

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 Reihe¹ 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)²⁻⁴ 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^{5, 6}: Verschmelzen mit Chloralhydrat und wenig Eisessig führt

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

² J. H. Helberger, Priv. Mitt. 1944.

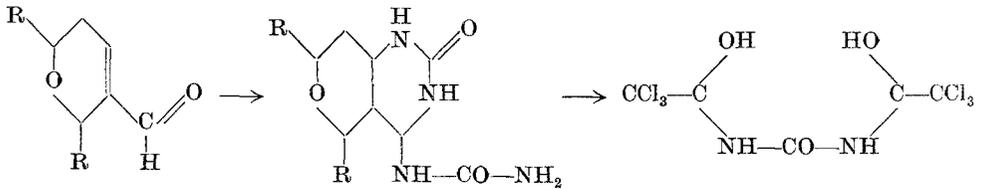
³ R. H. Hall und E. S. Stern, J. Chem. Soc. [London] **1950**, 490.

⁴ F. E. Bader, Helv. Chim. Acta **36**, 215 (1953).

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

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

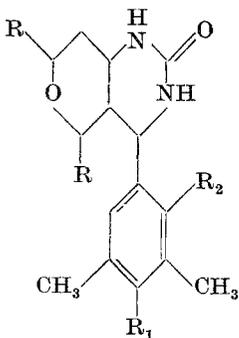
zu Dichloralharbstoff (5); 2,4-Xylenol und 2,6-Xylenol verdrängen beim Erhitzen in wäßrig-alkohol. Salzsäure den Ureidorest von 3 bzw. 4 unter Bildung des 4-(2- bzw. 4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-ons (6 bzw. 8) sowie des 4-(2-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-5,7-dimethyl-1,3,4,4a,5,7,8,8a-octahydropyrano[4,3-*d*]p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



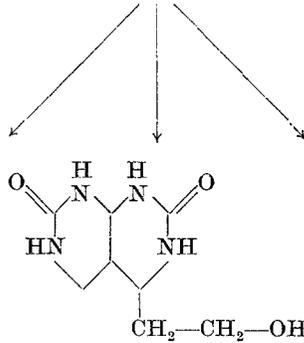
1: R = H
2: R = CH₃

3: R = H
4: R = CH₃

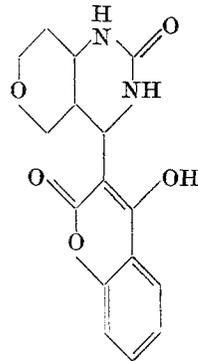
5



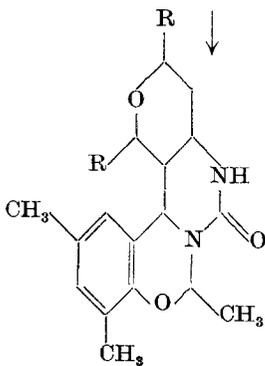
6: R = R₁ = H, R₂ = OH
7: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = OH
8: R = R₂ = H, R₁ = OH



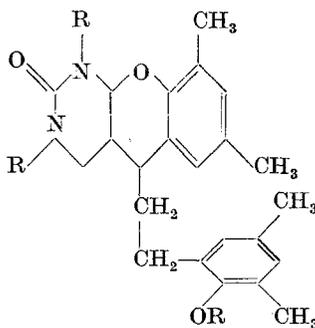
12



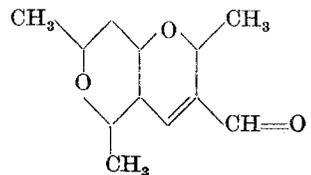
11



9: R = H
10: R = CH₃



13: R = H
14: R = -CO-CH₃



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^{6, 7}. 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 NH₂-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 hervorgeht⁸.

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*)dion⁹; unter Eliminierung eines Harnstoffrestes und Eintritt von zwei Xylenolresten bildet sich eine laugenlösliche, KMnO₄ entfärbende Verbindung, die nach den bisherigen Erkenntnissen über die Einwirkung von Phenolen auf Hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-dione^{9, 10} 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, KMnO₄ 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)¹¹ 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 H₂O und 4 ml konz. HCl geben nach Durchreiben und 12stdg. Stehen bei 50° Kristalle von 3

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

⁸ Hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-dione konnten bisher bei Umsetzung von Acetaldehyd und seinen Homologen mit Harnstoffen⁶ 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. Rauter⁹. 8a-Alkylderivate entstehen aus α,α -Bishydroxy-methyl-dialkylketonen¹⁰.

⁹ Dissertation W. Rauter, Univ. Graz, 1963.

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

¹¹ 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—H₂O 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 NaHCO₃, 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 H₂O, 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: CH₂—OH 6,28^t ppm; CH₂—CH₂ 8,28^p ppm; drei CH 5,0^d ppm; 6,14^{dd} ppm; 7,67^m ppm; N—CH₂: 6,53—6,40^m 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 NaHCO₃ neutralisiert und der Rückstand mit Aceton angerieben. Farblose Stäbchen aus Butanol vom Schmp. 253° (Zers.); löslich in wäbr.-alkohol. NaOH; KMnO₄ 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°, 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 α ,7,8,8 α -tetrahydro-2H,5H-pyrano[4,3-*b*]pyran-3-aldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon aus 15¹¹*

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon wird in Benzol über eine Säule (Al_2O_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.