

# Michael-Additionen von 6-Aminopyrimidin-4-onen an Enone: Semi-empirische MO-Rechnungen sowie experimentelle Untersuchungen<sup>1)</sup>

Reinhard Troschütz<sup>a)\*</sup> und Ernst Anders<sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstr. 19, D-8520 Erlangen (FRG)

<sup>b)</sup> Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 42, D-8520 Erlangen (FRG)

Eingegangen am 16. April 1991

AM1- und PM3-Rechnungen ergeben eine befriedigende Korrelation zwischen den Ladungsdichten der C-5-Atome ( $q_{C-5}$ , Tab. 2) und der Enamin-Nucleophilie der Verbindungen **1**, **2**, **4a-c** gegenüber Enonen **3** und **9**. Darüber hinaus deckt sich in dieser Reihe die Ähnlichkeit der  $q_{C-5}$ -Werte mit der Ähnlichkeit der  $^{13}C$ -NMR-Verschiebungen dieser Zentren. Die erwartete Enamineigenschaft der Pyrimidine **2** und **4a-c** wird durch die Bildung von Michael-Addukten (**6a,c**) und Produkten **5**, **7a**, **7c**, **13a-c** experimentell bestätigt.

## Michael-Additions of 6-Aminopyrimidin-4-ones to Enones: Semi-empirical MO Calculations and Experimental Investigations

AM1- and PM3 calculations reveal a satisfactory correlation between the charge densities at the C-5 atom ( $q_{C-5}$ , Table 2) of compounds **1**, **2**, **4a-c** and their enamine-like nucleophilicity towards enones **3** and **9**. Furthermore, in this series the similarity of the  $q_{C-5}$  values corresponds with that of the C-5  $^{13}C$ -NMR chemical shifts. The proposed enamine properties of the pyrimidines **2** and **4a-c** are supported by the formation of Michael-adducts (**6a, c**) and products **5**, **7a**, **7c**, **13a-c**.

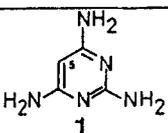
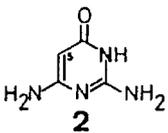
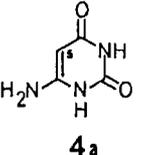
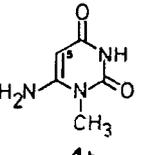
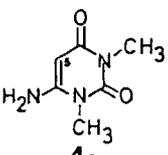
In vorangegangenen Untersuchungen haben wir durch Umsetzung von 2,4,6-Triaminopyrimidinen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen Michael-Addukte erhalten, die zu 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diaminen mit einer pharmazeutisch interessanten Trimethoprim-Partialstruktur ringgeschlossen werden konnten<sup>1)</sup>.

Uns interessierte jetzt die Frage, ob die bei 2,4,6-Triaminopyrimidinen beobachtete C-5-Nucleophilie (Enamineigenschaft) erhalten bleibt, wenn man im 2,4,6-Triaminopyrimidin (**1**) die Aminogruppe in Position 2 und/oder 4 durch eine Hydroxy- bzw. Oxogruppen ersetzen würde. Für Umsetzungen mit Enonen wurden die 6-Aminopyrimidin-4-one 6-Aminoisocytosin (**2**), 6-Aminouracil (**4a**) und 6-Amino-1,3-dimethyluracil (**4c**) ausgewählt. Zur Abschätzung der C-5-Nucleophilie ermittelten wir zunächst die  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Verschiebungen von H-5 bzw. C-5.

Tab. 1 zeigt, daß die genannten Pyrimidine sowie 2,4,6-Triaminopyrimidin (**1**) und auch 6-Amino-1-methyluracil (**4b**) für ihr jeweiliges C-5-Atom  $^{13}C$ -NMR-Verschiebungen in dem engen Intervall zwischen 74.05 und 76.35 ppm aufweisen.

Wir stellten uns die Frage, ob in diesem Fall aus diesen Verschiebungen auf die Nucleophilie des C-5 Zentrums geschlossen werden kann. Eine solche Korrelation ist sicher nur unter speziellen Voraussetzungen gegeben, z.B. bei Verwendung strukturell und elektronisch ähnlicher Elektrophile sowie Anwendung vergleichbarer Reaktionsbedingungen. In der hier beschriebenen Untersuchungsreihe werden diese für das Triamino-Derivat **1** gefundenen Bedingungen<sup>1)</sup> nach Möglichkeit eingehalten, um so günstige Voraussetzungen für die Umsetzung der Heterocyclen **2**, **4a** und **4c** mit Enonen (**3** und **9**) zu analogen Michael-Addukten und deren Folgeprodukten zu schaffen.

Tab. 1:  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Verschiebungen der 6-Aminopyrimidine **1**, **2**, **4a-c**. Lösungsmittel jeweils  $D_6$ -DMSO

	$\delta_{H-5}$ [ppm]	$\delta_{C-5}$ [ppm]
	4,9	75,5
	4,47	76,35
	4,46	74,05
	4,53	75,12
	4,76	75,0

<sup>1)</sup> Herrn Prof. Dr. H. Achenbach mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

2,4,6-Triaminopyrimidin (**1**) zeigt im Reaktionsverlauf gegenüber Enonen die Reaktivitätsmerkmale eines Enamins, hier erkennbar an der durch die Zentren C-5/C-6/C-6-NH<sub>2</sub> gebildeten Substruktur. Varianten der Heterocyclen in Gestalt der 4-Carbonyl (**2**) oder der 2,4-Dicarbonyl-Derivate (**4a-c**, Tab. 1) können die Eigenschaften dieses Enaminteils elektronisch deutlich verändern. Da berechnete Ladungsdichten durchaus zur *a priori* Beurteilung des Reaktionsverhaltens ambidenter Nucleophile herangezogen werden können<sup>2)</sup>, wurden zur Abschätzung der oben genannten Einflüsse auf die Enaminsubstruktur, unter besonderer Berücksichtigung der C-5-Nucleophilie, semiempirische Berechnungen durchgeführt.

