

Zur Mannich-Reaktion von Dihydro-6-methyl-2(1H)-pyrimidinonen*

Über Heterocyclen, 20. Mitt.

Von

G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank und H. Reuther

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität in Graz

(Eingegangen am 9. März 1970)

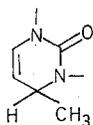
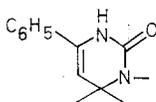
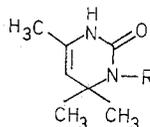
Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinone reagieren mit Formaldehyd und sekundären bzw. primären Aminen zu 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1H)-pyrimidinonen bzw. Hexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinonen. Mit Succindialdehyd bzw. Glutarialdehyd und primären Aminen entstehen 5,7-Äthanohexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinone bzw. Tetrahydro-6,8-propano-6H-pyrimido[1,6-*c*]pyrimidin-1(2H)-one. Die 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1H)-pyrimidinone geben mit Phenolen Tetrahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-one, mit cycl. β -Dicarbonylverbindungen Hexahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2',5-(3'H, 6H)-dione bzw. Tetrahydrospiro(2H,5H-pyrano[3,2-*c*][1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H),5-dione bzw. mit Malonestern β -(Tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-pyrimidyl)-äthylmalonester.

Mannich Reaction with Dihydro-6-methyl-2(1H)-pyrimidinones

Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinones react with formaldehyde and sec. and prim. amines resp. to 6-dialkylaminoethylidentetrahydro-2(1H)-pyrimidinones and hexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinones, resp. succindialdehyde and glutaraldehyde with primary amines give 5,7-ethano-hexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinones and tetrahydro-6,8-propano-6H-pyrimido[1,6-*c*]pyrimidin-1(2H)-ones, resp. 6-Dialkylaminoethylidentetrahydro-2(1H)-pyrimidinones react with phenols to tetrahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-ones, with cyclic β -dicarbonyl compounds to hexahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2',5-(3'H, 6H)-diones and tetrahydrospiro(2H,5H-pyrano[3,2-*c*][1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H),5-diones, resp., with malonates β -(tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxopyrimidyl-6)-ethylmalonates.

* Herrn Prof. Dr. F. Kuffner zum 65. Geburtstag gewidmet.

Die β -CH-Gruppe von cyclischen Alkenylcarbamiden, wie 3,4-Dihydro-4-methyl-2(1*H*)-pyrimidinonen (**1**)^{1, 2} bzw. 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinonen (**2**)³ zeigt deutliche Nucleophilie; so ist z. B. **1** der Addition an ein weiteres Molekül **1** zu Hexahydro-(4',5'-bispyrimidin)-2,2'(1*H*,1'*H*)-dionen^{1, 2, 4} bzw. **2** der *Mannich*-reaktion mit Formaldehyd und sekundären Aminen zu Dihydro-5-dialkylaminomethyl-6-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinonen³ sowie der *Michael*-addition an α,β -ungesättigte Ketone zu Dihydro-5- β -benzoyläthyl-6-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinonen³ zugänglich.

**1****2****3:** R = H**4:** R = CH₃

Bei Reaktionen cyclischer α -Methylalkenylcarbamide vom Typ des 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinons (**3**) mit elektrophilen Agentien wird die α -Methylgruppe bevorzugt vor dem β -CH angegriffen, wobei aus **3** bzw. **4** mit Benzaldehyd Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone⁵, mit Säurechloriden bzw. -anhydriden und Lewis-Säuren Dihydro-6-2'-oxoäthyl-2(1*H*)-pyrimidinone⁶ entstehen, während bei Einwirkung von Säuren⁵ bzw. Alkalien⁶ Dimerisierung zu Hexahydro-4,4'-

¹ G. Zigeuner und M. zur Hausen, Mh. Chem. **92**, 278 (1961).

² G. Zigeuner und W. Rauter, Mh. Chem. **96**, 1950 (1965).

³ G. Zigeuner, M. Bayer, F. Paltauf und E. Fuchs, Mh. Chem. **98**, 21 (1967).

