

## Über 4-Ureidooctahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidinone

(Über Heterocyclen, 18. Mitt.)

Von

G. Zigeuner, E. A. Gardziella und W. Wendelin

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 15. Februar 1969)

5,6-Dihydro-2*H*-pyran-3-aldehyde reagieren mit Harnstoff zu 4-Ureidooctahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-onen. Einwirkung von Säure führt das 4-Ureidooctahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-on in das 4-(2-Hydroxyäthyl)-hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-dion über.

*Heterocycles, XVIII: 4-Ureido-octahydropyrano[4,3-*d*]-pyrimidinones*

5,6-Dihydro-2*H*-pyran-3-aldehydes react with urea to give 4-ureidooctahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-ones. 4-Ureidooctahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-one is cleaved by HCl to 4-(2-hydroxyethyl)-hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-dione.

Wie in der 16. Mitt. dieser Reihe<sup>1</sup> gezeigt wurde, reagieren 3,4-Dihydro-2*H*-pyran-2-aldehyde mit Harnstoffen im sauren Medium zu 2-Bisureidomethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyranen. Im Gegensatz hierzu entstehen bei Umsetzung der 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-3-aldehyde (1 bzw. 2)<sup>2-4</sup> mit Harnstoff im sauren Medium Abkömmlinge des 6-Ureidotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinons, das 4-Ureido-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-on (3) bzw. das 5,7-Dimethylderivat 4. 3, 4 zeigen die für 6-Ureidotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone charakteristischen Reaktionen<sup>5, 6</sup>: Verschmelzen mit Chloralhydrat und wenig Eisessig führt

<sup>1</sup> G. Zigeuner und W. Wendelin, Mh. Chem. **99**, 2111 (1968).

<sup>2</sup> J. H. Helberger, Priv. Mitt. 1944.

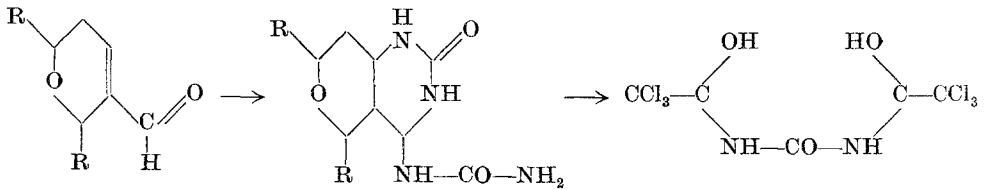
<sup>3</sup> R. H. Hall und E. S. Stern, J. Chem. Soc. [London] **1950**, 490.

<sup>4</sup> F. E. Bader, Helv. Chim. Acta **36**, 215 (1953).

<sup>5</sup> G. Zigeuner und W. Rauter, Mh. Chem. **96**, 1950 (1965).

<sup>6</sup> G. Zigeuner, E. A. Gardziella und G. Bach, Mh. Chem. **92**, 31 (1961).

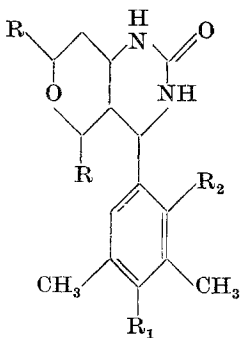
zu Dichloralharstoff (5); 2,4-Xylenol und 2,6-Xylenol verdrängen beim Erhitzen in wäßrig-alkohol. Salzsäure den Ureidorest von 3 bzw. 4 unter Bildung des 4-(2- bzw. 4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-ons (6 bzw. 8) sowie des 4-(2-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-5,7-dimethyl-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-ons (7). Für die angegebene Struktur spricht die Tatsache, daß 6 bzw. 7 mit Acetaldehyd in das 8,10,12-Trimethyl-



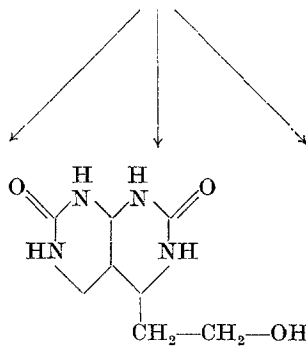
1: R = H  
2: R = CH<sub>3</sub>

3: R = H  
4: R = CH<sub>3</sub>

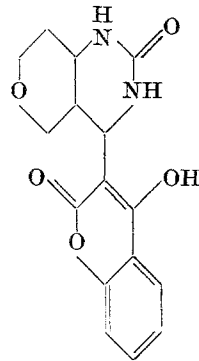
5



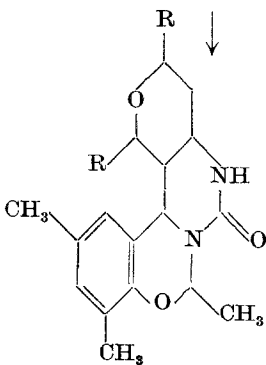
6: R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH  
7: R = CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH  
8: R = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = OH