### Semi-empirische Berechnungen<sup>3)</sup>

#### Methode

Die semi-empirischen Molekülorbital-Berechnungen nach der AM1- und PM3-Parametrisierung<sup>4)</sup> erfolgten unter Verwendung des Programmpaketes MOPAC 4.0<sup>5)</sup> und eines CONVEX-C 210 Rechners des Instituts für Organische Chemie der Universität. Sämtliche Geometrien wurden vollständig optimiert. Um zu einer zuverlässigen Aussage auch über die relativen Bildungswärmen tautomerer Verbindungen zu gelangen, erfolgte die Verfeinerung von Energie und Strukturdaten mittels der PRECISE-Option des Programmpaketes<sup>6)</sup>. Berechnete Bildungswärmen und Ladungsdichten finden sich in Tab. 2.

### Diskussion der Resultate

Für den zugrundeliegenden Enaminteil der Verbindungen **1**, **2**, **4a-c** wurden orientierende Berechnungen einiger Modellverbindungen durchgeführt. Die Wahl fiel auf das Enamin **A** und sein  $\beta$ -formyl-substituiertes Derivat **B**, den Grundkörper der Enaminone<sup>7)</sup>; letzteres ist als Strukturelement in den Verbindungen **2**, **4a-c** enthalten.

Der Formylrest in **B** bewirkt nun im Vergleich zu **A** bereits eine Anhebung der negativen Überschubladung am  $\beta$ -Atom des Enaminteils (von -0.33 auf -0.39) und somit die Erhöhung der relativen Nucleophilie dieses Zentrums<sup>8)</sup>. Diese Überschubladung ist deutlicher ausgeprägt als für das analoge C-5 Zentrum des Pyrimidins (Modellverbindung **C**,  $q_{C5} = -0.23$ , wie in **B** ist C-5 gleichzeitig der Ort der höchsten negativen Überschubladung). Die vergleichende PM3-Berechnung bestätigt diesen Befund (Tab. 2). Pyrimidin (**C**) ist in der Tat nur ein sehr schwaches Nucleophil und wird von Elektrophilen zuweilen - in Übereinstimmung mit der berechneten Ladungssituation - an der C-5-Position angegriffen. Wird das C-6-H-Atom des Pyrimidins gegen die NH<sub>2</sub>-Gruppe ausgetauscht (6-Aminopyrimidin, Modellverbindung **D**), erhöht sich die negative Überschubladung am Zentrum C-5 erwartungsgemäß (-0.30), das N-Atom der hinzukommenden NH<sub>2</sub>-Gruppe ist mit -0.34 jedoch etwas negativer geladen. Interessant ist nun der Übergang von **D** zum 2,4,6-Triaminopyrimidin (**1**): Der Ort höchster negativer Überschubladung ist jetzt das C-5-Atom (-0.40), die exocyclischen NH<sub>2</sub>-Stickstoffe sind unterlegen<sup>9)</sup>. Der En-

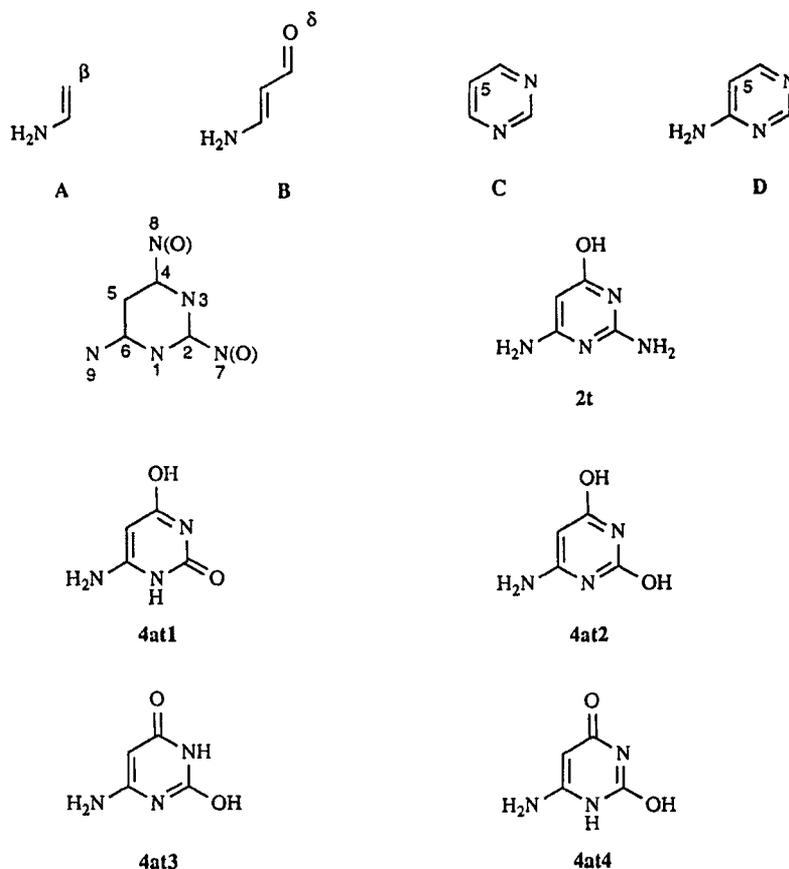
Tab. 2: Bildungswärmen  $\Delta H_f$  (kcal/mol) und ausgewählte negative Überschubladungen  $q$  der Modellverbindungen A - D, der Pyrimidin-Derivate **2**, **4a-c** und einiger Tautomerer von **2** und **4a** (AM1-Ergebnisse)

Verbindung	$\Delta H_f$	$q_{C5}$ $q_{C6}$	$q_{N1}$	$q_{N3}$	$q_{N7}$ $q_{O7}$	$q_{N8}$ $q_{O8}$	$q_{N9}$ $q_{O6}$
<b>A</b>	11.4	0.33	0.34	-	-	-	-
<b>B</b>	-24.7	0.39	0.37	-	-	-	0.31
<b>C</b>	43.9	0.23	0.17	0.17	-	-	-
<b>D</b>	42.9	0.30	0.23	0.20	-	-	0.34
<b>1</b> <sup>a)</sup>	47.6	0.40	0.31	0.31	0.32	0.33	0.34
<b>2</b>	1.8	0.41	0.31	0.34	0.33	0.37	0.34
<b>2t</b> <sup>b)</sup>	3.0	0.36	0.31	0.33	0.33	0.24	0.34
<b>4a</b>	-52.9	0.39	0.33	0.37	0.37	0.34	0.35
<b>4at1</b> <sup>c)</sup>	-41.9	0.39	0.35	0.32	0.34	0.24	0.37
<b>4at2</b> <sup>c)</sup>	-39.9	0.36	0.33	0.27	0.21	0.24	0.35
<b>4at3</b> <sup>c)</sup>	-44.6	0.41	0.32	0.32	0.25	0.35	0.34
<b>4at4</b> <sup>c)</sup>	-31.7	0.37	0.29	0.31	0.26	0.31	0.34
<b>4b</b>	-46.8	0.39	0.29	0.35	0.37	0.35	0.35
<b>4c</b>	-39.9	0.39	0.28	0.32	0.37	0.35	0.35

<sup>a)</sup> PM3-Ergebnisse:  $\Delta H_f = 22.1$  kcal/mol,  $q_{C5} = 0.35$ . Alle anderen nucleophilen Zentren besitzen eine niedrigere (negative) Überschubladung.

