

Über Heterocyclen, 17. Mitt.

Hexahydro-8a-methylpyrimido[4,5—d]pyrimidin-2,7(1H, 3H)-
dione

Von

G. Zigeuner und W. Immel

Aus der Lehrkanzel für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 14. Oktober 1968)

Hexahydro-8a-methylpyrimido[4,5—d]pyrimidin-2,7(1H, 3H)-dione reagieren mit o-reaktiven Phenolen zu Hexahydro-10a-methyl-2H[1]benzopyrano[2,3—d]pyrimidin-2-onen.

Heterocycles, XVII: Hexahydro-8a-methylpyrimido[4,5—d]pyrimidine-2,7(1H, 3H)-diones

Hexahydro-10a-methyl-2H[1]benzopyrano[2,3—d]pyrimidin-2-ones have been synthesized by the reaction of hexahydro-8a-methylpyrimido[4,5—d]pyrimidine-2,7(1H, 3H)-diones with phenols having reactive o-positions.

Hexahydro-4-R-5-R(Ar)-pyrimido[4,5—d]pyrimidin-2,7(1H, 3H)-dione (1) entstehen nach Zigeuner und Mitarbeitern¹⁻³ bei der Umsetzung von Acetaldehyd und seinen Homologen mit Harnstoffen bzw. Einwirkung von aliphatischen sowie aromatischen Aldehyden auf Tetrahydro-6-ureido-2(1H)-pyrimidinone im sauren Medium. Weitere Verbindungen dieser Reihe, das Hexahydro-8a-methyl- bzw. 3,6,8a-trimethyl-pyrimido[4,5—d]pyrimidin-2,7(1H, 3H)-dion (2, 3), bilden sich bei Reaktion des 1-Hydroxy-2-hydroxymethyl-3-butanons bzw. des 2-Hydroxymethyl-1-buten-3-ons mit Harnstoff bzw. Methylharnstoff in saurer Lösung.

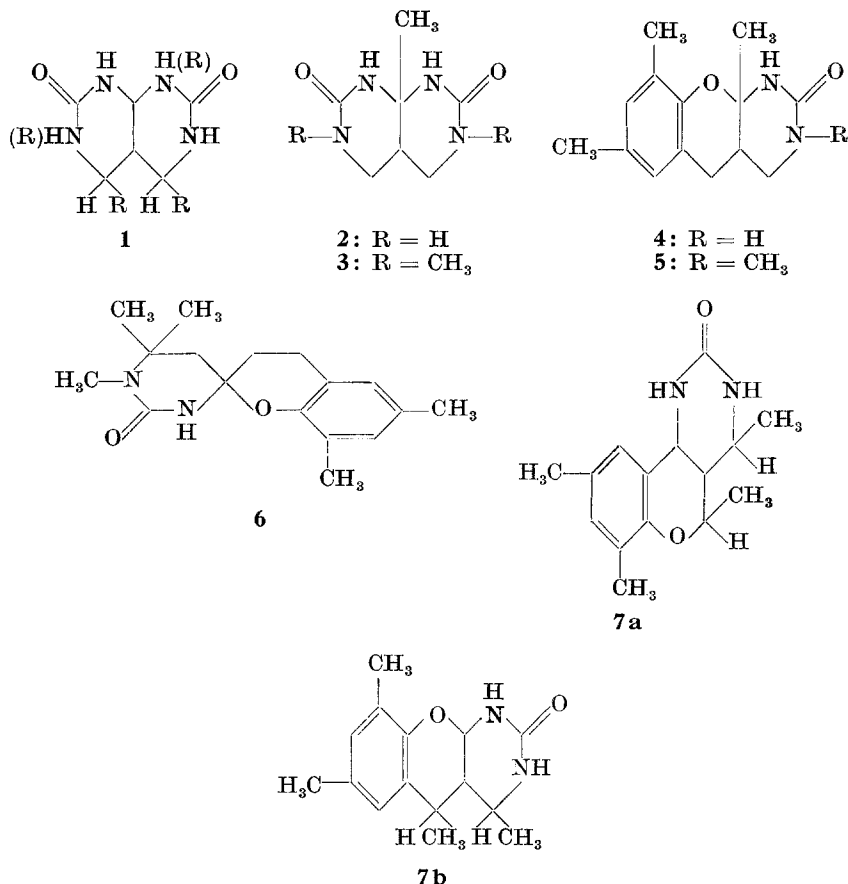
Im sauren Medium reagieren die Hexahydropyrimido[4,5—d]pyrimidin-2,7(1H, 3H)-dione (2, 3) mit 2,4-Dimethylphenol unter Ersatz eines

¹ G. Zigeuner, E. A. Gardziella und G. Bach, Mh. Chem. **92**, 31 (1961).

