

Beiträge zur Chemie der Enaminoketone, 4. Mitt.:

1,2,3,4-Tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione

Von

H. Junek und Ilse Wrtilek

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 26. Februar 1970)

Enaminoketone vom Typ der Aryl- bzw. Alkyl-amino-propenone sind vorzüglich geeignet, mit 4-Aminouracil 1,2,3,4-Tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione zu geben. Mit Aminomethylencyclohexanon gelangt man auf diese Weise zum 1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydro-pyrimido[4,5-*c*]isochinolin. Das Isomerieproblem dieser Heterocyclen wird diskutiert.

*Enaminoketones, IV: 1,2,3,4-Tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]-pyrimidine-2,4-diones*

Enaminoketones like aryl- and alkyl-aminopropenones, resp., are useful in the synthesis of 1.2.3.4-tetrahydro-pyrido-[2.3-*d*]pyrimidine-2.4-diones with 4-aminouracil. Amino-methylencyclohexanone leads to 1.2.3.4.7.8.9.10-octahydro-pyrimido[4.5-*c*]isoquinoline. The problem of isomers is discussed.

Um zu Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen zu gelangen, stehen im wesentlichen zwei Wege zur Verfügung: die Zugrundelegung des Pyridingerüsts mit nachfolgendem Ringschluß des Pyrimidinringes bzw. die Kondensation eines Pyridinheterocyclus an ein vorgegebenes Pyrimidingerüst. Im ersteren Fall wird von 2-Aminonicotinsäurederivaten¹⁻⁴ oder Pyridin-2,3-dicarbonsäurediamid^{5, 6} ausgegangen. Für den zweiten Weg kommen vor allem substituierte 4-Aminopyrimidine in Frage, welche mit 1,3-Dicarbonylverbindungen zu den gewünschten Heterocyclen konden-

¹ L. Klisiewicz und E. Sucharda, Roczn. Chem. **3**, 251 (1923); Chem. Abstr. **19**, 72 (1925).

² R. K. Robins und G. H. Hitchings, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2256 (1955).

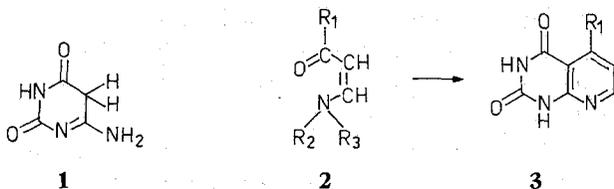
³ V. Oakes, R. Pascoe und H. N. Rydon, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 1045.

⁴ A. Dornow und D. Wille, Chem. Ber. **98**, 1505 (1965).

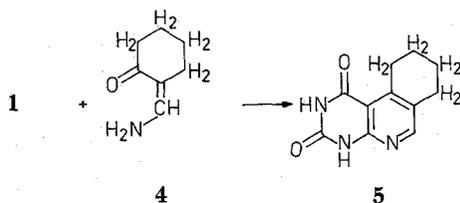
⁵ A. C. McLean und F. S. Spring, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 2582.

⁶ V. Oakes und H. N. Rydon, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 4433.

siert werden⁷⁻¹⁰. Anstelle von Dicarbonylverbindungen lassen sich mit Erfolg ungesättigte β -Aminoketone einsetzen. Über die Verwendung dieser Enaminoketone zu Cyclisierungsreaktionen mit dimerem Malonsäuredinitril¹¹, Glutazinen¹² und Aminopyrazolonen¹³ ist im Rahmen dieser Serie bereits berichtet und auf die Vorteile der Verwendung von Enaminoketonen gegenüber 1,3-Dicarbonylderivaten hingewiesen worden.



- 2 a:** $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$
b: $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = R_3 = (\text{CH}_2)_5$
c: $R_1 = \text{p-Tolyl}, R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
d: $R_1 = \text{p-Methoxyphenyl}, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$
- 3 a:** $R_1 = \text{CH}_3$
b: $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$
c: $R_1 = \text{p-Tolyl}$
d: $R_1 = \text{p-Methoxyphenyl}$



Im folgenden werden einige Umsetzungen des 4-Aminouracils (**1**) mit den Enaminoketonen **2a-d** bzw. **4** näher beschrieben. Wegen der geringen Löslichkeit von **1** in organischen Lösungsmitteln wurde als Reaktionsmedium durchwegs ein Eisessig/Wasser-Gemisch verwendet und die Komponenten darin kurzzeitig erhitzt. So wird aus 1-Methyl-

⁷ R. K. Robins und G. H. Hitchings, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 3449 (1958).

