**, S. 467.
- 16 R. Troschütz, A. Lückel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 785-789.
- 17 R. Troschütz, T. Dennstedt, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1994**, *327*, 33-40.
- 18 C. Jutz, R. Kirchlechner, H.J. Seidel, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2301-2318.
- 19 D. Heber, Diskussionsvortrag, DPhG-Jahrestagung, Düsseldorf, **1984**.

[Ph156]