² G. Zigeuner, M. Wilhelmi und B. Bonath, Mh. Chem. **92**, 42 (1961).

³ G. Zigeuner und W. Nischk, Mh. Chem. **92**, 79 (1961).

Harnstoff- bzw. Methylharnstoffrestes zu laugenunlöslichen Verbindungen, die sich, wie die NMR-Spektren zeigen, wider Erwarten als Hexahydro-7,9,10*a*-trimethyl- bzw. -3,7,9,10*a*-tetramethyl-2*H*[1]benzopyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2-on (4, 5) erwiesen. Gegenüber 2,4-Xylenol in siedender, wäßrig-alkoholischer Salzsäure ebenfalls beständige N,O-Acetale, die 5',6'-Dihydrospiro[chroman-2,4'(1'*H*)-pyrimidin]-2'(3'*H*)-one bzw. -thione (6),



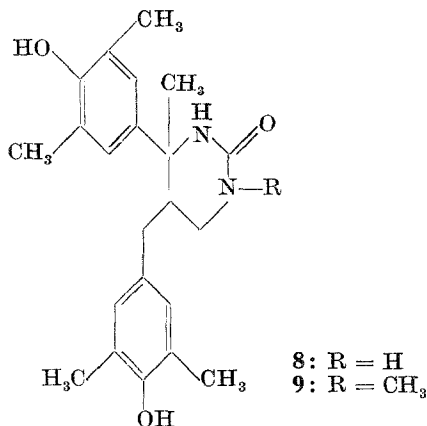
wurden durch Umsetzung von 6-β-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen bzw. -thionen mit 2,4-Dimethylphenol erhalten⁴.

Wie schon beschrieben wurde^{1, 2}, entstehen aus Hexahydro-4-R-5-R(Ar)-pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7(1*H*, 3*H*)-dionen (1) mit 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium ebenfalls laugenunlösliche Körper, die als Hexahydro-2*H*[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-one (7a) angesehen

⁴ G. Zigeuner und R. Swoboda, Mh. Chem. 97, 1422 (1966).

wurden, weil sie gegenüber 2,4-Xylenol in wäßrig-alkoholischer Salzsäure stabil waren.

Auf Grund unserer neuen Befunde muß auch für diese bisher als Hexahydro-2*H*[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2-one (**7a**) formulierten Verbindungen die Struktur von Hexahydro-2*H* [1]benzopyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2-onen (**7b**) in Betracht gezogen werden. Über dieses Problem sind weitere Untersuchungen im Gange.



2,6-Xylenol führt **2** bzw. **3** bei Anwesenheit von Mineralsäuren in das Tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl- bzw. -1,4-dimethylpyrimidin-2(*1H*)-on (**8**, **9**) über.

Für die Struktur von **8** und **9** spricht u. a., daß **9** in ein Triacetat umgewandelt werden kann, welches KMnO₄ nicht entfärbt.

Experimenteller Teil

1. Hexahydro-8a-methyl-pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7(1*H*, 3*H*)-dion (**2**)

5 g 1-Hydroxy-2-hydroxymethyl-3-butanon bzw. 2-Hydroxymethyl-1-buten-3-on⁵, 5,9 g Harnstoff und 10 Tropfen konz. HCl werden in 5 ml 70proz. Äthanol 24 Stdn. bei 50° stehengelassen, die anfallenden Kristalle mit 70proz. Alkohol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 3 g, farblose Plättchen vom Schmp. 275°.

C₇H₁₂N₄O₂. Ber. C 45,64, H 6,57, N 30,42.

Gef. C 45,72, H 6,60, N 30,36.

Diacetat. Nadeln aus Dioxan; Schmp. 238°.

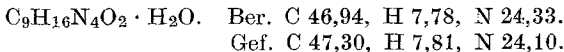
C₁₁H₁₆N₄O₄. Ber. C 49,24, H 6,01. Gef. C 49,20, H 5,98.

Verseifung des Diacetates mit 5proz. äthanol. NaOH gibt wieder **2**.

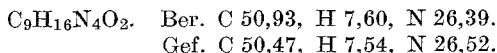
⁵ A. Wohl und A. Prill, Ann. Chem. **440**, 143 (1924).