⁸ M. Ridi, S. Checchi und P. Papini, Ann. chim. [Roma] **45**, 439 (1955).

⁹ M. Ridi, Ann. chim. [Roma] **49**, 944 (1959).

¹⁰ B. S. Hurlbert, K. W. Ledig, P. Stenbuck, B. F. Valenti und G. H. Hitchings, J. med. Chem. **11**, 703 (1968); s. auch B. S. Hurlbert und B. F. Valenti, ibid. **11**, 708 (1968).

¹¹ H. Junek und A. R. O. Schmidt, Tetrahedron Letters **29**, 2439 (1969).

¹² H. Junek und A. R. O. Schmidt, Mh. Chem. **100**, 570 (1969).

¹³ H. Junek und Ilse Wrtilek, Mh. Chem. **100**, 1250 (1969).

3-methylamino-2-propen-1-on (**2a**) in nahezu quantitativer Ausbeute (bez. auf **1**) das 5-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**3a**) erhalten. 1-Phenyl-3-piperidino-2-propen-1-on (**2b**) liefert das 5-Phenylderivat **3b** in 98% d. Th. In gleicher Weise gelangt man ausgehend von **2c** und **2d** mit **1** zu den p-Tolyl- bzw. p-Methoxyphenylpyrido-pyrimidin-dionen **3c** und **3d**.

Robins und *Hitchings*⁷ berichteten 1958 über Kondensationen von 1,3-Diketonen und 3-Ketoaldehyden mit 4-Aminopyrimidinen in Gegenwart von Phosphorsäure. Aus p-Toluylacetaldehyd und **1** soll nach den Angaben der Autoren das 7-p-Tolyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (14% Ausb. d. Th.) entstehen. Damit würde — in bezug auf den p-Tolylrest — ein Stellungsisomeres zum 5-p-Tolylderivat **3c** vorliegen. Wendet man die Überlegungen, welche *Ried*¹⁴ für Umsetzungen von Aminopyrazolonen mit unsymmetrischen Diketonen angestellt hat, auf das Problem des p-Toluylacetaldehyds an, so kann folgender Schluß gezogen werden: da aliphatische Keto- gruppen bzw. Aldehydgruppen bevorzugt reagieren und die Methylengruppe von **1** im stark sauren Medium nicht so reaktiv ist, muß angenommen werden, daß primär Bildung der *Schiffschen* Base zwischen der Aldehydgruppe des Ketoaldehyds und der Aminogruppe von **1** eintritt. Das Endprodukt dieser Umsetzung wäre dann **3c**, nicht das von *Robins* und *Hitchings*⁷ beschriebene 7-p-Tolylderivat. Wie also erwartet, fanden wir, daß die NMR-Spektren von **3c** und dem Produkt nach *Robins* und *Hitchings* identisch sind. Das *AA'BB'*-System des p-Tolylrestes erscheint bei 7,4—8,2 ppm, ferner findet sich das *AB*-Signal der beiden Protonen des Pyridinringes. Die α -Position zum Ringstickstoff ist durch ein Proton besetzt, welches bei 8,4 ppm absorbiert (Stellung 7 des Pyridopyrimidins). Dem Wert von 7,9 ppm entspricht das Proton in Stellung 6. Damit ist festgelegt, daß **3c** die angegebene Struktur mit dem p-Tolylrest in 5 aufweist und dasselbe auch für das Vergleichspräparat⁷ gilt.

