

- 22 J. H. Harley-Mason and R. R. J. Ingleby, *J. Chem. Soc.* 1958, 2639.
23 W. Borsche and W. Jacobs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 47, 354 (1914).
24 G. I. Zhungietu, N. I. Chmykhova, M. A. Rekhter, Kh. Sh. Khariton, B. T. Oloi and N. P. Dormidontova, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* 5, 639 (1977); *C. A.* 87, 83990t (1977).
25 M. A. El-Dawy, A.-Mohsen M. E. Omar, A. M. Ismail and A. A. B. Hazzaa, *J. Pharm. Sci.* 72, 45 (1983).
26 A.-Mohsen M. E. Omar, I. M. Labouta and M. G. Kassem, *ibid.*, in press.
27 J. G. Topliss, *J. Med. Chem.* 15, 1006 (1972).
28 A.-Mohsen M. E. Omar and S. A. Osman, *Pharmazie* 28, 30 (1973).

[Ph 798]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 709-713 (1984)

Synthese von 5-Aryl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diaminen

Reinhard Troschütz

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 11. Mai 1983

2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) bildet mit 3,4,5-Trimethoxybenzyliden-1,3-dicarbonylverbindungen vom Typ **1** isolierbare *Michael*-Addukte **3**. Im sauren Milieu lassen sich die Addukte **3** leicht zu 5,8-Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-diaminen **5** cyclisieren, die eine rigidisierte Trimethoprimstruktur besitzen und somit potentielle Hemmstoffe der Dihydrofolatreduktase darstellen.

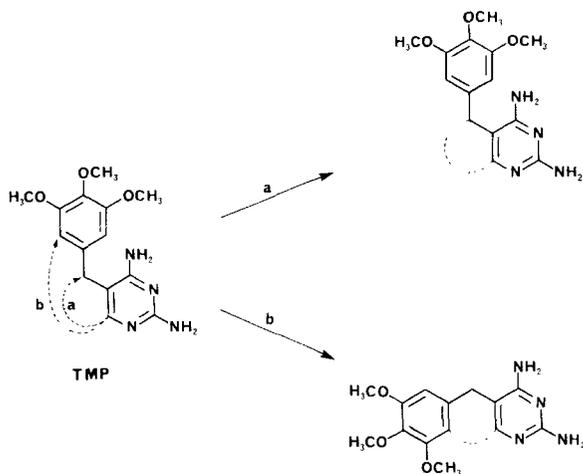
Syntheses of 5-Aryl-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamines

2,4,6-Triaminopyrimidine (**2**) is reacted with 3,4,5-trimethoxybenzylidene-1,3-dicarbonyl compounds of type **1** to yield the *Michael* adducts **3** which are cyclised in acidic medium to the 5,8-dihydropyrido[2,3-d]diamines **5**. The title compounds possess a rigid trimethoprim structure and are of interest as potential inhibitors of dihydrofolate reductase (DHFR).

Im Zusammenhang mit Synthesen von sterisch fixierten Dihydrofolatreduktasehemmern sollten Derivate des Trimethoprim (= TMP) hergestellt werden, deren Wirkung Rückschlüsse auf die Wirkkonformation von TMP und ähnlich strukturierten Dihydrofolatreduktasehemmern¹⁾ gestatten sollte.

Zur Rigidisierung des TMP erscheinen – unter der Voraussetzung, daß die für die biologische Wirksamkeit essentielle 2,4-Diaminopyrimidinstruktur intakt bleibt – u. a. folgende beiden intramolekularen Verknüpfungen geeignet:

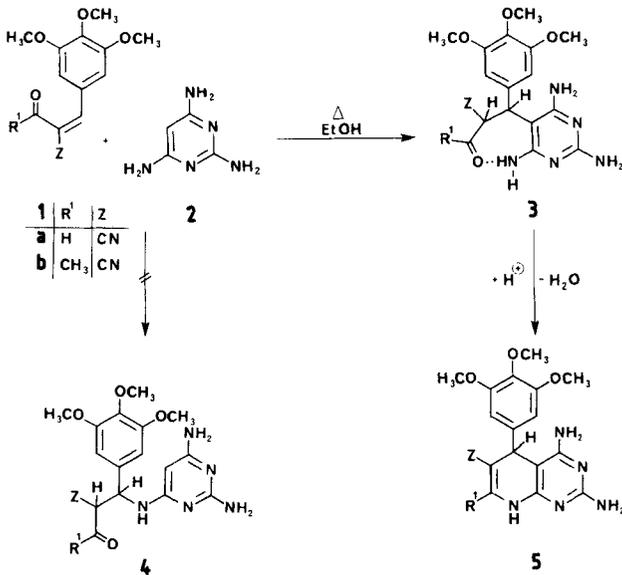
- Verknüpfung von C-6 des Pyrimidinringes mit der Methylengruppe der Benzylfunktion, wodurch anellierte Pyrimidin-2,4-diamine entstehen.
- Verknüpfung von C-6 des Pyrimidinringes mit C-2 bzw. C-6 der Benzylgruppe unter Bildung von linear kondensierten Heterocyclen mit 2,4-Diaminopyrimidinteilstruktur.