⁴ Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone liegen als cyclische N-Carbamyl-enzyme vor. In der Dimerisierung zu den Hexahydro-(4,5'-bispyrimidin)-2,2'(1*H*, 1'*H*)-dionen ist eine Parallele zum reaktiven Verhalten cyclischer Enamine gegeben. Vgl. Dimerisierung des Δ^2 -Piperideins zum Tetrahydroanabasin: C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun und E. Jacoby, Ann. Chem. **559**, 1 (1948); C. Schöpf und K. Otte bzw. C. Schöpf, F. Braun und A. Komzak, Chem. Ber. **89**, 335, 1821 (1956). Dimerisierung des 1-Methyl- Δ^2 -piperideins zum N,N'-Dimethyltetrahydroanabasin: R. Lukeš und J. Kováč, Coll. Czech. Chem. Com. **19**, 1215, 1227 (1954); Chem. Abstr. **49**, 6952, 9645 (1955); C. Schöpf und H. L. de Waal, Chem. Ber. **89**, 909 (1956); C. Schöpf, G. Herbert, R. Rausch und G. Schröder, Angew. Chem. **69**, 391 (1957); C. Schöpf, R. Klug, R. Rausch, H. Seubert und D. Wagner, Ann. Chem. **616**, 151 (1958); N. J. Leonard und F. P. Hauck, Jr., J. Amer. Chem. Soc. **79**, 5279 (1957). Dimerisierung von Δ^2 -Pyrrolinen: N. J. Leonard und A. G. Cook, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 5627 (1959).

⁵ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).

⁶ G. Zigeuner, H. Schmidt und D. Volpe, 30. Mitt. d. Reihe, Mh. Chem. (im Druck); vgl. H. Schmidt, Dissertation Universität Graz, 1968.

methylenbis-2(1*H*)-pyrimidinonen erfolgt. Brom führt **3** bzw. **4** in 6-Di-bzw. Tribromdihydro-2(1*H*)-pyrimidinone⁷ über.

Auch bei Umsetzung von **3** bzw. **4** mit Formaldehyd und sekundären Aminen konnte nur Reaktion an der CH₃-Gruppe in **6** zu den 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen **5**—**9**⁸ beobachtet werden. Hingegen setzen sich **3** bzw. **4** mit 2 Molekülen Formaldehyd bzw. mit Succindialdehyd und primären Aminen unter Aminoalkylierung des Methyls in **6** und der Kernstelle **5** zu Hexahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidinonen (**20**—**23**^{8, 9} bzw. **25**) um. Anders verhalten sich die Dihydropyrimidinone **3**, **4** gegenüber Glutarialdehyd und primären Aminen; hier werden die CH₃-Gruppe **6** und die NH-Gruppe **1** unter Bildung der Tetrahydro-6,8-propano-6*H*-pyrimido(1,6-*c*)pyrimidin-1(2*H*)-one **26**, **27** angegriffen.

6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone 5—9

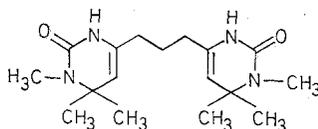
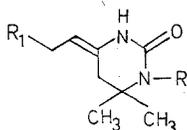
Zur Aminoalkylierung setzt man die Dihydro-6-methylpyrimidinone **3** bzw. **4** mit Paraformaldehyd oder 40proz. wäßr. Formaldehydlösung und den Hydrochloriden sekundärer Amine in Äthanol in der Siedehitze um und erhält so die Hydrochloride der 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone **5**—**7**, **9** in guten Ausbeuten. Bei Behandlung des Dihydro-3,4,4,6-tetramethylpyrimidinons **4** mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid unter analogen Bedingungen tritt allerdings die Bildung des 1,3-Bis(tetrahydro-3,4,4-trimethyl-2-oxo-6-pyrimidyl)-propans (**10**) in den Vordergrund, die unter C-Alkylierung von unverändertem Pyrimidinon **4** durch die Dialkylaminoäthylidenverbindung **8** erfolgt. Durch Verwendung von wäßriger Formaldehydlösung kann diese Sekundärreaktion weitgehend unterdrückt und **8** in befriedigender Ausbeute erhalten werden.