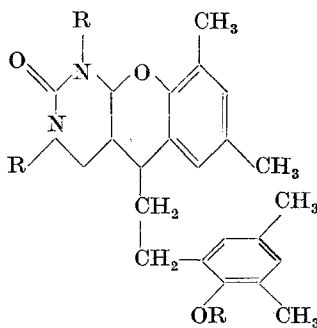
12



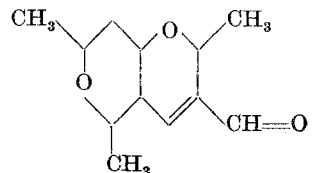
11



9: R = H  
10: R = CH<sub>3</sub>



13: R = H  
14: R = -CO-CH<sub>3</sub>



15

3, 4, 4a, 5, 13b, 13c-hexahydro-1*H*,8*H*-pyrano[4',3':4,5]pyrimido[1,6-*c*]-[1,3]benzoxazin-6-on (9) bzw. das 1,3-Dimethylderivat 10 umgewandelt werden<sup>6, 7</sup>. Aus 3 und 4-Hydroxycumarin bildet sich das 4-(4-Hydroxy-3-cumarinyl)-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-on (11).

Eine interessante Umlagerung erleidet 3 bei Behandlung mit wäbr. Säure: Hier entsteht unter Ablösung des Ringsauerstoffes vom C-5 und Verknüpfung des C-5 mit der NH<sub>2</sub>-Gruppe des Ureidorestes das 4-(2-Hydroxyäthyl)-4,4a,5,6,8,8a-hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-(1*H*,3*H*)dion (12), dessen Struktur aus dem NMR-Spektrum hervorgeht<sup>8</sup>.

Gegenüber 2,4-Xylenol verhält sich die Hydroxyäthylverbindung 12 analog dem in seiner Struktur gesicherten 1,4,6-Trimethyl-5-propenyl-4,4a,5,6,8,8a-hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7(1*H*,3*H*)dion<sup>9</sup>; unter Eliminierung eines Harnstoffrestes und Eintritt von zwei Xylenolresten bildet sich eine laugenlösliche, KMnO<sub>4</sub> entfärbende Verbindung, die nach den bisherigen Erkenntnissen über die Einwirkung von Phenolen auf Hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-dione<sup>9, 10</sup> als 7,9-Dimethyl-5-[2-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-äthyl]-1,3,4,4a,5,10a-hexahydro-2*H*-[1]benzopyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2-on (13) aufzufassen ist. Entsprechend der angenommenen Struktur gibt 13 ein laugenunlösliches, KMnO<sub>4</sub> nicht entfärbendes Triacetat 14.

Versuche, das Trimere des Acetaldots, den 2,5,7-Trimethyl-4a,7,8,8a-tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-3-aldehyd (15)<sup>11</sup> mit Harnstoff zum entsprechenden Pyrimidinon umzusetzen, sind bisher fehlgeschlagen.

### Experimenteller Teil

1. 4-Ureido-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-on (3) bzw. 5,7-Dimethylderivat 4

56 g 1 (bzw. 70 g 2), 120 g Harnstoff, 50 ml Äthanol, 20 ml H<sub>2</sub>O und 4 ml konz. HCl geben nach Durchreiben und 12stdg. Stehen bei 50° Kristalle von 3

<sup>7</sup> G. Zigeuner und W. Rauter, Mh. Chem. **96**, 1943 (1965). Auf S. 1944 (l. c.) fehlt in der Formel für VII—XXIV eine Doppelbindung.

<sup>8</sup> Hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-dione konnten bisher bei Umsetzung von Acetaldehyd und seinen Homologen mit Harnstoffen<sup>6</sup> bzw. Einwirkung von Aldehyden auf 6-Ureidotetrahydro-2-pyrimidinone im sauren Medium erhalten werden. G. Zigeuner, M. Wilhelmi und B. Bonath, Mh. Chem. **92**, 42 (1961). G. Zigeuner und W. Nischk, *ibid.* **92**, 79 (1961). Vgl. auch Dissertation W. Rauter<sup>9</sup>. 8a-Alkylderivate entstehen aus  $\alpha,\alpha$ -Bishydroxy-methyl-dialkylketonen<sup>10</sup>.