Im folgenden wird über eine einfache Synthese nach Weg a berichtet. Die Verknüpfung von C-6 des Pyrimidinringes mit der Methylengruppe erfolgt hier über eine N-C-C-Kette, wodurch ein 1,4-Dihydropyridinring entsteht, der an der Seite d des Pyrimidins anelliert ist. Der Aufbau des 1,4-Dihydropyridinringes soll durch unsymmetrische *Hantzsch-Reaktion* erfolgen. Bekanntlich setzt man hierzu eine nucleophile Enaminocarbonylverbindung mit einer elektrophilen Alkylden- bzw. Aryliden-1,3-dicarbonylkomponente um. Über ein selten isolierbares *Michael-Addukt* erfolgt spontan Ringschluß zu einem 1,4-Dihydropyridinderivat. Anstelle der Enaminocarbonylverbindungen, die aliphatischer, alicyclischer oder heterocyclischer Natur sein können²⁾, wird hier erstmals das heteroaromatische Amin 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) als Enaminokomponente eingesetzt. In **2** ist der Kohlenstoff in Position 5 durch den elektronenspendenden Effekt der drei Aminogruppen hinreichend nucleophil, so daß leicht Umsetzungen mit Elektrophilen wie z. B. $\text{NO}^{\oplus 3)}$, Diazoniumsalzen⁴⁾ oder Phenolmannichbasen⁵⁾ ablaufen können. Reaktionen mit schwächeren Elektrophilen wie α,β -ungesättigten Ketonen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Lediglich über eine Umsetzung von **2** mit Azodicarbonsäurediethylester, der als azaloges *Michael-Substrat* angesehen werden kann, wird von *Taylor* und *Sowinski*⁶⁾ berichtet.

Setzt man 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) beispielsweise mit dem nach eigenen ¹H-NMR-Messungen in der *Z*-Form vorliegenden 3,4,5-Trimethoxybenzyliden-cyanacetaldheyd (**1a**)⁷⁾ um, so kommt es in siedendem Ethanol ohne Anwesenheit eines basischen Katalysators zur Bildung des *Michael-Addukts* **3a**.

Ein isomeres *Michael-Addukt*, die *Mannichbase* **4a**, die durch Addition der 4- bzw. 6-Aminogruppe des Pyrimidins **2** an **1a** entstehen könnte, kann chemisch und ¹H-NMR-spektroskopisch ausgeschlossen werden. Das *Michael-Addukt* **3a**, dessen Position 5 im Pyrimidinring substituiert ist, gibt mit salpetriger Säure kein charakteristisch violett gefärbtes 5-Nitrosoderivat. Im ¹H-NMR-Spektrum von **3a** fehlt im Bereich um $\delta =$



4,9 ppm das Singulett des Methinprotons an C-5. Erhitzt man **3a** in saurem Medium, so erfolgt innerhalb kurzer Zeit Cyclisierung zum 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin **5a**, einem bisher nicht bekannten, im Pyridinring teilhydrierten Vertreter der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine⁸⁾, wenn man von den antibakteriell wirksamen 5-Oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidinen wie z. B. Pipemid- und Piromidsäure absieht. **5a** weist im IR eine intensive Nitrilbande bei 2210 cm^{-1} auf.

Die starke CN-Bande ist ein sicherer Beweis für die Ausbildung des 1,4-Dihydropyridinringes, der eine vinyloge resonanzstabilisierte Cyanamidstruktur beinhaltet. Ebenso läßt sich auch das in Analogie zur Vorschrift von *Eugster et al.*⁹⁾ hergestellte Zimtsäurenitril **1b** ($R = \text{CH}_3$, $Z = \text{CN}$), das nach ¹H-NMR-Daten ebenfalls in der *Z*-Form vorliegt, über das Addukt **3b** oder im sauren Milieu direkt zum Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin **5b** in einer Ausbeute von ca. 75 % umsetzen. Die Reaktion läßt sich ähnlich wie die Synthese nach *Hantzsch* auch als Dreikomponentenreaktion ausführen. Beispielsweise erhält man durch Erhitzen von äquimol. Mengen Cyanaceton-natriumenolat¹⁰⁾ mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) in Eisessig direkt **5b**.