<sup>b)</sup> 4-Hydroxy-Tautomer von **2**.

<sup>c)</sup> Tautomere von **4a** (vgl. Schema 1).



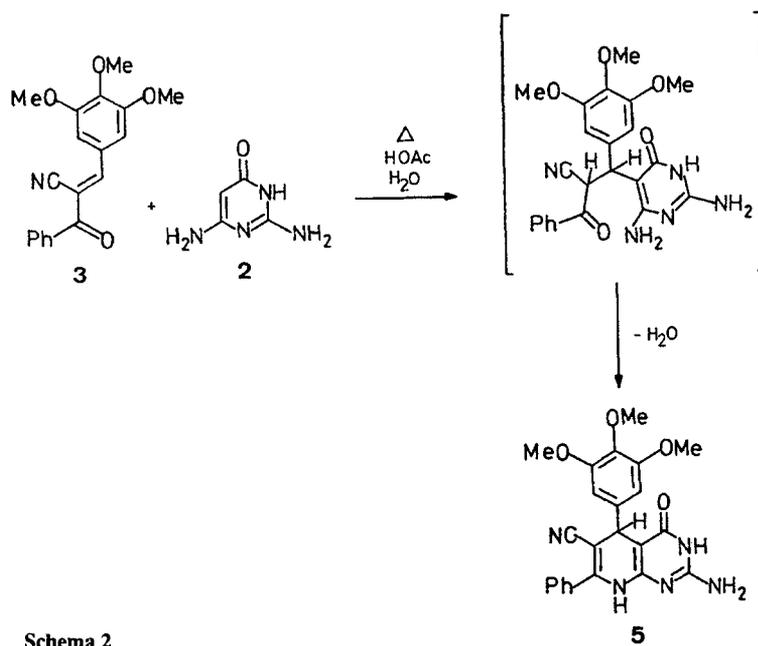
Schema 1

aminteil dieses Heterocyclen **1** ist somit elektronisch in die Nähe des Enaminons **B** gelenkt worden. Diese für das angesteuerte Synthesziel günstige Ladungssituation (Betonung der C-5-Überschußladung im Vergleich zu denjenigen alternativen Zentren) ändert sich nun für alle der hier untersuchten Verbindungen (**2**, **4a-c**) nicht mehr signifikant (Tabelle 2). Zusätzlich kann der einleitende Reaktionsschritt der Umsetzung der Enone **3** bzw. **9** mit den Verbindungen **2**, **4a-c** (Schemata 2, 3 und 4) von der Präsenz denkbarer Tautomerer dieser Heterocyclen bestimmt sein<sup>10</sup>). Wie nun die AM1-Berechnungen der vier zusätzlichen Tautomeren von **4a** (**4at1-4at4**, Schema 1) zeigen, lassen sich derartige Reaktionswege weitgehend ausschließen: Die relativen thermodynamischen Stabilitäten dieser Verbindungen zeigen deutlich die Bevorzugung der cyclischen Amidstruktur gegenüber entsprechenden Hydroxy-Imin-Strukturelementen (Tab. 2). Aus den berechneten  $\Delta$  HF-Werten für **4a**, **4at1-4at4** folgt eine deutliche Abnahme der Stabilitäten in der Reihe **4a** > **4at3** > **4at1** > **4at2** > **4at4**. Bereits die Struktur **4at3** ist gegenüber **4a** um 8.3 kcal/mol destabilisiert. Für die Tautomeren **2** und **2t** ist dieser Trend sehr schwach ausgeprägt. Die negative Überschlußladung an den jeweiligen C-5-Atomen dieser Tautomerenreihe variiert in dem recht engen Intervall von -0.41 bis -0.36. Wie in **4a** trägt auch in allen Tautomeren dieses Zentrum stets den höchsten  $q_{C-5}$ -Wert. Obschon nun der Reaktionsverlauf durch Bildung von über Wasserstoffbrücken stabilisierter Dimerer kompliziert werden kann (diese Dimerenbildung würde u.U. einige der

erwähnten tautomeren Strukturen begünstigen), ändert sich also die prinzipielle Eigenschaft des C-5-Atoms als bevorzugt regioselektiv angreifbares, nucleophiles Zentrum nicht. Zusammenfassend zeigt sich, daß die Ähnlichkeit der C-5-Ladungsdichten auch bei Beteiligung tautomerer Spezies vergleichbare Reaktionsmuster für **2** und **4a-c** erwarten lassen. Literaturbekannte empirische Ansätze zur Korrelation der <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen mit berechneten Ladungsdichten haben sich für einige Verbindungsreihen bewährt<sup>11</sup>). Für diese hier beschriebene Reihe ist die Lage der <sup>13</sup>C-NMR-Signale der C-5-Atome in Übereinstimmung mit den berechneten  $q_{C-5}$ -Werten nahezu identisch.