<sup>9</sup> Dissertation W. Rauter, Univ. Graz, 1963.

<sup>10</sup> G. Zigeuner und W. Immel, 17. Mitt. dieser Reihe, Mh. Chem. **100**, 703 (1969).

<sup>11</sup> K. Bernhauer und K. Irrgang, Ann. Chem. **525**, 48 (1936).

(bzw. **4**). Man wäscht mit Äthanol und kristallisiert aus viel Äthanol—Wasser (8 : 2) um. Ausb. 43 g **3**, Nadeln vom Schmp. 258° bzw. 30 g **4**, Nadeln vom Schmp. 251° (Zers.).

**3**:  $C_8H_{14}N_4O_3$ . Ber. C 44,85, H 6,59, N 26,16.  
Gef. C 44,68, H 6,63, N 26,03.

**4**:  $C_{10}H_{18}N_4O_3$ . Ber. C 49,57, H 7,49, N 23,13.  
Gef. C 49,51, H 7,50, N 23,20.

2. *Umsetzung von 3 mit Chloralhydrat zu Dichloralharstoff (5)*

0,5 g **3** werden mit 2,5 g Chloralhydrat und 4 Tr. Eisessig 1,5 Stdn. bei 100° erhitzt; man gießt die warme Schmelze in 5 ml kaltes Wasser und erhält 650 mg **5** (80%), Schmp. 192°.

3. *4-(2- bzw. 4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-d]pyrimidin-2-on (6 bzw. 8) bzw. 5,7-Dimethylderivat 7*

Man erhitzt 10,5 g **3** bzw. 12 g **4**, 72 g 2,4- bzw. 2,6-Xylenol, 30 ml Äthanol und 12 ml konz. HCl 3,5 Stdn. unter Rückfluß, neutralisiert mit etwa 14 g  $Na_2CO_3$ , entfernt das überschüssige Xylenol mittels Wasserdampfdestillation und engt zur Trockene ein. Ausb. 9,5 g **6**; 8 g **7**; 7 g **8**; farblose Nadeln aus Äthanol.

**6**:  $C_{15}H_{20}N_2O_3$ . Ber. C 65,26, H 7,28, N 10,12.  
Gef. C 64,97, H 7,36, N 10,08.

Schmp. 231° (Zers.)

**7**: Quadratische Prismen aus Äthanol mit 1 Mol Kristallalkohol.

$C_{17}H_{24}N_2O_3 \cdot C_2H_5OH$ . Ber. C 65,11, H 8,63, N 8,00.  
Gef. C 64,85, H 8,25, N 8,54.

Schmp.: Bei 160—180° entweicht das Äthanol; **7** wird undurchsichtig und beginnt bei 215° unter Bildung von Oktaedern zu sublimieren, die sich bei weiterem Erhitzen dunkel färben und bei 275° u. Zers. schmelzen. Der Kristallalkohol kann durch längeres Trocknen bei 120°/1 Torr entfernt werden.

**7**:  $C_{17}H_{24}N_2O_3$ . Ber. C 67,08, H 7,95, N 9,20.  
Gef. C 67,25, H 7,76, N 9,33.

Schmp. nach Sublimation: 275° (Zers.).

**8**:  $C_{15}H_{20}N_2O_3$ . Ber. C 65,26, H 7,28, N 10,12.  
Gef. C 64,85, H 7,48, N 10,23.

Schmp. 250° (Zers.), rhombische Platten aus Äthanol.

4. *8,10,12-Trimethyl-3,4,4a,5,13b,13c-hexahydro-1H,8H-pyrano[4',3':4,5]pyrimido[1,6-c][1,3]-benzoxazin-6-on (9) bzw. 1,3-Dimethylderivat 10*

Man vermischt 4,5 g **6** bzw. 5 g **7** mit 50 ml Acetaldehyd, gibt unter Rückfluß 6 Tr. konz.  $H_2SO_4$  in 50 ml Acetaldehyd zu und läßt 3 Stdn. (**9**), bzw. 50 Stdn. (**10**) unter Rückfluß sieden, wobei **6** bzw. **7** in Lösung gehen. Nach Neutralisation mit  $NaHCO_3$  wird zur Trockene verdampft und mit

ca. 10 ml absol. Äthanol angerieben. Farblose Quader aus Äthanol, Ausb.: 2,4 g **9** bzw. 2,7 g **10**.

