

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 406–414 (1978)

Reinhard Troschütz und Hermann J. Roth

Versuche zur Synthese von pharmakologisch wirksamen Heterocyclen via Mannich-Reaktion, 3. Mitt.²⁾

Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione (5-Desazapteridine)*

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 29. April 1977)

6,7-Substituierte Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione entstehen durch Kondensation von Arylalkanon-Mannichbasen bzw. ihren Hydrochloriden mit 4-Aminouracilen. Als Zwischenstufen werden 5,6-Dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione isoliert.

Synthesis of Pharmacologically Active Heterocyclic Compounds by Application of the Mannich Reaction, III: Synthesis of Pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones (5-Deazapteridines)

Pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones are prepared by condensation of 4-aminouracils with Mannich bases (or their hydrochlorides) of arylalkylketones. 5,6-Dihydropyridopyrimidines were isolated as intermediates.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Synthese von Heterocyclen aus Mannichbasen wurde gefunden, daß sich Keton-Mannichbasen mit Enaminocarbonylverbindungen im Sinne einer Hantz'schen Dihydropyridinsynthese zu 1,4-Dihydropyridin- und Pyridinderivaten umsetzen lassen^{1,2)}. Um die Anwendungsbreite dieser Reaktion zu prüfen, haben wir strukturell unterschiedliche Enaminocarbonylverbindungen mit Keton-Mannichbasen zur Reaktion gebracht.

Bei Einsatz von 4-Aminouracilen als heterocyclischen Enaminocarbonylverbindungen, worüber im Folgenden berichtet werden soll, sind Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione zu erwarten, die interessante biologische Wirkungen wie Hemmung des Tumorstadiums³⁾, Hemmung der Dihydrofolatreduktase⁴⁾ und, wie neuerdings beobachtet, eine zentrale Dämpfung⁵⁾ zeigen.

* Auszugsweise vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Frankfurt/Main im Oktober 1976.

1 H. J. Roth und R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 48 (1977).

2 2. Mitt.: R. Troschütz und H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 400 (1978).

3 B. S. Hurlbert, R. Ferone et al., J. Med. Chem. 11, 711 (1968).

4 J. L. Shim, R. Nien und A. D. Broom, J. Org. Chem. 37, 578 (1972).

5 Patent Japan Kokai 7493,394; C. A. 82, 156359c (1975).

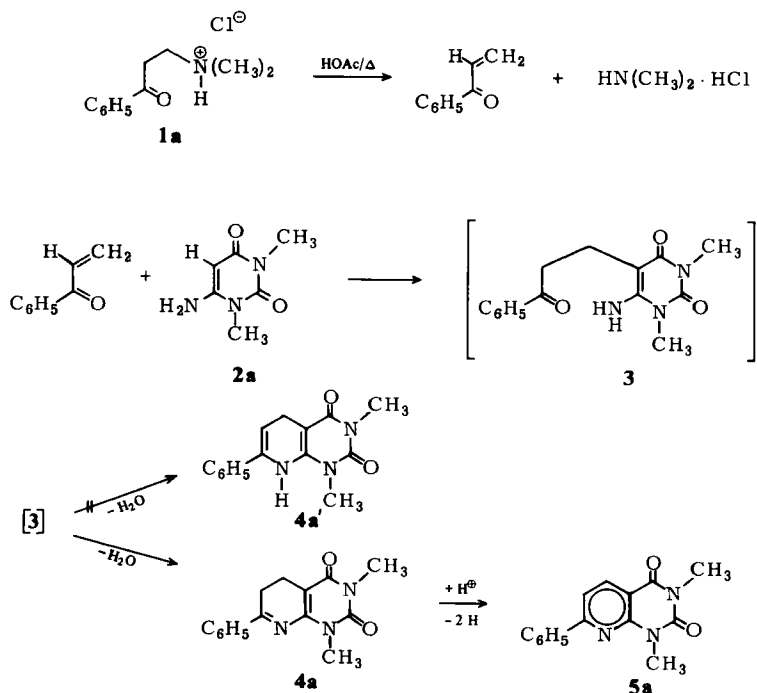
Die genannten Eigenschaften ließen die Synthese weiterer Derivate dieses Ring-systems sinnvoll erscheinen.