⁷ G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk, Mh. Chem. **97**, 1408 (1966); vgl. auch R. Ecker, Dissertation, Universität Graz, 1968.

⁸ Hierüber wurde bereits kurz berichtet: G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).

⁹ Weitere Ringschlußreaktionen mit elektrophilen Agentien konnten auch am Beispiel der Umsetzung der Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. -thione mit β-Benzoyläthylaminen bzw. 1-Phenyl-2-buten-1-on zu Tetrahydro-2(1*H*)-chinazolinonen beobachtet werden [G. Zigeuner, H. Brunetti, H. Ziegler und M. Bayer, 27. Mitt. d. Reihe, Mh. Chem. (im Druck)]; vgl. Diss. M. Bayer, Univ. Graz, 1966. Auch hier ist eine Parallele zum Verhalten von cycl. Enaminen gegeben. So setzt sich u. a. das 1,2-Dimethyl-Δ²-piperidein mit Acrolein zum 1-Methylhexahydrochinolin um: O. Cervinka, Coll. Czech. Chem. Comm. **25**, 1174 (1960). Analog verhält sich das 1,2-Dimethyl-Δ²-pyrrolin gegenüber Methylvinylketon, wobei das 2,3,4,5-Tetrahydro-1,6-dimethylindol gebildet wird: R. E. Ireland, Chem. and Ind. **1958**, 979.

Die *Mannich*schen Basen 5—9 liegen nach den NMR-Spektren als 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone 5—9¹⁰ vor. Untersuchungen über die Reaktivität von 5—9 zeigten, daß der Dialkylaminorest durch Phenole, β -Dicarbonylverbindungen bzw. Phthalimid



- 5: R = H, R₁ = N(CH₃)₂
 6: R = H, R₁ = NC₅H₁₀
 7: R = H, R₁ = NC₄H₈O
 8: R = CH₃, R₁ = N(CH₃)₂
 9: R = CH₃, R₁ = NC₅H₁₀

10

verdrängbar ist. Schmilzt man 5—9 mit o-reaktiven Phenolen wie 2,4-Dimethylphenol bei 140°, so entstehen in glatter Reaktion die 3,4,5',6'-Tetrahydrospiro-[1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin-2'(3'*H*)-one 11 bzw. 12, deren Struktur durch Synthese gesichert wurde¹¹.

Cyclische β -Dicarbonylverbindungen, wie Dimedon bzw. 4-Hydroxycumarin, werden bei Umsetzung mit 5 bzw. 8 im alkalischen Medium am α -Kohlenstoff alkyliert; auch hier erfolgt sekundär Stabilisierung durch Addition des enolischen Hydroxyls an die C=C-Doppelbindung des Pyrimidinonsystems zu den Spiroverbindungen 13—16. Die Struktur des 3,4,5',6',7,8-Hexahydro-6',6',7,7-tetramethyl- bzw. 1',6',6',7,7-pentamethylspiro-[[1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin]-2',5(3'*H*,6*H*)-dions 13 bzw. 14 sowie des 3,4,5'-6'-Tetrahydro-6',6'-dimethyl bzw. 1',6',6'-trimethylspiro(2*H*,5*H*-pyrano[3,2-*c*]-[1]-benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-5-dions 15 bzw. 16 wird durch die NMR-Spektren bestätigt. Im Gegensatz zu den aus Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinonen und Dimedon bzw. 4-Hydroxycumarin erhaltenen, analog gebauten Spiroverbindungen¹² wird der Dimedonrest von 13 und 14 bzw. der 4-Hydroxycumarinrest von 15 und 16 nicht durch 2,4-Xylenol im sauren Medium verdrängt. Desgleichen gelingt es nicht, 15 oder 16 durch Behandlung mit Dimedon in alkalischem Medium in 13 bzw. 14 umzuwandeln.