**9:**  $C_{17}H_{22}N_2O_3$ . Ber. C 67,53, H 7,33, N 9,27.  
Gef. C 68,03, H 7,51, N 9,12.

Schmp. 249°.

**10:**  $C_{19}H_{26}N_2O_3$ . Ber. C 69,06, H 7,93, N 8,48.  
Gef. C 68,99, H 7,73, N 8,48.

**10** hält hartnäckig Äthanol fest, das durch Trocknen bei 120°/1 Torr entfernt werden kann. Die äthanolfreie Substanz sublimiert bei 220° unter gleichzeitigem Schmelzen zu achteckigen Kristallen vom Schmp. 235°.

5. 4-(4-Hydroxy-3-cumarinyl)-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-d]pyrimidin-2-on (**11**)

0,5 g **3** und 0,5 g 4-Hydroxycumarin werden in 10 ml Wasser 8 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, wobei völlige Lösung eintritt; nach dem Abkühlen fällt **11** kristallin an und wird nach mehrmaligem Auskochen mit Aceton bzw. Äthanol aus Eisessig—H<sub>2</sub>O umkristallisiert. Farblose Würfel, löslich in wäbr. 10proz. NaOH, Ausb. 200 mg, Schmp. 227° (Zers.).

$C_{16}H_{16}N_2O_5$ . Ber. C 60,47, H 5,10, N 8,86.  
Gef. C 60,66, H 5,25, N 8,67.

6. 4-(2-Hydroxyäthyl)-4,4a,5,6,8,8a-hexahydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,7-(1H,3H)dion (**12**)

Man erhitzt 6 g **3** in 60 ml 5proz. wäbr. HCl unter Rühren 4 Stdn. auf 55°, neutralisiert mit NaHCO<sub>3</sub>, bringt im Vak. zur Trockene und extrahiert mit absol. Äthanol; nach neuerlichem Eindampfen wird der amorphe Rückstand mit 80proz. Äthanol angerieben. Farblose rhombische Platten aus 90proz. Äthanol, leicht löslich in H<sub>2</sub>O, Schmp. 310° (Zers. ab 225°); Ausb. 0,2 g.

$C_8H_{14}N_4O_3$ . Ber. C 44,85, H 6,59, N 26,16.  
Gef. C 44,64, H 6,45, N 26,63.

NMR: CH<sub>2</sub>—OH 6,28<sup>t</sup> ppm; CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub> 8,28<sup>p</sup> ppm; drei CH 5,0<sup>d</sup> ppm; 6,14<sup>dd</sup> ppm; 7,67<sup>m</sup> ppm; N—CH<sub>2</sub>: 6,53—6,40<sup>m</sup> ppm.

7. 7,9-Dimethyl-5-[2-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-äthyl]-1,3,4,4a,5,10a-hexahydro-2H[1]benzopyrano[2,3-d]pyrimidin-2-on (**13**)

0,5 g **12** werden mit 10 ml 2,4-Xylenol in 6 ml gesätt. alkohol. HCl und 3 ml konz. HCl 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, der Wasserdampfdistillation unterworfen, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und der Rückstand mit Aceton angerieben. Farblose Stäbchen aus Butanol vom Schmp. 253° (Zers.); löslich in wäbr.-alkohol. NaOH; KMnO<sub>4</sub> in Eisessig wird entfärbt.

$C_{23}H_{28}N_2O_3$ . Ber. C 72,60, H 7,42, N 7,36.  
Gef. C 72,56, H 7,55, N 7,29.

*Triacetat 14*

Doppelbrechende Stäbchen aus Methyläthylketon vom Schmp. 219°,  $\text{KMnO}_4$  wird nicht entfärbt.

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ . Ber. C 68,75, H 6,77, N 5,53.  
Gef. C 69,18, H 6,67, N 5,57.

8. *2,5,7-Trimethyl-4 $\alpha$ ,7,8,8 $\alpha$ -tetrahydro-2H,5H-pyrano[4,3-*b*]pyran-3-aldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon aus 15<sup>11</sup>*

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon wird in Benzol über eine Säule ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  Woelm sauer, Aktivstufe II) gereinigt; Eluierungsmittel Benzol. Gelbrote Kristalle aus Äthanol—Benzol [1 : 1], Schmp. 212°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ . Ber. C 55,38, H 5,68, N 14,35.  
Gef. C 55,35, H 5,56, N 14,10.