Bekanntlich neigen Keton-Mannichbasen, die Dimethylamin als Aminkomponente enthalten, besonders leicht bei erhöhter Temperatur zur Amineliminierung. Es werden daher hauptsächlich Mannichbasen dieses Typs zur Darstellung der reaktionsfähigen α -Methylenketone verwendet. Aus den so erhaltenen Vinylketonen und 4-Aminouracilen sollte zunächst die Darstellung der bisher wenig beschriebenen Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidindione^{6,7)} möglich sein.

Mit dem N,N'-dialkylsubstituierten Uracil **3a** und der Aryl-alkylketon Mannich-base **1a** wird nach mehrstündigem Erhitzen in Eisessig ein Gemisch der Pyridopyrimidine **4a** und **5a** erhalten. Eine Auftrennung des Substanzgemisches erfolgt säulenchromatographisch. Auf Grund der spektroskopischen Daten der Reaktionsprodukte **4a** und **5a** kann folgender Reaktionsablauf angenommen werden:

Das durch Amineliminierung aus **1a** entstehende 1-Phenyl-2-propen-1-on addiert das 4-Aminouracilderivat **2a** unter Bildung eines 5-Benzoyl-äthyl-uracils **3**. Dieses

Formelschema 1



6 V. Papesch, US Patent Nr. 3,235,554 (1966); C. A. 64, 14198 (1966).

7 Y. Tamura, T. Sakaguchi, T. Kawasak und Y. Kita, Heterocycles 3, 183 (1975).

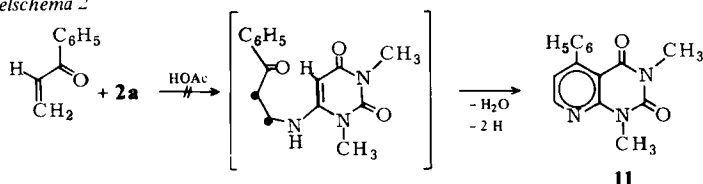
nicht isolierbare β -acyläthylierte Enamin cyclisiert dann zu dem gelben 5,6-Dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin **4a**. Die 3,4-Dihydropyridinstruktur von **4a** wird durch das Fehlen einer N-H-Bande im IR und die im $^1\text{H-NMR}$ auftretenden Signale der Methylenprotonen an C-6 und C-7 bei $\delta = 2,7\text{--}3,0$ ppm bewiesen.

Das zunächst erwartete^{1,2)} 5,8-Dihydroisomer **4a'** mit einer 1,4-Dihydropyridinstruktur entsteht nicht.

Damit weicht das Reaktionsverhalten des 4-Aminouracils **2a** von dem der alicyclischen Enaminocarbonylverbindungen, beispielsweise von dem des primären Enamins des Dihydroresorcins oder des Dimedons, ab. Eine mögliche Ursache kann in der Struktur des 4-Aminouracils gesehen werden, das als Enamino-amid zu bezeichnen ist. Es wird angenommen, daß auf Grund der gegenüber einer Acylgruppe abgeschwächten elektronenziehenden Eigenschaft der Amidgruppe und einer ebenfalls fehlenden elektronegativen Gruppe in Position 6 eine Kondensation nur zum Ketimin stattfindet. Der vermutete Einfluß der Amidgruppierung auf die Bildung einer Ketimin-statt einer Enaminstruktur wird zur Zeit an aliphatischen und weiteren heterocyclischen Enaminoamiden untersucht.

Die Bildung eines isomeren Pyridopyrimidins **11** aus dem Vinylketon und **2a** nach Art einer *Döbner-Miller*-Synthese kann auf Grund des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **5a** ausgeschlossen werden. Für die heteroaromatischen Protonen von **5a** wird eine Kopplungskonstante von $J = 8$ Hz gemessen, die für 5,6-unsubstituierte Pyrido[2,3-d]pyrimidine typisch ist⁸⁾. Die mögliche Bildung von **11** mußte in Betracht gezogen werden, da *Paterson und Wood*⁹⁾ mit Vinylketonen und 4-Alkyl-aminouracilen in 5-Stellung substituierte Pyrido-pyrimidine erhalten hatten.