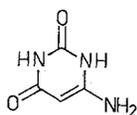
Schließlich ist auch Aminomethylencyclohexanon (**4**) mit 4-Aminouracil zur Umsetzung gebracht und so das 1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydro-pyrimido[4,5-*c*]isochinolin-1,3-dion (**5**) gewonnen worden. Pyrimido[4,5-*c*]isochinoline sind in der Literatur selten erwähnt worden; *Hitchings* und *Ledig*¹⁵ verweisen lediglich auf die Synthese eines Derivates aus Triaminopyrimidin und Carbäthoxycyclohexanon.

Bei den beschriebenen Kondensationen von Enaminoketonen mit 4-Aminouracil ist neben den Pyrido[2,3-*d*]pyrimidindionen die Bildung

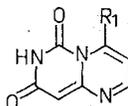
¹⁴ W. Ried und E. Koecher, Ann. Chem. **647**, 116 (1961).

¹⁵ G. H. Hitchings und K. W. Ledig, US-Pat. 2 937 284 (1960); Chem. Abstr. **55**, 25 999 (1961).

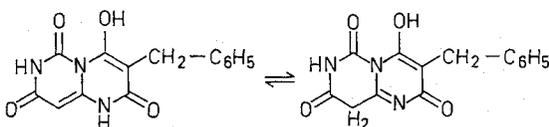
von Isomeren nicht beobachtet worden. Dies erscheint überraschend, da **1** auch in der tautomeren Form **1 a** reagieren und so mit Enaminoketonen Anlaß zur Bildung von Pyrimido[1,6-*a*]pyrimidinen **6** geben könnte; eine solche Beobachtung ist ja auch bereits beim analog gebauten 3-Aminopyrazolon gemacht worden¹³. Die NMR-Spektren der Verbindungen **3 a—d** sind aber mit der Pyrimido[1,6-*a*]pyrimidinstruktur eindeutig nicht verträglich, da diese 3 olefinische Protonen aufweisen müßte. Für **3 a—d** werden jedoch nur 2 olefinische H-Atome in Stellung 6 und 7 festgestellt, wie dies zu erwarten war. In Zusammenhang mit diesen Untersuchungen sind auch von *Ziegler* und *Nölken*¹⁶ aus 4-Aminouracilen und Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester erstmalig hergestellte Verbindungen von uns mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie näher untersucht worden.



1a

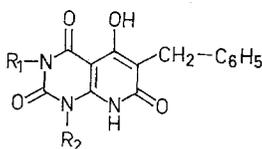


6



7a

7b



8 a: $R_1 = R_2 = H$

b: $R_1 = R_2 = CH_3$

Für die aus 4-Aminouracil und dem angeführten Malonester erhaltene Verbindung wird von *Ziegler* und *Nölken*¹⁶ in Analogie zu den von ihnen ebenfalls zur Cyclisierung angewandten 2-Aminopyrimidinen die Struktur eines Pyrimido[1,6-*a*]pyrimidins **7 a—b** angenommen. Dies trifft jedoch nicht zu, denn im NMR-Spektrum findet sich kein Signal für ein olefinisches Proton, wie es in **7 a** vorhanden sein müßte; auch die ent-

¹⁶ *E. Ziegler* und *E. Nölken*, *Mh. Chem.* **92**, 1185 (1961).

sprechende tautomere Form **7 b** kann nicht in Betracht gezogen werden, da in diesem Falle eine zweite Methylengruppe nachweisbar wäre (der Aromat absorbiert bei 7,35 ppm, die CH₂-Gruppe bei 3,8 ppm; die Integration zeigt 5 aromatische und 2 aliphatische Protonen an).

Somit ist die Struktur als die eines 6-Benzyl-5-hydroxy-1,2,3,4,7,8-hexahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trions (**8 a**) festgelegt. 4-Aminouracil verhält sich also gegenüber Malonsäurederivaten genauso wie das ebenfalls schon von *Ziegler* und *Nölken*¹⁶ umgesetzte 1,3-Dimethyl-4-aminouracil, welches durch die Substitution der beiden NH-Funktionen eindeutig das Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinderivat **8 b** ergibt.

Die Aufnahme und Interpretation der Spektren erfolgte in dankenswerter Weise durch Herrn Doz. Dr. *H. Sterk* am hiesigen Institut. Die Angaben der Kernresonanzspektren sind in ppm (δ -Werte), bez. auf TMS als inneren Standard, gegeben; eine kurze Übersicht ist im experimentellen Teil angefügt.