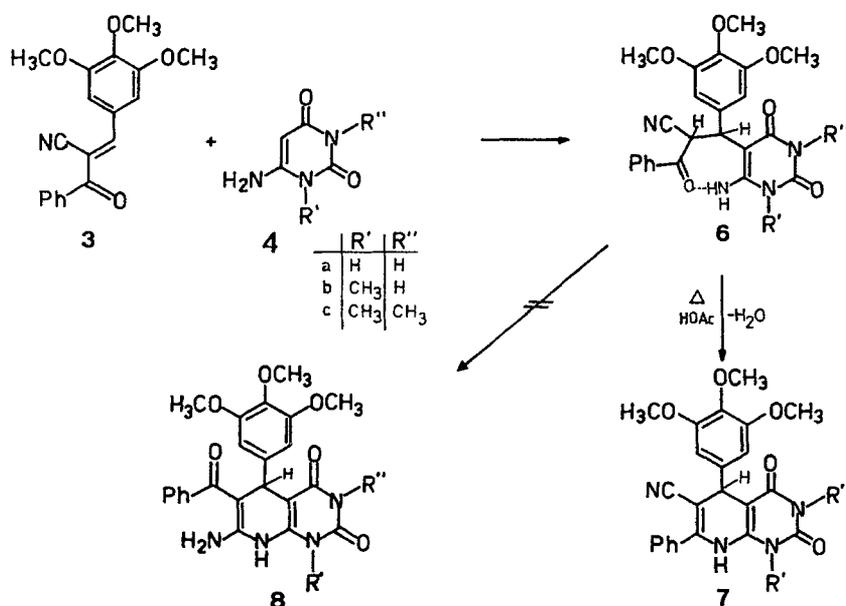
Zum experimentellen Nachweis der gemessenen und berechneten C-5 Nucleophilie wurde zunächst 6-Aminoisocytosin (**2**) mit dem Modell-Enon **3** zur Reaktion gebracht, letzteres hatte mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (**1**) Michael-Addukte gebildet<sup>1</sup>). Man erhielt nach kurzer Reaktionszeit in siedendem Eisessig, der aus Löslichkeitsgründen verwendet wurde, ein amorphes, hochschmelzendes Produkt, das sich aufgrund der intensiven Nitrilbande im IR-Spektrum und der Elementaranalyse als das 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin **5** erwies, das über ein intermediär entstandenes Michael-Addukt entstanden sein mußte.

Die Reaktion von 6-Aminouracil (**4a**) mit **3** in siedendem Methanol führte zu einem Produkt, das im IR-Spektrum eine Nitrilbande mit geringer Intensität zeigte, was auf ein Michael-Addukt **6a** hinwies. Bestätigt wurde diese Vermutung auch durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit zwei Dubletts



bei  $\delta = 3.96$  und  $\delta = 3.86$  ppm und der Kopplungskonstanten von  $J = 11$  Hz. Durch Erhitzen von **6a** in Eisessig erfolgte leicht Ringschluß zu dem 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin **7a**. Denkbar wäre auch eine Cyclisierung unter Beteiligung der Nitrilgruppe zu **8a** gewesen. Dies war aufgrund der spektralen Daten des Reaktionsproduktes nicht der Fall.

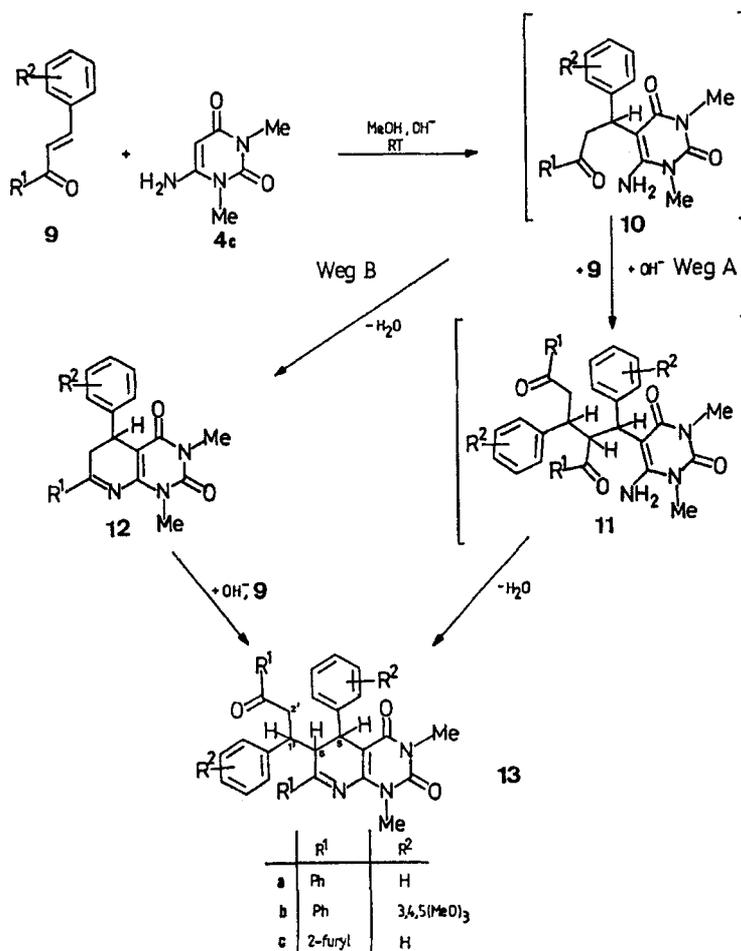
die bereits mit 2,4,6-Triaminopyrimidin (**1**) erfolgreich umgesetzt werden konnten<sup>13</sup>. Die Reaktion von **9a** mit **4c** ist bereits von Wawzonek<sup>14</sup> beschrieben worden. Durch Erhitzen der Edukte in Ethylatlösung erhielt er das Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin **15a**. Umsetzungen bei mildereren Bedingungen, die die Isolierung von Zwischenstufen ermöglicht hätten, wurden von Wawzonek nicht vorgenommen. Beim Nachar-



Das gegenüber **4a** wiederum besser lösliche 6-Amino-1,3-dimethyluracil (**4c**) konnte in einem Methanol/Wasser-Gemisch bereits bei Raumtemp. zu einem *Michael*-Addukt **6c** umgesetzt werden, das sich ebenfalls in siedender Essigsäure leicht zu **7c** cyclisieren ließ<sup>12</sup>.

Im weiteren wurden auch Reaktionen von **4c** mit Enonen vom Typ des Benzylidenacetophenons (**9a**) vorgenommen,

beiden der Vorschrift fiel auf, daß sich der Reaktionsansatz zu Beginn des Rückflußerhitzens intensiv gelb färbte, um dann nach einiger Zeit farblos zu werden. Führte man die Umsetzung von **9a** mit **4c** bei Raumtemp. in einem Methanol-Wasser-Gemisch durch, wobei die Edukte klar gelöst waren, so fiel nach Zugaben von wenig 5 N NaOH nach kurzer Zeit ein gelber Niederschlag aus. Die gelbe Farbe



Schema 4

und das UV-Spektrum mit Maxima bei 205 und 278 nm deuteten auf ein 5,6-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin<sup>15</sup>).