Formelschema 2



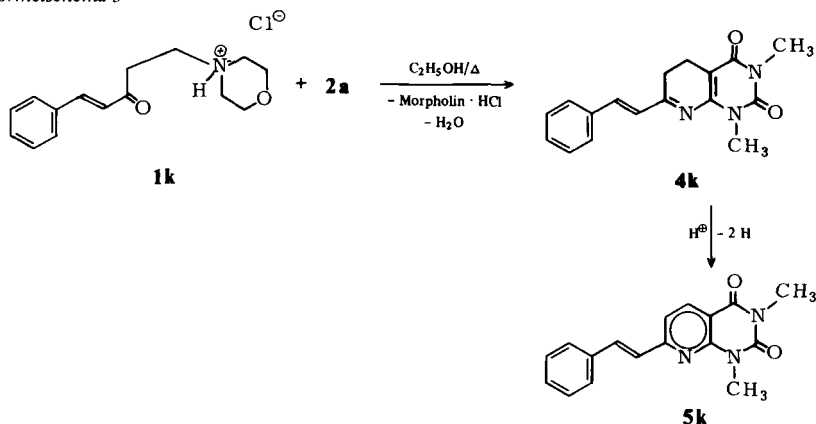
Wird die Umsetzung von **1a** mit **2a** in Wasser oder Äthanol vorgenommen, so bildet sich ebenfalls ein Gemisch von **4a** und **5a**. Der Anteil an Dihydroderivat ist hier jedoch größer als bei der Umsetzung in siedendem Eisessig. Das säulenchromatographisch abgetrennte 5,6-Dihydropyridopyrimidin **4a** ist sehr oxidationsempfindlich und wird an der Luft zum größten Teil zum Pyridinderivat **5a** dehydriert. Bei Verwendung der Benzyliden-aceton-Mannichbase **1k** wird nach der Umsetzung mit **2a** in siedendem Äthanol das gelb-orange gefärbte Dihydropyridopyrimidin **4k** in guten

8 W. J. Irwin und D. G. Wibberley in "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. 10, Herausgeber: A. R. Katritzky und A. J. Boulton, Academic Press, New York 1969.

9 Th. Paterson und H. C. S. Wood, J. Chem. Soc. 1972, 1041.

Ausbeuten neben geringen Mengen an **5k** isoliert. **4k** erweist sich, verglichen mit **4a**, als weniger oxidationsempfindlich, was auf eine mögliche Stabilisierung durch Vergrößerung des konjugierten Systems zurückzuführen ist.

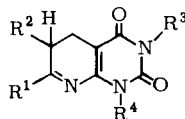
Formelschema 3



In analoger Weise lassen sich die Aryl-alkanon-Mannichbasen bzw. ihre Hydrochloride **1a–k** mit den Uracilen **2a** und **2b** (3-Allyl-4-amino-uracil) zu substituierten Dihydro-[2,3-d]pyrimidinen umsetzen, die unter den gewählten Reaktionsbedingungen jedoch leicht zu den Pyrido[2,3-d]pyrimidinen vom Typ **5** bzw. **7** dehydriert werden. Tab. 1 zeigt einige isolierte Dihydropyridopyrimidine.

Tab. 1:

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
4a	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃
4f	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃
4k	C ₆ H ₅ CH=CH	H	CH ₃	CH ₃
6a	C ₆ H ₅	H	H	Allyl

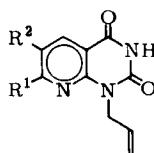
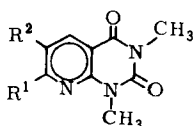


Eine säulenchromatographische Abtrennung der Dihydroderivate gelingt nicht immer, da während der Trennung eine Oxidation zu Verbindungen vom Typ **5** und **7** stattfindet. Um in einem Arbeitsgang direkt zu Pyridopyrimidinen vom Typ **5** und **7** zu gelangen, erhitzt man die Reaktanden zunächst unter Rückfluß in Eisessig; anschließend wird nach Erhöhung des pH-Wertes im Reaktionsansatz weiter erhitzt. Die gelbe Farbe der Lösung, die auf die gebildeten Dihydropyridopyrimidine zurückzuführen ist, verschwindet. Nach dem Erkalten lassen sich die Pyridopyrimidine in mittleren Ausbeuten als farblose, im UV fluoreszierende, gut kristallisierende Verbindungen isolieren.