2. *Hexahydro-3,6,8a-trimethyl-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2,7(1H, 3H)-dion (3)*

Man läßt 1 g 1-Hydroxy-2-hydroxymethyl-3-butanon bzw. 2-Hydroxymethyl-1-buten-3-on und 1,5 g Methylharnstoff in 5 ml 70proz. Alkohol mit 5 Tropfen konz. HCl 24 Stdn. bei 50° stehen, neutralisiert mit NaHCO₃, wobei **3** kristallin anfällt. Balken aus Aceton/Methanol (4 : 1), Schmp. 191°; Ausb. 0,6 g. **3** hält hartnäckig 1 Mol Kristallwasser fest.



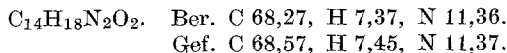
Durch 5stdg. Trocknung im Hochvak. bei 130° wird **3** wasserfrei erhalten.



3 ist hygroskopisch.

3. *1,3,4,4a,5,10a-Hexahydro-7,9,10a-trimethyl-2H-[1]benzopyrano[2,3-d]-pyrimidin-2-on (4)*

1 g **2** und 10 g 2,4-Xylenol werden in 3 ml gesätt. äthanol. HCl und 3 ml konz. HCl 4 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt; nach Entfernen des überschüssigen Xylenols (mittels Wasserdampfdestillation) wird mit NaHCO₃ neutralisiert. **4** fällt nach längerem Stehen kristallin an und wird nach Durchreiben mit Aceton aus Chlorbenzol bzw. Essigsäure/Wasser umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 285°; Ausb. 0,6 g. **4** ist unlöslich in NaOH; KMnO₄ in Essigsäure wird nicht entfärbt.



Acetat. Nadeln aus Cyclohexan vom Schmp. 179°.



Verseifung des Acetates gibt **4**.

4. *1,3,4,4a,5,10a-Hexahydro-3,7,9,10a-tetramethyl-2H-[1]benzopyrano[2,3-d]-pyrimidin-2-on (5)*

1 g **3** und 10 g 2,4-Xylenol geben, wie sub 3) behandelt, 0,8 g **5**. Nadeln aus Butanol vom Schmp. 240°. **5** ist laugenunlöslich, KMnO₄ in Essigsäure wird nicht entfärbt.



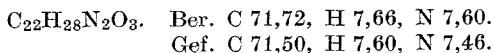
Acetat. Nadeln aus Cyclohexan, Schmp. 177°.



Verseifung des Acetates gibt **5**.

5. *Tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-4-methylpyrimidin-2(1H)-on (8)*

1 g **2**, 10 g 2,6-Xylenol, 15 ml gesätt. äthanol. HCl und 5 ml konz. HCl werden 4 Stdn. am Wasserbad erhitzt und wie sub 3) aufgearbeitet. Nadeln aus Essigsäure/Wasser, Schmp. 315°; Ausb. 1,7 g.



6. *Tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,4-dimethylpyrimidin-2(1H)-on (9)*

Man setzt 1 g **3** mit 10 g 2,6-Xylenol, wie sub 3) beschrieben, um. Nach Anreiben mit Aceton fällt **9** aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 268° an. Ausb. 0,5 g.

$C_{23}H_{30}N_2O_3$. Ber. C 72,24, H 7,90. Gef. C 72,17, H 7,99.

Triacetat. Plättchen aus Dioxan, Schmp. 163°.

$C_{29}H_{36}N_2O_6$. Ber. C 68,48, H 7,14. Gef. C 68,10, H 6,91.

$KMnO_4$ in Essigsäure wird nicht entfärbt, Verseifung gibt **9**.

7. *NMR-Spektren*

2: NH 2,45^s, 2,70^b ppm, 2 CH₂ 6,50—6,58^m ppm, CH 7,55^m ppm, CH₃ 8,18^s ppm.

3: NH 3,70^s, ^b ppm, 2 CH₂ + H₂O 6,60—7,05^{m+s} ppm, NCH₃ 7,24^s ppm, CH 7,83^m ppm, CH₃ _{8a} 8,64^s ppm.

4: NH 2,60^b ppm, arom. H 3,12^b, 3,25^b ppm, 2 arom. CH₃ 7,78^s, 7,84^s ppm, CH₂CHCH₂ 6,5—7,8^m ppm, CH₃ _{4a} 8,37^s ppm.

5: arom. H 3,22^b, 3,33^b ppm, NH 4,55^b ppm, NCH₂ + H v. CH₂ 6,70—7,05^m ppm, NCH₃ 7,12^s ppm, CH, 1 H v. CH₂, 2 arom. CH₃ 7,40—7,90^{m+2s} ppm.