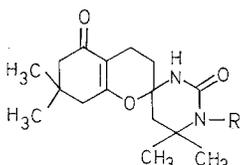
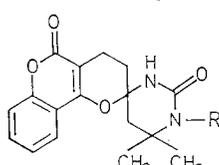
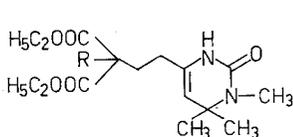
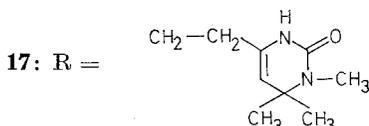
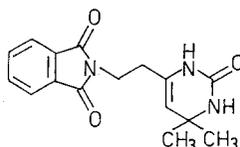
Lineare 1,3-Dicarbonylverbindungen, wie Malonester oder Äthylmalonester, führen 8 bei Anwesenheit von Na-Äthylat in den Bis-

¹⁰ Über das Auftreten der isomeren 6-Dialkylaminoäthylidihydro-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. -thione vgl. G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).

¹¹ G. Zigeuner und R. Swoboda, Mh. Chem. **97**, 1422 (1966).

¹² G. Zigeuner, G. Duesberg, E. Fuchs und F. Paltauf, 29. Mitt. d. Reihe, Mh. Chem. (im Druck).

[β -(tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-pyrimidyl- α thyl)]-malonester **17** bzw. α thyl- β -(tetrahydro-3,4,4-trimethyl-2-oxo-6-pyrimidyl)- α thylmalonester

**11:** R = H**12:** R = CH₃**13:** R = H**14:** R = CH₃**15:** R = H**16:** R = CH₃**18:** R = C₂H₅**19**

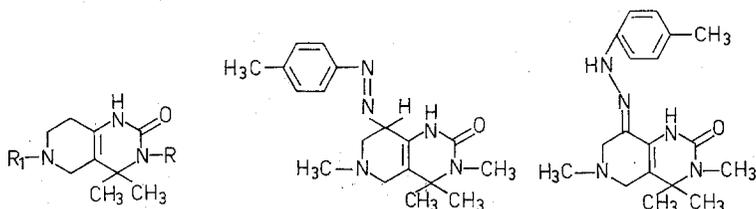
18 über. Phthalimid reagiert mit **5** unter gleichen Bedingungen zum Dihydro-4,4-dimethyl-6- β -phthalimido α thyl-2(1*H*)-pyrimidinon (**19**).

Hexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinone **20**—**23**

20, **21** bzw. **23** bilden sich in Analogie zu **5**—**9** aus **3** bzw. **4** mit Methylamin- bzw. Benzylamin-Hydrochlorid und Paraformaldehyd bzw. 40proz. wäßr. Formaldehydlösung in Äthanol in der Siedehitze. Unter entsprechenden Bedingungen gelingt es auch, **3** mit β -Diäthylamino- α thylamin und Formaldehyd in das 6- β -Diäthylamino α thylhexahydro-2(1*H*)-pyrido-[4,3-*d*]pyrimidinon **22** überzuführen. Hingegen sind Versuche, **3** bzw. **4** mit NH₃ bzw. aromat. Aminen und Formaldehyd umzusetzen, bisher fehlgeschlagen.

Für die Strukturen **20**—**23** sprechen die NMR-Spektren sowie das reaktive Verhalten. Durch Behandlung mit 2,4-Xylenol und wäßrig-alkohol. Salzsäure in der Siedehitze wird **20** nicht verändert. Beim Verschmelzen mit 2,4-Xylenol bei 140° konnte **20** zum Großteil zurück-erhalten werden; in geringem Ausmaß trat Spaltung des Hexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinons **20** zur Spiroverbindung **11** und zum

2,2'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenylmethan ein. Gegenüber Dimedon bzw. 4-Hydroxycumarin im alkalischen Medium verhalten sich die Pyridopyrimidinone **20** und **23** indifferent.



20: R = H, R₁ = CH₃

24

24a

21: R = H, R₁ = CH₂C₆H₅

22: R = H, R₁ = CH₂—CH₂—N(C₂H₅)₂

23: R = R₁ = CH₃

Die Kernstelle 8 von **20**—**23** ist deutlich weniger reaktiv als die analoge Position der Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinone¹³ und nach unseren bisherigen Ergebnissen nicht der Umsetzung mit Formaldehyd und Aminen bzw. Benzaldehyd bzw. POCl₃ und Dimethylformamid zugänglich; bei Kupplung von **23** mit *p*-Tolyldiazoniumchlorid bildet sich jedoch ein Gemisch aus dem 8-*p*-Tolylazopyridopyrimidinon **24** mit dem 8-*p*-Tolylydrazon **24a**.