Die voranstehend geschilderte Reaktion kann als eine Variante bzw. Erweiterung der unsymmetrischen 1,4-Dihydropyridinsynthese nach *Hantzsch* angesehen werden. Die Reaktionspartner lassen sich in weiten Grenzen variieren. So setzen sich weitere Elektrophile vom Typ **1** ($Z = \text{COOR}$, COR , NO_2 und SO_2R) mit geeigneten Aminen vom Pyrazol-, Isoxazol- und Pyridintyp um, wodurch auf einfache Weise die genannten Heteroaromaten mit anelliertem 1,4-Dihydropyridinring zugänglich sind. Über das gesamte Potential dieser Reaktion und ihre Grenzen wird demnächst ausführlich berichtet.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linströmblock (unkorr.): IR-Spektren: Beckmann Acculab 2; ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 und Bruker WH 90, TMS als inn. Stand.; MS: AEI „MS 90“; Elementaranalysen: Institut für Organische Chemie und Biochemie, Abt. Mikroanalyse, Bonn.

(Z)-2-Acetyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propennitril (**1b**)

9,8 g (50 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und 4,14 g (50 mmol) 5-Methylisoxazol werden in 100 ml absol. Methanol suspendiert. Unter Rühren wird eine Lösung von 1,15 g (50 mmol) Na in 30 ml absol. Methanol langsam zutropft. Nach 12 h Rühren bei 40° wird mit 10proz. Schwefelsäure versetzt, wobei ein gelber, voluminöser Niederschlag anfällt, der mit viel Wasser gewaschen und aus Ethanol kristallisiert wird. Schmp.: 137–138° (Ethanol), Ausb.: 6,0 g (46 % d. Th.). C₁₄H₁₅NO₄ (261,27) Ber.: C 64,4 H 5,79 N 5,4 Gef.: C 64,4 H 5,82 N 5,1. IR (KBr): 2970, 2940, 2900, 2840 (CH₃), 2200 (CN), 1670 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 8,03 (s, 1H, H-3), 7,3 (s, 2H, arom.), 3,96 und 3,90 (2s, 9H, OCH₃), 2,56 (s, 3H, CH₃).

2-Formyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(2,4,6-triaminopyrimidin-5-yl)-propionitril (**3a**)

0,24 g (10 mmol) (Z)-3,4,5-Trimethoxybenzyliden-cyanacetaldehyd (**1a**) und 0,125 g (10 mmol) 2,4,6-Triaminopyrimidin (**2**) werden in 25 ml absol. Ethanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird i. Vak. eingengt und mit wenig Methanol aufgenommen. Aus der bei -15° aufbewahrten Lösung fällt ein amorpher, beigefarbener Niederschlag aus. Schmp.: 158–159° (Methanol). Ausb.: 0,29 g (78 % d. Th.), C₁₇H₂₀N₆O₄ (372,38). IR (KBr): 3490, 3380, 3280 (NH₂), 2940, 2820 (CH₃, CH), 2215 (CN), 1780–1600 cm⁻¹ (CHO...NH₂). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 6,8 (s, 1H, NH₂ an C-6, austauschbar), 6,53 (s, 2H, arom.), 6,36 (s, 1H, NH₂ an C-6, austauschbar), 5,5 (br. s, 2H, NH₂, austauschbar), 5,5 (br. s, 2H, NH₂, austauschbar), 4,76 (br. s, 1H, CHO), 4,16 und 3,96 (d, 1H, J = 11 Hz, H-2), 3,7 (s, 6H, OCH₃ an C-2' und 5'), 3,63 (s, 3H, OCH₃ an C-4'), Signal von H-3 verdeckt (H₂O im d₆-DMSO).

2-Acetyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(2,4,6-triaminopyrimidin-5-yl)-propionitril (**3b**)

Analog **3a** aus 0,26 g (10 mmol) **1b** und 0,125 g (10 mmol) **2**. Beigefarbenes, amorphes Pulver. Schmp.: 155–157° (Methanol). Ausb.: 0,31 g (81 % d. Th.). C₁₈H₂₂N₆O₄ (386,40). IR (KBr): 3460, 3350, 3200 (NH₂), 2230 (CN), 1700–1600 (COCH₃...NH₂) cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 6,86 (s, 1H, NH₂ an C-6, austauschbar), 6,63 (s, 2H, arom.), 5,93 (s, 1H, NH₂ an C-6, austauschbar), 5,46 (br. s, 2H, NH₂, austauschbar), 4,05 und 3,8 (d, J = 11 Hz, 1H, H-2), 3,7 (s, 6H, OCH₃ an C-3' und 5'), 3,66 (s, 3H, OCH₃ an C-4'), 3,2 und 3,06 (d, J = 11 Hz, 1H, H-3), 1,52 (s, 3H, CH₃).