Tab. 2:

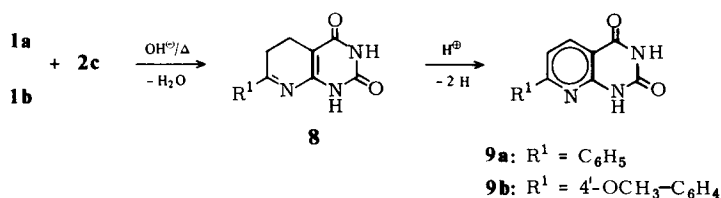
5	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	H
b	4'-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H
c	4'-Cl-C ₆ H ₄	H
d	4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	H
e	2'-Naphthyl	H
f	C ₆ H ₅	CH ₃
g	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
h	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
k	C ₆ H ₅ -CH=CH	H

7	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	H
b	4'-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H
c	4'-Cl-C ₆ H ₄	H
f	C ₆ H ₅	CH ₃
i	4'-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃



Nach Klärung des Reaktionsablaufes an den einfacher zu handhabenden am Ringstickstoff substituierten 4-Aminouracilen 2a und 2b wird auch 4-Aminouracil (2c) mit einigen Aryl-alkanon-Mannichbasen umgesetzt. Auf Grund der geringen Löslichkeit von 2c arbeitet man zunächst in NaOH/Wasser, wobei ein Gemisch der Pyridopyrimidine vom Typ 8 und 9 anfällt. Durch weiteres Erhitzen in saurer Lösung lassen sich die primär gebildeten Dihydropyridopyrimidine 8 in die N,N'-unsubstituierten Pyridopyrimidine vom Typ 9 überführen.

Formelschema 4



NMR-spektroskopisch läßt sich der Verlauf der Oxidation einiger Dihydro-pyridopyrimidine zu den entsprechenden Pyridopyrimidinen gut verfolgen: So verschwindet bei 4a innerhalb von 24 Std. das Multiplett der Methylenprotonen an C-5 und C-6 bei $\delta = 2,7-3,0$ ppm. Gleichzeitig treten im Heteroaromatenbereich zwei Dubletts auf, die die Aromatisierung zu einem 5,6-unsubstituierten Pyrido[2,3-d]pyrimidin beweisen. Bei in 6-Stellung substituierten Dihydropyridopyrimidinen, beispielsweise 4f in Tab. 1, kommt es zu einer erwarteten Aufspaltung der Signale des

Substituenten an C-6 mit dem Proton an C-6. Die Protonen der Methylgruppe sind zu einem Dublett aufgespalten. Nach erfolgter Aromatisierung zu **5f** sind sie als ein Singulett bei $\delta = 2,63$ ppm zu sehen. Gleichzeitig findet man bei $\delta = 8,2$ ppm das zugehörige Singulett des Pyridinprotons an C-5.

Eine mögliche Disproportionierung des Dihydropyridopyrimidins **4a** bzw. **4f** in ein Pyridin- und ein Tetrahydropyridinderivat findet nicht statt. Die Bildung eines Tetrahydropyridins hätte zu neuen charakteristischen Signalen im Bereich der Methylenprotonen geführt, was nicht der Fall war.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. ²⁾

MS: CH 7 Varian Mat (70 eV)

Verwendete Keton-Mannichbasen-Hydrochloride, hergestellt in Anlehnung an ¹⁰⁾.