Experimenteller Teil

1. 5-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**3 a**)

7 g 4-Aminouracil (**1**) und 9 g 1-Methyl-3-methylamino-2-propen-1-on (**2 a**) werden in 170 ml Eisessig und 130 ml Wasser 10 Min. zum Sieden erhitzt. Farblose Nadeln aus DMF/H₂O; Schmp. 298—300°, Ausb. 9,6 g = 99% d. Th.

C₈H₇N₃O₂. Ber. C 54,24, H 3,98, N 23,72.
Gef. C 54,47, H 3,68, N 23,39.

2. 5-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**3 b**)

Aus 0,9 g 4-Aminouracil (**1**) und 2,25 g 1-Phenyl-3-piperidino-2-propen-1-on (**2 b**) erhält man durch Erhitzen in 20 ml H₂O und 30 ml Eisessig bis zur Siedetemp. einen Niederschlag (1,66 g = 98% d. Th.), der aus DMF/H₂O oder Nitrobenzol umkristallisiert wird. Gelbliche Nadeln, Schmp. 317—319° (u. Zers.).

C₁₃H₉N₃O₂. Ber. C 65,26, H 3,79, N 17,57.
Gef. C 65,41, H 3,76, N 17,63.

3. 5-*p*-Tolyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**3 c**)

Erhitzt man 0,35 g **1** und 1 g 3-Dimethylamino-1-*p*-tolyl-2-propen-1-on (**2 c**) in einem Gemisch von 18 ml Eisessig und 10 ml H₂O für 5 Min. zum Sieden, so fällt nach dem Erkalten **3 c** in farblosen Blättchen aus, welche aus DMF umkristallisiert werden (Ausb. 0,65 g = 47% d. Th.); Schmp. über 320°.

C₁₄H₁₁N₃O₂. Ber. C 66,39, H 4,38, N 16,59.
Gef. C 66,28, H 4,44, N 16,46.

IR-Spektrum (in KBr): NH 3240, 3160 K, C=O 1700, 1660 K, C=C, Aromat 1610, 1590 K.

4. 5-p-Methoxyphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (3d)

0,9 g 1-p-Methoxyphenyl-3-methylamino-2-propen-1-on (2d), 0,4 g 1, 15 ml Eisessig, 10 ml H₂O; 2 Min. zum Sieden erhitzen. Durch Zusatz von 50 ml H₂O erhält man 0,44 g (52% d. Th.) 3d. Gelbliche Nadeln aus DMF, Schmp. 330—333° (u. Zers.).

C₁₄H₁₁N₃O₃. Ber. C 62,45, H 4,11, N 15,61.

Gef. C 62,41, H 3,84, N 15,74.

5. 1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydro-pyrimido[4,5-c]isochinolin-1,3-dion (5)

0,9 g Aminomethylencyclohexanon (4), 0,6 g 1, 15 ml H₂O, 20 ml Eisessig; 1 Min. zum Sieden erhitzen, Ausb. 0,75 g = 75% d. Th. Farblose Stäbchen aus DMF/H₂O, Schmp. 291—292°.

C₁₁H₁₁N₃O₂. Ber. C 60,82, H 5,11, N 19,35.

Gef. C 60,65, H 4,92, N 19,35.

6. Angaben zu den Kernresonanzaufnahmen (in DMSO)

	Pyridinring AB-System	Aromat in Position 5	CH ₃ CH ₂
3a	δ _A =7,2; δ _B =8,4 J _{AB} =8 Hz	—	2,6
3b	δ _A =7,9; δ _B =8,4 J _{AB} =8,5 Hz	7,5—8,3	—
3c	δ _A =7,9; δ _B =8,4 J _{AB} =8 Hz	δ _A =7,4; δ _B =8,2 J _{AB} =8 Hz (AA'BB')	2,4
3d	δ _A =7,8; δ _B =8,4 J _{AB} =8 Hz	δ _A =7,2; δ _B =8,3 J _{AB} =9 Hz (AA'BB')	3,9
5	H in Position 6 8,1	—	1,85—2,85