Das hochaufgelöste Massenspektrum ergab  $M^+ = 553.2352$  für  $C_{36}H_{31}N_3O_3$ . Somit hatte sich **9a** mit **4c** im Verhältnis 2:1 unter Abspaltung von Wasser umgesetzt.

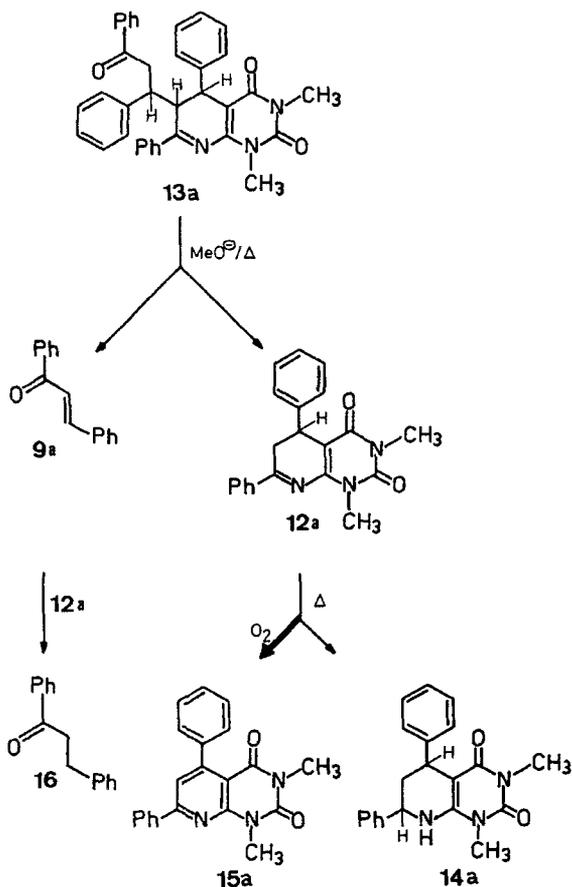
Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des gelben Produktes beobachtete man im Verschiebungsbereich aliphatischer C-Atome sechs Signale. Im gekoppelten Spektrum fand man in diesem Bereich zwei Quartetts, drei Dubletts und ein Triplet. Die beiden Quartetts bei  $\delta = 27.9$  und  $29.6$  ppm sind den *N*-Methylgruppen zuzuordnen. Die restlichen Signale stammen von drei Methin-C ( $\delta = 34.7, 41.4$  und  $46.2$  ppm) und einem Methylen-C ( $\delta = 40.1$  ppm). Dieses charakteristische Signalmuster und die gelbe Farbe ließen sich nur mit Verbindung **13a** vereinbaren. Die weiteren spektroskopischen Daten (<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz), IR und MS) erhärteten den Strukturvorschlag **13a**. Eine Röntgenstrukturanalyse<sup>16</sup> von **13a'** ( $R^1 = 4\text{-ClPh}$ ) sicherte die Struktur der Verbindungen vom Typ **13** weiter ab.

Aufgrund eines H,C-COSY- und H,C-COLOC-Spektrums konnten für Verbindung **13c**, die aus **4c** und **9c** analog erhalten wurde, die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Signale im hier interessierenden Aliphatenbereich zugeordnet werden (Experimenteller Teil). Erwähnenswert erscheint, daß im 400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **13c** H-5 als Singulett bei  $\delta = 4.28$  ppm erscheint. Eine Erklärung hierfür läßt sich aus der Tatsache ableiten, daß H-5 und H-6 in einem Dreiding-Modell der Röntgenstruktur einen Winkel von ca. 90° bilden. Für die-

sen Winkelwert findet man in der *Karplus*-Kurve eine Kopplungskonstante von Null. Offensichtlich nehmen H-5 und H-6 in **13c** auch in Lösung die Konformation der Röntgenstruktur ein. Für die Entstehung der Verbindungen vom Typ **13** lassen sich zwei Wege diskutieren: Nach Weg **A** bildet sich durch *Michael*-Addition von **4c** an **9a** ein Addukt **10a**, das in  $\alpha$ -Position zur Ketonfunktion durch OH<sup>-</sup> zum Anion **10a<sup>-</sup>** deprotoniert wird. Nun kann eine zweite *Michael*-Addition von **10a<sup>-</sup>** and **9a** erfolgen, wobei **11a** entsteht, das dann über seine 1,5-Aminoketonfunktion zum 5,6-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin **13a** ringschließt. Nach Weg **B** könnte aus **10a** zunächst **12a** entstehen, das ebenfalls, wenn auch schwächer, ein Anion in  $\alpha$ -Position zur Ketiminfunktion bildet. Eine anschließende *Michael*-Addition an **9a** würde auch zu **13a** führen. Versuche mit separat hergestelltem **12a** zeigten, daß eine Anlagerung von **12a** an **9a** in Gegenwart von OH<sup>-</sup> bei Raumtemp. nicht stattfindet und somit Weg **A** als der wahrscheinlichere anzusehen ist.

Trotz eines 10-fachen Überschusses an **4c** bildete stets bei Raumtemp. in Methanol/Wasser mit **9a** nur Verbindung **13a**. Tauschte man das Enon **9a** gegen Benzalacton ( $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$ ) aus, so fand keine analoge Reaktion statt. Die Versuche zeigten, daß diese unerwartete Additions-Cyclisierungs-Reaktion nur mit Enonen vom Chalkon-Typ eintritt.