- 1a: β -Dimethylamino-propiophenon-HCl
- 1b: β -Dimethylamino-4'-methoxy-propiophenon-HCl
- 1c: β -Dimethylamino-4'-chlor-propiophenon-HCl
- 1d: β -Dimethylamino-4'-methyl-propiophenon-HCl
- 1e: 3-Dimethylamino-1-(2'-naphthyl)-propan-1-on-HCl
- 1f: 2-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-propan-1-on-HCl
- 1g: 2-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-butan-1-on-HCl
- 1h: 3-Dimethylamino-1,2-diphenyl-propan-1-on-HCl
- 1i: 2-Dimethylaminomethyl-1-(4'-chlorphenyl)-propan-1-on-HCl
- 1k: 5-Mopholino-1-phenyl-1-penten-3-on-HCl

1,3-Dimethyl-7-phenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (**4a**)

2,13 g (0,01 mol) **1a** und 1,55 g (0,01 mol) 4-Amino-1,3-dimethyl-uracil (**2a**) werden in 50 ml Wasser 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten werden die gelben Kristallkrusten an Kieselgel aufgetrennt. Durch Einengen der gelben Fraktion erhält man **4a**. Gelbe Kristalle; gut löslich in CHCl_3 , Benzol, Äthylacetat, Aceton; weniger löslich in Methanol, Äthanol, Schmp. $160-161^\circ$ (Äthanol). Ausb. 29 % d. Th. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (269,29) Ber.: C 66,90 H 5,61 N 15,61; Gef.: C 66,62 H 5,47 N 15,31. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) 8,2–7,93 (m; 2H arom.), 7,66–7,3 (m; 3H arom.) 3,63 (s; N- CH_3), 3,4 (s; 3H N CH_3), 3,06–2,5 (m; 4H aliph.). IR: 1690 cm^{-1} (C=O) in CHCl_3 : 1695 cm^{-1} (C=O) keine N-H-Bande. MS: m/e = 269 (M^+ 72,2 %).

7-Phenyl-1,3,6-trimethyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (**4f**)

Analog **4a** aus **1f** und **2a**. Gelbe Kristalle; Löslichkeit wie bei **4a**. Schmp.: 159° (Äthanol). Ausb.: 37 % d. Th. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (283,32). Ber.: C 67,87 H 6,05 N 14,83; Gef.: C 67,43 H 6,11 N 14,96.

7-Styryl-1,3-dimethyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (**4k**)

3,27 g (0,01 mol) **1k** und 1,55 g **2a** werden in 100 ml Äthanol 3 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Kristalle aus Äthanol umkristallisiert. Gelb-orange gefärbte Nadeln. Schmp.: $186-187^\circ$ (Äthanol). Ausb.: 48 % d. Th. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (283,32) Ber.: C 67,82 H 6,05

10 Organikum, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.

N 14,83; Gef.: C 67,62 H 6,10 N 14,77. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) 7,76–7,26 (m; 5H arom. + 1 H olefin.), 7,16 u. 7,26 (d; 1H olefin.) 3,56 (s; N-CH₃), 3,36 (s; N-CH₃), 2,6 (s; 4 H aliph.), MS: m/e 295 (M⁺ 88,5 %).

1-Allyl-7-phenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5a)

Analog **4a** aus je 0,01 mol **1a** und 3-Allyl-4-amino-uracil (**2b**). Gelbe Kristalle; löslich in NaOH, in Äthanol, Methanol; weniger in Benzol, Dioxan. Schmp.: 210–212° (Äthanol), Ausb.: 36 % d. Th. C₁₆H₁₅N₃O₂ (281,3) Ber.: 68,31 H 5,38 N 14,94; Gef.: C 68,12 H 5,02 N 14,66.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyrido[2,3-d]pyrimidine vom Typ 5 und 7.

Je 0,025 mol Keton-Mannichbasen Hydrochlorid **1a–k** und 0,02 mol 4-Aminouracil **2a** bzw. **2b** werden in 50 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 60 Min. werden 0,5 ml konz. Salzsäure zugegeben und weiter erhitzt; die gelbe Farbe der Reaktionslösung verschwindet. Nach ca. 2 Std. ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten kristallisieren die Pyridopyrimidine aus oder werden durch Einengen des Ansatzes i. Vak. gewonnen. Die Pyridopyrimidine fallen zum größten Teil als farblose, feine Nadeln an, deren Lösung im UV (254 nm) stark hellblau fluoresziert. Sie sind gut löslich in CHCl₃, Dioxan, Benzol; weniger löslich in Äthanol, Methanol.