2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril (**5a**)

A) 0,37 g (10 mmol) **3a** werden in 25 ml Eisessig 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Eis, dann mit 25proz. Ammoniaklösung versetzt. Der anfallende amorphe Niederschlag wird mit viel Wasser gewaschen und aus Methanol umgefällt. Ausb.: 0,28 g (80 % d. Th.).

B) 0,24 g (10 mmol) **1a** und 0,125 g (10 mmol) **2** werden 1 h in 25 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie unter A. Ausb.: 0,29 g (82 % d. Th.). Beigefarbenes, amorphes Pulver. Schmp.: 285–286° (Methanol). C₁₇H₁₈N₆O₃ (354,15). IR (KBr): 3500, 3440, 3400, 3200 (NH₂, NH), 2930, 2840 (CH₃), 2200 cm⁻¹ (CN intensiv). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 9,28 und 9,24 (dd, br., 1H, NH, austauschbar), 7,13 und 7,08 (dd, br. 1H, H-6, nach Austausch mit D₂O s, 1H bei δ = 7,10 ppm), 6,6

(s, 2H, arom.) 5,86 (br. s, 2H, NH₂, austauschbar), 5,77 (br. s, 2H, NH₂, austauschbar), 4,77 (s, 1H, H-5), 3,73 (s, 6H, OCH₃ an C-3' und 5'), 3,64 (s, 3H, OCH₃ an C-4').

2,4-Diamino-7-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril (5b)

A) Darstellung analog **5a A** aus 0,38 g (10 mmol) **3b**. Ausb.: 0,27 g (75 % d. Th.).

B) Darstellung analog **5a B** aus 0,26 g (10 mmol) **1b** und 0,125 g (10 mmol) **2**. Ausb.: 0,26 g (73 % d. Th.).

C) 0,21 g (20 mmol) Cyanaceton-Natriumenolat, 3,9 g (20 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und 2,5 g (20 mmol) **2** werden in Eisessig 2 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie unter **5a A**. Ausb.: 0,6 g (81 % d. Th.). Beigefarbenes, mikrokristallines Pulver. Schmp.: 261–262° (Methanol). C₁₈H₂₀N₆O₃ (368,39) Ber.: C 58,7 H 5,47 N 22,8 Gef.: C 58,3 H 5,54 N 22,8. IR (KBr): 3510, 3390, 3200 (NH₂, NH), 2940, 2820 (CH₃), 2200 (CN intensiv) cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 10,93 (s, 1H, NH, austauschbar), 6,56 (s, 2H, arom.), 5,83 (br. s, 2H, NH₂, austauschbar), 5,70 (br. s, 2H, NH₂, austauschbar), 4,5 (s, 1H, H-5), 3,72 (s, 6H, OCH₃ an C-3' und 5'), 3,66 (s, 3H, OCH₃ an C-4'), 2,06 (s, 3H, CH₃ an C-7).

Literatur

- 1 a) E. M. Grivsky, S. Lee, C. W. Sigel, D. S. Duch und C. A. Nichol, *J. Med. Chem.* **23**, 327 (1980);
b) D. S. Duch, M. P. Edelstein und C. A. Nichol, *Mol. Pharmacol.* **18**, 100 (1980).
- 2 F. Bossert, H. Meyer und E. Wehinger, *Angew. Chem.* **93**, 755 (1981).
- 3 W. Traube, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 3044 (1900).
- 4 L. W. Hartzel und F. R. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2263 (1954).
- 5 B. Roth, E. Aig, K. Lane und B. S. Rauckmann, *J. Med. Chem.* **23**, 535 (1980).
- 6 E. C. Taylor und F. Sowinski, *J. Org. Chem.* **39**, 907 (1974).
- 7 BASF AG (Erf. H. Armbrust), *Ger. Offen.* **2**, 623, 170, 1. 12. 1977; *C. A.* **88**, 62159j (1978).
- 8 W. J. Irwin und G. D. Wibberley, *Pyridopyrimidines*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **10**, 149, Academic Press, New York – London 1969.
- 9 C. H. Eugster, L. Leichner und E. Jenny, *Helv. Chim. Acta* **57**, 551 (1963).
- 10 L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **25**, 1787 (1892); *ibid.* **36**, 3364 (1903).

[Ph 799]