Durch analoge Umsetzung von **9b** mit **4c** erhielt man das 5,6-Dihydro-pyridopyrimidin **13b**. Die Verbindungen **13a-c** stellen typische *Michael*-Addukte dar, was sich sowohl im Massenspektrum als auch beim Behandeln mit heißer Alkoholat-Lösung zu erkennen gab. Im MS von **13a** fand man sowohl eine Abspaltung der Seitenkette ( $M-209u$ )<sup>+</sup> als auch eine *Retro-Michael*-Addition ( $M-208u$ )<sup>+</sup>. Beim Rückflußerhitzen des gelben **13a** in Natriummethylat-Lösung verschwand nach kurzer Zeit die gelbe Farbe des Eduktes. Im DC beobachtet man die Bildung von drei neuen Verbindungen, wobei das Produkt mit dem mittleren  $R_f$ -Wert mengenmäßig überwog. Es erwies sich als das von *Wawzonek*<sup>14)</sup> beschriebene Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin **15a**. In geringer Menge ließ sich das 5,6,7,8-Tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin **14a**, das den kleinsten  $R_f$ -Wert aufwies, isolieren. Es war durch Disproportionierung von **12a** entstanden. Das dritte Produkt mit dem höchsten  $R_f$ -Wert konnte als das Dihydroenon **16** identifiziert werden. Hydrierungen dieser Art beobachtet man häufig, wenn intermediär Dihydropyridine entstehen und Wasserstoff auf Enone<sup>17)</sup> und Ennitrile<sup>18)</sup> übertragen.



Schema 5

Nach vielen Versuchsoptimierungen konnte schließlich **12a** in geringer Menge gewonnen werden. Hierzu wurde ein Ansatz aus **9a** und **4c** in Ethanol mit wenig Natriummethylat-Lösung versetzt, kurze Zeit erhitzt und sofort mit  $-60^\circ\text{C}$  kaltem Ethanol verdünnt. Sehr wahrscheinlich entstand **12a**

hier durch *Retro-Michael*-Addition aus primär gebildetem **13a**. Die Struktur von **12a** als 5,6-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin konnte u.a. durch das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt werden, das ein ABX-ähnliches Kopplungsmuster der Protonen H-5, H-6 und H-6' zeigte.

### Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: siehe<sup>1)</sup>. Zusätzlich:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz): Jeol GX 400.

#### 2-Amino-4-oxo-7-phenyl-3,4,5,8-tetrahydro-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonitril (**5**)

0.64 g (2 mmol) **3** und 0.25 g (2 mmol) 6-Aminoisocytosin (**2**) werden in 60 proz. wäßriger Essigsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 1 h beginnt der Ansatz zu stoßen, und es fällt ein amorphes Pulver aus, das abgesaugt und mit Chloroform und Wasser gewaschen wird. Ausb. 0.53 g (62%). Schmp.  $> 300^\circ\text{C}$ .-  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$  (431.4) Ber. C 64.0 H 4.91 N 16.2 Gef. C 63.2 H 4.77 N 15.9.- IR (KBr): 3410; 3280; 3170 ( $\text{NH}_2$ , NH); 2980; 2910; 2800 (OMe); 2160 (CN, intensiv); 1670 (Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3-(6-Amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-2-benzoyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionitril (**6a**)

0.32 g (1 mmol) **3** und 0.12 g (1 mmol) 6-Aminouracil (**4a**) werden in 25 ml Methanol unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 15 min fällt ein amorpher Niederschlag aus der abgesaugt und drei mal mit wenig Methanol gewaschen wird. Amorphes Pulver, löslich in NaOH. Ausb. 0.34 g (76%). Schmp.  $284-285^\circ\text{C}$ .-  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$  (448.4).- IR (KBr): 3340; 3230; 3080 ( $\text{NH}_2$ ...O=C, NH); 2960; 2940; 2820 (OMe); 2240 (CN, geringe Intensität); 1700 (COPh); 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$  (NaOD/ $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.8-6.8 (m; 5H, Ph), 6.26 (s; 2H, H-2', -6'), 3.96 (d; 1H, H-1(2), J = 11 Hz), 3.86 (d; 1H, H-2(1), J = 11 Hz), 3.73 (s; 3H, OMe an C-3', -5'), 3.66 (s; 3H, OMe an C-4') (H-1 und H-2 austauschbar).

#### 3-(6-Amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-2-benzoyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionitril (**6c**)

0.64 g (2 mmol) **3** und 0.31 g (2 mmol) **4c** werden in 30 ml 70 proz. wäßrigem MeOH gelöst und mit 10 mg  $\beta$ -Alanin versetzt. Nach 14 h ist ein farbloser Niederschlag ausgefallen, der aus MeOH kristallisiert wird. Farbloses, mikrokristallines Pulver. Ausb. 0.6 g (63%). Schmp.  $183-184^\circ\text{C}$  (MeOH).-  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$  (462.94) Ber. C 64.9 H 5.67 N 12.1 Gef. C 64.1 H 5.47 N 11.9.- IR (KBr): 3380; 3160 ( $\text{NH}_2$ ...O=C); 2960; 2940; 2840 (OMe); 2220 (geringe Intensität, CN); 1690 (Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.8-7.23 (m; 5+1H, Ph+NH, NH mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), 6.86 (s; 1H, NH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), 6.46 (s; 2H, H-2', -6'), 4.0 (d; 1H, H-1, J = 11 Hz), 3.7 (s; 6H, OMe an C-3', -5'), 3.6 (s; 3H, OMe an C-4'), 3.4 (s; 3H, NMe), 3.06 (s; 3H, NMe), ca. 3.3 (d; 1H, H-2, J = 11 Hz, z.T. verdeckt).

#### 2,4-Dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydro-7-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonitril (**7a**)

0.44 g (1 mmol) **6a** werden in 15 ml Eisessig 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. versetzt man mit 25 proz. Ammoniaklösung und kristallisiert den erhaltenen Niederschlag aus DMF/Wasser um. Farbloses, amorphes Pulver. Ausb. 0.38 g (88%). Schmp.  $284-285^\circ\text{C}$  (DMF/Wasser).-  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$  (430.4) Ber. C 64.2 H 4.22 N 13.0 Gef. C 63.9 H 4.02 N 12.7.- IR (KBr): 3590; 3520; 3040 ( $\text{NH}_2$ , NH assoziiert); 2920; 2820 (OMe); 2190 (CN); 1700-1650 (Lactam, br.)  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 12.7 (s; br. NH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), 10.1 (Bauch, 1H, NH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), 9.4 (s; br. 1H, NH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), 7.6 (s; 5H, Ph), 6.66 (s; 2H, H-2', -6'), 4.66 (s; 1H, H-5), 3.67 (s; 6H, OMe an C-3', -5'), 3.7 (s; 3H, OMe an C-4').