1,3-Dimethyl-7-phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5a)

Aus **1a** und **2a**. Schmp.: 156–157°¹¹⁾ (Äthanol). Ausb.: 64 % d. Th. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) 8,46 u. 8,36 (d; J = 8 Hz, 1H heteroaromat.), 8,2–8,0 (m; 2H arom.), 7,66 u. 7,5 (d; 1H heteroaromat.), 7,6–7,3 (m; 3H arom.), 3,76 (s; N-CH₃), 3,46 (s; N-CH₃). MS: m/e 267 (M⁺ 100 %).

1,3-Dimethyl-7(4'-methoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5b)

Aus **1b** und **2a**. Schmp.: 164° (Äthanol). Ausb.: 47 % d. Th. C₁₆H₁₅N₃O₂ (297,30) Ber.: C 64,63 H 5,09; Gef.: C 64,82 H 5,13.

1,3-Dimethyl-7(4'-chlorphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5c)

Aus **1a** und **2a**. Schmp.: 139–140° (Äthanol). Ausb.: 57 % d. Th. C₁₅H₁₂N₃O₂Cl (301,78) Ber.: C 59,64 H 3,97; Gef.: C 59,68 H 3,99.

1,3-Dimethyl-7(4'-methylphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5d)

Aus **1d** und **2a**. Schmp.: 173–174° (Äthanol). Ausb.: 47 % d. Th. C₁₆H₁₅N₃O₂ (281,3) Ber.: C 68,31 H 5,38; Gef.: C 68,02 H 5,32.

1,3-Dimethyl-7(2'-naphthyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5e)

Aus **1e** und **2a**. Schmp. 210–211° (Äthanol). Ausb.: 45 % d. Th. C₁₉H₁₅N₃O₂ (317,33) Ber.: C 71,91 H 4,67; Gef.: C 71,38 H 4,77.

7-Phenyl-1,3,6-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5f)

Aus **1f** und **2a**. Schmp.: 162–163° (Äthanol). Ausb.: 42 % d. Th. C₁₆H₁₅N₃O₂ (281,30) Ber.: C 68,31 H 5,38 N 14,94; Gef.: C 67,84 H 5,38 N 15,02. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) 8,26 (s; 1H heteroaromat.) 2,46 (s; CH₃).

¹¹ H. Bredereck, G. Simchen, R. Wahl und F. Effenberger, Chem. Ber. 101, 512 (1968).

6-Äthyl-7-phenyl-1,3-dimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5g)

Aus **1g** und **2a**. Schmp.: 164–165° (Äthanol). Ausb.: 44 % d. Th. C₁₇H₁₇N₃O₂ (295,33) Ber.: C 69,13 H 5,80; Gef.: C 69,93 H 5,52.

6,7-Diphenyl-1,3-dimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5h)

Aus **1h** und **2a**. Schmp.: 204–205° (Äthanol). Ausb.: 42 % d. Th. C₂₁H₁₇N₃O₂ (343,37) Ber.: C 73,45 H 4,99; Gef.: C 73,24 H 4,99.

1,3-Dimethyl-7-styryl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (5k)

Aus **1k** und **2a**. Schmp.: 185–186° (Äthanol). Ausb.: 54 % d. Th. C₁₇H₁₅N₃O₂ (293,31) Ber.: C 69,61 H 5,15; Gef.: C 69,91 H 5,28.

1-Allyl-7-phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (7a)

Aus **1a** und **2b**. Schmp.: 235–236° (Äthanol). Ausb.: 57 % d. Th. C₁₆H₁₃N₃O₂ (279,29) Ber.: C 68,80 H 4,69 N 15,05; Gef.: C 68,78 H 4,8 N 14,80.

1-Allyl-7(4'-methoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (7b)

Aus **1b** und **2b**. Schmp.: 216–217° (Äthanol). Ausb.: 43 % d. Th. C₁₇H₁₅N₃O₃ (309,31) Ber.: C 66,01 H 4,89; Gef.: C 65,62 H 4,79.