5,7-Äthanohexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinon (**25**) und Tetrahydro-6,8-propano-6*H*-pyrimido[1,6-*c*]pyrimidin-1(2*H*)-one (**26**, **27**)

Wie schon eingangs erwähnt wurde, kann bei Umsetzung des Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinons **3** mit Succindialdehyd und Methylaminhydrochlorid das 5,7-Äthanohexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinon (**25**), allerdings in geringer Ausbeute, erhalten werden; Versuche, auch das 3,4,4,6-Tetramethylpyrimidinon **4** mit Succindialdehyd und CH₃NH₂HCl in ein entsprechendes Äthanopyridopyrimidinon (**25**) überzuführen, sind trotz vielfacher Variation der Reaktionsbedingungen erfolglos geblieben. Im NMR-Spektrum von **25** scheinen die Signale für beide NH-Gruppen auf, aber kein Signal für ein Vinylproton (vgl. **26**, **27**).

Die Umsetzung von **3** oder **4** mit Glutardialdehyd und Methylaminhydrochlorid wurde in Äthanol bei 20° bzw. in der Siedehitze durch-

¹³ G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam, 25. Mitt. d. Reihe; G. Zigeuner, V. Eisenreich und W. Immel, 26. Mitt. d. Reihe, Mh. Chem. (im Druck).

Auch bei der Reaktion nach 1 b) kann **10**, allerdings in geringen Ausbeuten, neben **8**¹⁴ isoliert werden.

3. *3,4,5',6'-Tetrahydro-6,6',6',8-tetramethylspiro[[1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin]-2'(3'H)-on (11)*

4 g **5** und 10 g 2,4-Dimethylphenol geben nach 4stdg. Verschmelzen bei 140°, Entfernen des überschüss. Xylenols durch Wasserdampfdestillation, Anreiben und Umkristallisation aus Äthanol 2,5 g **11**, Stäbchen, Schmp. 212°.

Mischschmp. mit auf anderem Wege¹¹ erhaltenen **11**: 212°.

4. a) *3,4,5',6',7,8-Hexahydro-6',6',7,7-tetramethylspiro[[1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin]-2',5(3'H,6H)-dion (13)*

In eine Lösung von 0,22 g Na in 25 ml Äthanol werden 2 g **5** (als Hydrochlorid) und 1,35 g Dimedon eingetragen, der Ansatz 4 Stdn. erhitzt, im Vak. eingengt, mit CHCl₃ angerieben und aus Essigester—CH₃OH umkristallisiert; Stäbchen, Schmp. 240°, Ausb. 1,5 g.

C₁₆H₂₄N₂O₃. Ber. C 65,73, H 8,28, N 9,58.

Gef. C 65,87, H 8,00, N 9,31.

Durch Erhitzen mit 2,4- oder 2,6-Xylenol in wäbr. alkohol. HCl wird **13** nicht verändert.

b) *3,4,5',6',7,8-Hexahydro-1',6',6',7,7-pentamethylspiro[[1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin]-2,5(3'H,6H)-dion (14)*

Man setzt 1 g **8** als Hydrochlorid mit 0,71 g Dimedon in 15 ml absol. Äthanol mit 0,12 g Na analog 4 a) um. Nadeln aus Essigester—CH₃OH, Schmp. 204°, Ausb. 1,2 g.

C₁₇H₂₆N₂O₃. Ber. C 66,64, H 8,50, N 9,10.

Gef. C 66,80, H 8,33, N 9,14.

2,4- oder 2,6-Xylenol (vgl. 4 a) verändern **14** nicht.