*1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydro-7-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril (7c)*

Analog **7a** durch Erhitzen von **6c**. Feine, farblose Kristalle, Ausb. 0.75 g (81%). Schmp. 284-285°C (DMF/Wasser).-  $C_{25}H_{24}N_4O_5$  (460.2) Ber. C 460.1716 Gef. 460.1731 (ms).- IR (KBr): 3160; 3080 (NH); 2930, 2810 (OMe, NMe); 2190 (intensiv, CN); 1660 (CONMe)  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9.96 (s; br. NH, mit  $D_2O$  austauschbar), 7.56 (s; 5H, Ph), 6.63 (s; 2H, H-2', -6'), 4.66 (s; 1H, H-5), 3.73 (s; 6H, OMe an C-3', -5'), 3.66 (s; 3H, OMe an C-4'), 3.3 (s; 3H, NMe), 3.1 (s; 3H, NMe).- MS (70 eV):  $m/z$  = 460 (25%,  $M^+$ ), 293 (100%,  $M - C_9H_{11}O_3$ ) $^+$ .

*5,6-Dihydro-1,3-dimethyl-5,7-diphenyl-6-(1,3-diphenyl-3-oxo-prop-1-yl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (13a)*

2.08 g (10 mmol) **9a** und 0.75 g (5 mmol) **4c** werden unter Rühren in 50 ml Methanol und 20 ml Wasser gelöst. Man gibt 5 ml 10 proz. NaOH hinzu und rührt weiter. Nach ca. 30 sec fällt ein gelber Niederschlag aus, der aus EtOH kristallisiert wird: Gelbe Blättchen. Ausb. 4.0 g (73%). Schmp. 242-243°C (EtOH).-  $C_{36}H_{31}N_3O_3$  (553.2) Ber. 553.2365 Gef. 553.2352 (ms).- IR (KBr): 3050 (Ph); 2940; 2880 (NMe); 1680 (PhCO); 1640 (C=C)  $cm^{-1}$ .- UV (EtOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ): 205 (4.87), 278 (4.09).-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.4-8.06 (m; 2H, H-2 und H-6 der Benzoylgruppe), 8.03-7.83 (m; 2H, H-2 und H-6 der 7-Phenylgruppe), 7.6-7.3 (m; 6H, arom.), 7.23-6.8 (m; 10 H, arom.), 4.36 (s; 1H, H-5), 4.2-3.43 (m; 4H, aliph.), 3.43 (s; 3H, NMe), 3.3 (s; 3H, NMe).-  $^{13}C$ -NMR (Auszug) ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.8 (CO der Seitenkette), 46.2 (C-6), 41.4 (C-1'), 40.1 (C-2'), 34.7 (C-5), 29.6 und 27.9 (2x NMe).- MS (70 eV):  $m/z$  = 553 (0.4%,  $M^+$ ), 448 (9), 443 (47), 345 (79,  $M - Chalkon$ ) $^+$ , 344 (100,  $M - 209$ ) $^+$ , 268 (39), 208 (26), 207 (25).

*5,6-Dihydro-1,3-dimethyl-7-phenyl-6-(3-phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-yl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)dion (13b)*

Darstellung analog **13a** aus 0.59 g (2 mmol) **9b** und 0.15 g (1 mmol) **4c**. Feine, gelbe Kristalle. Ausb. 0.55 g (76%). Schmp. 204-205°C (EtOH).-  $C_{42}H_{43}N_3O_9$  (733.3) Ber. 733.2935 Gef. 733.2967 (ms).- IR (KBr): 3060 (Ar); 2940; 2820 (OMe); 1700 (PhCO); 1650 (Lactam)  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.35-8.17 (m; 2H, arom.), 8.13-7.95 (m; 2H, arom.), 7.66-7.4 (m; 6H, arom.), 6.2 (s; 4H, H-2', -6'), 4.4 (s; 1H, H-5), 4.0-3.68 (m; 3H, aliph.), 3.77 (s; 9H, 3x OMe), 3.68 (s; 3H, OMe), 3.53 (s; 6H, 2x OMe), 3.46 (s; 3H, NMe), 3.33 (s; 3H, NMe).

*5,6-Dihydro-1,3-dimethyl-7-(2-furyl)-6-[1-phenyl-3-(2-furyl)-3-oxoprop-1-yl]-5-phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (13c)*

Darstellung analog **13a** aus 0.39 g (2 mmol) **9c** und 0.15 g (1 mmol) **4c**. Gelbe Kristallschuppen. Ausb. 0.43 g (81%). Schmp. 205-206°C (EtOH).-  $C_{32}H_{27}N_3O_5$  (533.6) Ber. C 72.0 H 5.10 N 7.9 Gef. C 71.8 H 5.00 N 7.9.- IR (KBr): 3100; 3020 (Ar); 2940; 2880 (CH,  $CH_2$ ); 1690 (ArCO); 1650 (Lactam)  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.70-7.68 (m; 1H, H-5 bzw. H-5'), Furan, 7.62-7.60 (m; 1H, H-5 bzw. H-5'), Furan, 7.58 (d; 1H, H-3 bzw. H-3', Furan, J = 4 Hz), 7.24 (d; 1H, H-3 bzw. H-3', Furan, J = 4 Hz), 7.18-7.08 (m; 8H, arom.), 6.96-6.87 (m; 2H, arom.), 6.61 (dd; 1H, H-4 bzw. H-4', Furan, J = 4.0 und 1.5 Hz), 6.57 (dd; 1H, H-4 bzw. H-4', Furan, J = 4.0 und 1.5 Hz), 4.28 (s; 1H, H-5), 3.82-3.74 (m; 3H, H-2' und H-1'), 3.61 (d; 1H, H-6; J = 4Hz), 3.39 (s; 3H, NMe), 3.4-3.3 (m; 1H, H-2'), 3.26 (s; 3H, NMe).-  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = (Auszug) 186.73 (C=O), 46.51 (C-6), 42.08 (C-1'), 39.84 (C-2'), 34.41 (C-5), 29.59 (NMe), 27.80 (NMe).