1-Allyl-7(4'-chlorphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (7c)

Aus **1c** und **2b**. Schmp.: 215–216° (Äthanol). Ausb.: 39 % d. Th. C₁₆H₁₂N₃O₂Cl (313,40) Ber.: C 61,2 H 3,82; Gef.: C 62,04 H 4,24.

1-Allyl-6-methyl-7-phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (7f)

Aus **1f** und **2b**. Schmp.: 185–186° (Äthanol). Ausb.: 57 % d. Th. C₁₇H₁₅N₃O₂ (293,31) Ber.: C 69,61 H 5,15; Gef.: C 69,66 H 5,08.

1-Allyl-7(4'-chlorphenyl)-6-methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (7i)

Aus **1i** und **2b**. Schmp.: 215–216° (Äthanol). Ausb.: 42 % C₁₇H₁₄N₃O₂Cl (327,81) Ber.: C 62,27 H 4,27; Gef.: C 62,81 H 4,13.

7-Phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (9a)

4,26 g (0,02 mol) **1a** und 2,54 g (0,02 mol) 4-Aminouracil (**2c**) werden in 30 ml 5 proz. Natronlauge 20 Min. erhitzt. Nach Zugabe von 50 ml Eisessig/Salzsäure conc. = 10/1 wird ca. 1 Std. weiter erhitzt. Nach dem Einengen fallen Kristalle an, die aus DMF/Wasser umkristallisiert werden. Schmp.: 340–344°^{12,13}.

7-(4'-Methoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (9b)

Analog **9a** aus **1b** und **2c**. Schmp.: 340° (Wasser/DMF) Ausb.: 39 % d. Th. C₁₄H₁₁N₃O₃ (269,25) Ber.: C 62,45 H 4,12; Gef.: C 61,86 H 4,25. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ (ppm) 11,5 u. 11,3 (s; je

12 R. K. Robins und G. H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc. 1958, 3449.

13 H. Pasedach und M. Seefelder, BASF Patent Ger. 1040040; C. A. 55, 6507 (1961).

1H NH) mit D₂O/CF₃COOD austauschbar, 8,36 und 8,21 (d; J = 8 Hz; 1H heteroaromat.), 7,81 und 7,66 (d; J = 8 Hz; 1H heteroaromat.) 8,21 und 8,05 (d; 2H aromat.), 7,16 und 7,00 (d; J = 9 Hz; 2H aromat.), 3,31 (s; 3H OCH₃).

Anschrift: Dr. R. Troschütz, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich.

[Ph 853]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 414–420 (1978)

Werner Löwe

4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 25. Mai 1977)

Aus Dehydracetsäure (1), N,N-Dimethylformamiddimethylacetal und Hydroxylamin kann in einer Zweistufenreaktion ein Pyranopyridin mit vinylogem Hydroxamsäurestrukturen dargestellt werden. Der Bruttoformel C₉H₈N₂O₄ entsprechend werden die Isomere 5a–8b diskutiert. Die Existenz von 5a wird in Lösung mit Hilfe seiner spektralen Daten (MS, IR, NMR) nachgewiesen.

4-Hydroxy-5-hydroxyimino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridine 8-Oxide

In the course of studies on the reaction between dehydroacetic acid (1), N,N-dimethylformamide dimethyl acetal and hydroxylamine, a new two-step synthesis of a pyranopyridine with the structure of a vinylogous hydroxamic acid was discovered. The isomeric structures 5a–8b, derived from the empirical formula C₉H₈N₂O₄ are discussed. The existence of 5a in solution is indicated by the spectral data (ms, ir, nmr).

Dehydracetsäure (1) kondensiert mit Dimethylformamidacetal zum vinylogem Säureamid 2¹⁾. Dieses kann mit Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung in Gegenwart von Lauge umgesetzt werden. Nach dem Ansäuern fällt ein Reaktionsprodukt aus, dem die Bruttoformel C₉H₈N₂O₄ zukommt²⁾. Demzufolge haben zwei Moleküle Hydro-

1 W. Löwe, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 931 (1977).

2 W. Löwe, J. Heterocycl. Chem., im Druck.