5. a) *3,4,5',6'-Tetrahydro-6',6'-dimethylspiro[2H,5H-pyrano[3,2-c]-[1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin]-2'(3'H),5-dion (15)*

2 g Hydrochlorid von **5** und 1,35 g 4-Hydroxycumarin werden in 25 ml absol. Äthanol mit 0,3 g Na wie sub 4 a) behandelt. Nadeln aus Essigsäure—Wasser, Schmp. 260°, Ausb. 1 g.

C₁₇H₁₈N₂O₄. Ber. C 64,85, H 5,67, N 8,31.

Gef. C 64,94, H 5,73, N 8,25.

b) *3,4,5',6'-Tetrahydro-1',6',6'-trimethylspiro[2H,5H-pyrano[3,2-c]-[1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin]-2'(3'H),5-dion (16)*

Aus 2 g **8**-Hydrochlorid und 0,9 g 4-Hydroxycumarin entstehen durch Erhitzen mit 0,33 g Na in 10 ml absol. Äthanol wie sub 4 a) 0,8 g **16**; Nadeln aus Essigsäure—Wasser, Schmp. 280°.

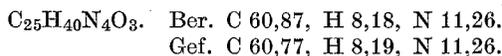
C₁₈H₂₀N₂O₄. Ber. C 65,85, H 6,14, N 8,53.

Gef. C 66,08, H 6,20, N 8,40.

Gegenüber 2,4- bzw. 2,6-Xylenol wie sub 4 a) sind **15** und **16** stabil. Erhitzen mit Dimedon in Pyridin oder absol. Äthanol und Na-äthylat verändert **15** und **16** nicht.

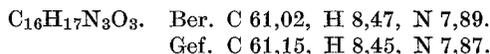
6. *Bis-(β-tetrahydro-3,4,4-trimethyl-2-oxo-6-pyrimidyläthyl)-malonsäure-diäthylester (17)*

2 g **8**-Hydrochlorid und 1,6 g Malonester werden mit 0,3 g Na in 15 ml absol. Äthanol analog 4 a) umgesetzt, wobei 0,5 g **17** entstehen. Plättchen aus Methanol—Wasser, Schmp. 251°.



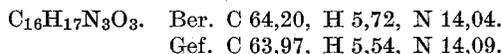
7. *Äthyl-β-(tetrahydro-3,4,4-trimethyl-2-oxo-6-pyrimidyläthyl)-malonsäure-diäthylester (18)*

Aus 2 g **8**-Hydrochlorid, 1,73 g Äthylmalonester und 0,45 g Na in 25 ml absol. Äthanol entstehen nach Behandlung wie sub 6) 0,3 g **18**, Stäbchen aus Methanol—Wasser, Schmp. 147°.



8. *3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-β-phthalimidoäthyl-2(1H)-pyrimidinon (19)*

6 g **5** werden in 10 ml Dioxan gelöst und tropfenweise unter Kühlung mit einer Lösung von 3,9 ml Dimethylsulfat in 10 ml Dioxan versetzt. In die Mischung werden langsam 6 g fein gepulvertes Phthalimid-Kalium eingetragen und nach 2 Stdn. Rühren bei Zimmertemp. weiter 1 Stde. auf dem sied. Wasserbad erhitzt. Nach Zusatz von Wasser fällt **19** kristallin an. Ausb. 5 g; Nadeln (aus Alkohol), Schmp. 219—220°.



9. *Hexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-d]pyrimidinone 20, 21, 23*

Hydrochloride (Tab. 1)

4 g **3** bzw. **4** werden in 50 ml Äthanol mit der ber. Menge Methylamin-HCl bzw. Benzylamin-HCl und 35proz. wäβr. Formaldehyd (100% Überschuβ) 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Einengen im Vak. wird mit Aceton angerieben und aus Wasser—Aceton umkristallisiert; Ausb. 50—70%. Vgl. Tab. 1.

Basen (Tab. 2)

Aus der wäβrigen Lösung der Hydrochloride kristallisieren nach Zugabe von 2*n*-NaOH die freien Basen aus. Vgl. Tab. 2.