*5,6-Dihydro-1,3-dimethyl-5,7-diphenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (12a)*

2.08 (10 mmol) **9a** und 1.55 g (10 mmol) **4c** werden in 15 ml EtOH und 5 ml 10 proz. Natriumethylatlösung zum Sieden erhitzt und dann mit 50 ml

EtOH, ca. -60°C kalt, versetzt. Beim Stehen fällt ein hellgelber Niederschlag an, der aus EtOH kristallisiert wird. Hellgelbe Plättchen. Ausb. 1.1 g (32%), Schmp. 213-214°C (EtOH).-  $C_{21}H_{19}N_3O_2$  (345.1) Ber. 345.1439 Gef. 345.1458 (ms).- IR (KBr): 3060; 3010 (Ph); 2910; 2890 (CH,  $CH_2$ ); 1690 (PhC=N); 1650 (Lactam)  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.11-7.93 (m; 2H, arom. H-2, -6), 7.6-7.31 (m; 3H, arom. H-3, -4, -5), 7.17 (s; 5H, Ph an C-5), 4.37 (dd; 1H, H-5, J = 1.5 und 9.9 Hz), 3.73 (s; 3H, NMe), 3.6 (dd; 1H, H-6, J = 1.5 und 17.4 Hz), 3.37 (s; 3H, NMe), 2.93 (dd; 1H, H-6, J = 10 und 17.4 Hz).- MS (70 eV):  $m/z$  = 345 (65%,  $M^+$ ), 268 (100,  $M - C_6H_5$ ) $^+$ , 211 (22), 54 (28).

*1,3-Dimethyl-5,7-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (14a)*

0.55 g (1 mmol) **13a** werden in 10 proz. Natriumethylatlösung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. und Neutralisieren mit verd.  $H_2SO_4$  erhält man einen Rückstand, der mehrfach mit Toluol digeriert wird. Der jetzt verbleibende Rückstand wird aus MeOH/Wasser kristallisiert. Farbloses, mikrokristallines Pulver. Ausb. 12%. Schmp. 263-264°C $^{12)}$ .-  $C_{21}H_{21}N_3O_2$  (347.4).- IR (KBr): 3310 (NH); 3010 (Ph); 2960; 2880 (CH,  $CH_2$ ); 1700 (Lactam)  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.3 (s; 5H, Ph), 7.2 (s; 5H, Ph), 4.76 (s; br. 1H, NH), 4.6-3.76 (m; 2H, H-5, -7), 3.4 (s; 3H, NMe), 3.16 (s; 3H, NMe), 2.43-1.6 (m; 2H, H-6).

*1,3-Dimethyl-5,7-diphenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion(15a)*

Die Toluolphase (s. **14a**) wird i.Vak. eingeengt und der Rückstand mehrfach mit Ether digeriert. Umkristallisation aus Ethanol. Farblose Kristalle. Ausb. 0.2 g (61%). Schmp. 251-252°C (EtOH); 250-252°C $^{12)}$ .-  $C_{21}H_{17}N_3O_2$  (343.4).- IR (KBr): 3010 (Ph); 2940; 2860 (Me); 1690 (Lactam)  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.26-8.03 (m; 2H, arom. H-2, -6), 7.6-7.2 (m; 8H, arom. + 1H heteroaromat.), 3.83 (s, 3H, NMe), 3.03 (s, 3H, NMe).

## Literatur

- 1 R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 709 (1984); 322, 285 (1989).
- 2 Zur substituentenabhängigen Steuerung der Ladungsdichten ambidenter Nucleophile vgl. E. Anders, U. Korn und A. Stankowiak, Chem. Ber. 122, 105 (1989) und dort zit. Literatur.
- 3 Eine Einführung: T. Clark, "A Handbook of Computational Chemistry", John Wiley and Sons, New York 1985, ISBN: 0741-88211-9; s. auch Lit. 6b).
- 4 AM1: M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy und J.J.P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 112, 1920 (1985); PM3: s. Lit. 6b).
- 5 MOPAC (Version 4.0): QCPE Nr. 455 (1983).
- 6 a) Details zur PRECISE-Operation: D.B. Boyd, D.W. Smith, J.J.P. Stewart und E.J. Wimmer, J. Comput. Chem. 9, 387 (1988); ferner: MOPAC-Manual (Version 4.0), beziebar von QCPE, University of Indiana, Bloomington, IN 47405 (USA).  
b) J.J.P. Stewart: "MOPAC: - A Semiempirical Molecular Orbital Program" J. Computer Aided Molecular Design 4, 1 (1990).
- 7 Zur C-Nucleophilie der Enaminone: Vgl. J.V. Greenhill, Chem. Soc. Rev. 6, 277 (1977).
- 8 Infolge des Einflusses der polaren  $\beta$ -Carbonylgruppe des Enamins **B** wird im Vergleich zum Enamin **A** die Ladungsalternanz erhöht.
- 9 Eine theoretische Begründung für diesen kollektiven Einfluß der drei Aminogruppen des 2,4,6-Triaminopyrimidins wird an anderer Stelle publiziert.
- 10 Zur Anwendbarkeit der AM1-Methode für die Berechnung heterocyclischer Tautomerer vgl. A.R. Katritzky, K. Yannakopoulou, E. Anders, J. Stevens und M. Szafran, J. Org. Chem. 55, 5683 (1990) und dort zit. Literatur.
- 11 Vgl. hierzu: H.O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun: " $^{13}C$ -NMR-Spektroskopie", S. 88 und dort zit. Literatur, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1984.

- 12 Umsetzungen von 6-Aminouracilen mit Benzylidenacetessigsäureestern zu 5,8-Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäureestern wurden kürzlich beschrieben: H. Kajino und K. Meguro, *Heterocycles* *31*, 2153 (1990).
- 13 unveröffentlichte Ergebnisse, Habilitationsschrift R. Troschütz, Bonn 1986.
- 14 S. Wawzonek, *J. Org. Chem.* *41*, 3149 (1976).
- 15 R. Troschütz und H.J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* *311*, 406 (1978).
- 16 K. Petrov, A. Kirfel, G. Will, R. Troschütz und H.J. Roth, *Cryst. Struct. Comm.* *10*, 73 (1981); *C.A.* *94*, 165959y (1981).
- 17 J. Kuthan, P. Nesvadba, Z. Donnerova und P. Trska, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* *42*, 2152 (1977).
- 18 P. Bhuyan, R.C. Boruah und J.S. Sandhu, *J. Org. Chem.* *55*, 568 (1990). [Ph930]