10. *6-β-Dimethylaminoäthyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrido[4,3-d]pyrimidinon (22)*

1 g **3**, 0,5 g Paraformaldehyd und 1,35 g 2-Diäthylaminoäthylamin-HCl werden in 30 ml absol. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluβ erhitzt, mit konz. HCl auf pH 2 eingestellt und noch 1 Stde. zum Sieden gebracht. Nach dem Abkühlen scheiden sich 1,4 g **22**-Hydrochlorid kristallin ab. Farblose Oktaeder

aus Methanol—Aceton (1 : 1) oder absol. Äthanol, die sich nach kurzer Zeit schwach rosa färben; Schmp. 244°.

$C_{15}H_{30}Cl_2N_4O$. Ber. C 50,98, H 8,55, Cl 20,06, N 15,85.

Gef. C 50,80, H 8,60, Cl 19,92, N 16,00.

Tabelle 1. Hydrochloride

Nr.	Summenformel	Cl ber. (gef.)	N ber. (gef.)	Schmp., °C	Anmerkung
5	$C_{10}H_{20}ClN_3O$	15,17 (15,17)	17,98 (17,82)	207	Plättchen
6	$C_{13}H_{24}ClN_3O$	12,95 (12,97)		207	Plättchen
7	$C_{12}H_{22}ClN_3O_2$	12,86 (12,73)		179	Stäbchen
9	$C_{14}H_{26}ClN_3O$	12,32 (12,34)	14,60 (14,67)	185	Stäbchen
20	$C_{10}H_{18}ClN_3O$	15,30 (15,19)	18,13 (17,97)	255—256	Prismen
21	$C_{16}H_{22}ClN_3O$	11,52 (11,63)	13,65 (13,71)	225—229	Plättchen
23	$C_{11}H_{20}ClN_3O$	14,43 (14,47)	17,10 (16,93)	157—158	Plättchen

Tabelle 2. Basen

Nr.	Summenformel*	Schmp., °C	Anmerkung
5	$C_{10}H_{19}N_3O$	128	Prismen aus Cyclohexan
6	$C_{13}H_{23}N_3O$	149	Tafeln aus Cyclohexan
7	$C_{12}H_{21}N_3O_2$	144	Plättchen aus Benzol
9	$C_{14}H_{25}N_3O$	146	Nadeln aus Cyclohexan
20	$C_{10}H_{17}N_3O$	237—238	Stäbchen aus Äthanol
21	$C_{16}H_{21}N_3O$	185—187	Stäbchen aus Äthanol
23	$C_{11}H_{19}N_3O$	160—164	Rhomboeder aus Benzol

* Alle Basen gaben sehr gut stimmende N-Werte.

11. *3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3,4,4,6-tetramethyl-8-p-tolylazo-2(1H)-pyrido-[4,3-d]pyrimidinon (24)*

Die aus 0,9 g p-Toluidin, 14 ml verd. HCl, 40 ml Wasser und 0,6 g $NaNO_2$ erhaltene Diazoniumsalzlösung wird zur eisgekühlten Lösung von 2 g **23**-Hydrochlorid in 40 ml Wasser und 20 ml 2*n*-wäbr. NaOH langsam unter Rühren zugetropft, wobei 1,8 g **24** kristallin anfallen. Balken aus Äthanol, Schmp. 175—177°.

$C_{17}H_{23}N_5O$. Ber. C 65,15, H 7,40, N 22,35.

Gef. C 64,71, H 7,63, N 22,13.

12. 5,7-Äthano-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrido[4,3-d]-pyrimidinon (25)

1,4 g **3**, 1,6 g Succindialdehyddiäthylacetal und 0,7 g Methylamin-HCl werden in 100 ml Citratpufferlösung (pH 3) unter Rühren 24 Stdn. bei Zimmertemp. belassen und dann mit 2*n*-NaOH bis zur alkal. Reaktion versetzt. Das ausgefallene Produkt wird in Äthanol gelöst und mit 10proz. äthanol. Oxalsäure versetzt, wobei sich ein kristallines *Oxalat* abscheidet. Ausb. 1,4 g, Prismen aus Alkohol. Aus der wäbr. Lösung des Oxalates fällt mit 2*n*-NaOH die *freie Base* an. Prismen aus Acetonitril, Schmp. 207—209°.

$C_{12}H_{19}N_3O$. Ber. C 65,13, H 8,65, N 18,99.

Gef. C 65,09, H 8,70, N 19,01.

13. a) 3,4,7,8-Tetrahydro-2,3,7-trimethyl-6,8-propano-6H-pyrimido[1,6-c]-pyrimidin-1(2H)-on (26)

2,8 g **3**, 1,4 g Methylamin-HCl und 8 ml 25proz. wäbr. Glutardialdehydlösung werden in 100 ml Wasser 8 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 2*n*-NaOH versetzt, mit festem Na_2CO_3 gesättigt und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach Vertreiben des Äthers wird **26** aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 2,3 g, Prismen, Schmp. 176—177°.

$C_{13}H_{21}N_3O$. Ber. C 66,35, H 8,99, N 17,86.

Gef. C 66,17, H 8,86, N 17,83.

b) 3,4,7,8-Tetrahydro-2,3,3,7-tetramethyl-6,8-propano-6H-pyrimido[1,6-c]pyrimidin-1(2H)-on (27)

3,2 g **4** werden mit 1,4 g Methylamin-HCl und 8 ml 25proz. wäbr. Glutardialdehydlösung wie sub 13 a) zur Reaktion gebracht. Man nimmt den Ätherückstand in Aceton auf und versetzt mit der äquivalenten Menge Oxalsäure in Aceton. Das so erhaltene *Oxalat* wird aus Aceton-Alkohol umkristallisiert; 4,4 g Nadeln, Schmp. 220°.

$C_{14}H_{23}N_3O \cdot C_2H_2O_4$. Ber. C 56,62, H 7,42, N 12,38.

Gef. C 56,58, H 7,42, N 12,23.

NMR-Spektren

- 6**: NH 2,32^s, ^b, 4,15^s, ^b ppm, =CH—CH₂—N 5,11^t, ^b, 7,10^d ppm.
- 9**: NH 1,35^b ppm, =CH—CH₂—N 5,90^t, ^t, 7,21^d, ^t ppm, N—CH₃ 7,24^s ppm. —CH₂—N—CH₂ + CH₂/5, 7,75^m ppm.
- 14**: NH 3,68^b ppm, N—CH₃ 7,13^s ppm, 5 CH₂ 7,5—8,3^m ppm, 2 C(CH₃)₂ 8,63^s, 8,72^s, 8,97^s ppm.
- 20**: 2 CO—NH + NH⁺ 1,6^s, ^b, 2,0^b, 2,94^b ppm, CH₂ neben N⁺ 5,6—6,6^m, ^b N⁺—CH₃ 6,75^d ppm, CH₂/8 7,25^m, ^b ppm; C(CH₃)₂ 8,50^s, ^b ppm (in CF₃COOH).
- 24**: Aromat. H + NH 1,6—3,0^m ppm, H/8 4,40 ppm, teilw. CH₂—N⁺ 5,7—7,5^m ppm, N—CH₃ 6,80^d ppm. ∅—CH₃ 7,30^s ppm, C(CH₃)₂ 8,50^s ppm (in CF₃COOH).
- 25**: NH 2,7^b, ^s, 4,7^b, ^s ppm, CH₂/8 6,8 ppm, 2 CH₂ + 2 CH 7,6—8,6^m ppm, C(CH₃)₂ 8,7^s ppm.

26: NH 3,5^s, ^b ppm, =CH 4,9^s, ^b ppm, CH/8 5,7^b, CH/6 6,9^b, ^m, CH₂/4 7,7^s ppm, N—CH₃ 7,8^s ppm, CH₂—CH₂—CH₂ 8,3^m ppm, C(CH₃)₂ 8,7^s ppm.

27: =CH 4,8^s, ^b ppm, CH/8 5,6^s, ^b, CH/6 6,3^s, ^b ppm, 2 N—CH₃ 7,4^s, 7,6^s ppm, CH₂/4 7,7^s, ^b ppm, CH₂—CH₂—CH₂ 8,8—9,0^m ppm, C(CH₃)₂ 9,1^s ppm.