

Synthesen von Heterocyclen, 151. Mitt.:

Eine Synthese von 3-Benzyl oxy-6-hydroxy-3,4-dihydro-4-pyrimidinonen

Von

E. Ziegler*, **A. Argyrides** und **W. Steiger**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 21. Oktober 1970)

Amidoxim-äther lassen sich mit monosubstit. Malonsäurechloriden zu 6-Hydroxy-3,4-dihydro-4-pyrimidinonen (**3 a—f**) umsetzen. Malonylchlorid hingegen reagiert zu entsprechenden Pyrano-pyrimidinonen (**5 a—d**). Auch Kohlensuboxid kann als Cyclisierungskomponente eingesetzt werden (siehe **3 g**).

Syntheses of Heterocycles, CLI: Synthesis of 3-Benzyl oxy-6-hydroxy-3,4-dihydro-4-pyrimidinones

Amide oxime ethers react with monosubstituted malonyl chlorides to yield 6-hydroxy-3,4-dihydro-4-pyrimidinones (**3 a—f**). With malonyl chloride itself, the corresponding pyrano-pyrimidinones (**5 a—d**) are obtained. Cyclisation can also be achieved with carbon suboxide (see **3 g**).

In einer Reihe von Mitteilungen haben *E. Ziegler* und Mitarb. gezeigt, daß gewisse Malonsäurederivate mit Enaminen¹, carbocyclischen Ketonanilen^{2, 3}, Oximäthern der Cyclanonreihe⁴ oder Ketonhydrazonen⁵ unter Bildung stickstoffhaltiger Heterocyclen reagieren.

Amidoxime⁶, die bekanntlich leicht aus Nitrilen und Hydroxylamin zugänglich sind, lassen sich in Form ihrer Äther ebenfalls mit monosubstit. Malonsäurechloriden unter Abspaltung von zwei Mol HCl umsetzen, wobei Derivate des 6-Hydroxy-3,4-dihydro-4-pyrimidinons (**3 a—f**) entstehen.

* Herrn Dir. Dr. techn., Dr. rer. nat. h. c., Dr. phil. h. c. *W. G. Stoll* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag.

¹ *E. Ziegler, F. Hradetzky* und *K. Beleggratis*, Mh. Chem. **96**, 1347 (1965).

² *E. Ziegler, G. Kleineberg* und *K. Beleggratis*, Mh. Chem. **98**, 77 (1967).

³ *E. Ziegler, K. Beleggratis* und *G. Brus*, Mh. Chem. **98**, 555 (1967).

⁴ *E. Ziegler* und *K. Beleggratis*, Mh. Chem. **99**, 1454 (1968).

⁵ *E. Ziegler* und *K. Beleggratis*, Mh. Chem. **99**, 1460 (1968).

⁶ *F. Elroy* und *R. Lenards*, Chem. Rev. **62**, 155 (1962).

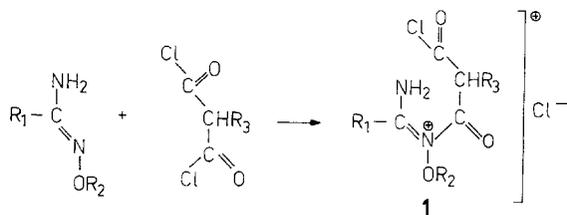
Versetzt man z. B. eine Lösung von Benzamidoximbenzyläther in Toluol unter Kühlung mit Benzylmalonsäurechlorid, so fällt vorerst ein kristalliner, sehr hygroskopischer Niederschlag (**1**, $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = R_3 = CH_2C_6H_5$) an, dessen Chlorgehalt beweist, daß ein aus den Ausgangsstoffen gebildetes Additionsprodukt entstanden sein muß; nach seinen chemischen Eigenschaften kann es als Monoacyl-Verbindung des Amidoximäthers aufgefaßt werden. Hiermit besteht eine Analogie zu den aus Oximäthern und Malonsäurechloriden entstehenden Primärprodukten⁴, die ebenfalls als Immoniumkomplexe zu formulieren sind.

Beim Erhitzen des erwähnten Zwischenproduktes **1** für sich oder in Toluol bzw. Xylol über 100° setzt stürmische HCl-Entwicklung ein und es entsteht das Pyrimidinon **3 c**.

Es wäre noch zu erörtern, ob die Reaktion im Sekundärschritt über ein Keten (**2**) abläuft oder ob vorerst ein Angriff am zweiten Stickstoff unter nachträglicher HCl-Abgabe erfolgt. An mehreren Beispielen⁷ konnte schon früher gezeigt werden, daß bei Cyclisierungsreaktionen mit Malonsäurederivaten zwischenzeitlich tatsächlich Ketenderivate auftreten. Erhitzt man nun das isolierte Addukt **1** auf höhere Temperatur und verfolgt den Reaktionsverlauf IR-spektroskopisch, so beobachtet man das Auftreten einer Ketenbande bei 2090/cm. Somit kann angenommen werden, daß auch im Falle der Reaktion **1** nach **3 c** diese über ein Keten **2** abläuft.

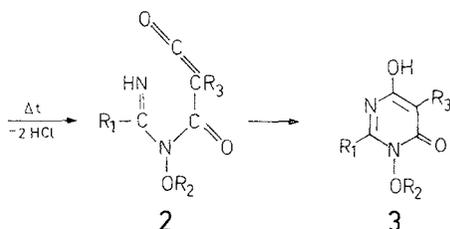
Unterwirft man nun das Endprodukt **3 c** der Thermolyse im Vak. bei 180°, so spaltet sich Benzaldehyd ab, der gaschromatographisch nachweisbar ist. Das als Rückstand verbleibende 5-Benzyl-6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (**4**) ist anhand eines Vergleichspräparates IR-spektroskopisch identifizierbar. Eine analoge Reaktion ist von Ziegler und Beleggratis⁸ auch an 1-Benzyl-oxo-pyridonen beobachtet worden; sie ist wohl allgemein auf N-Benzyl-oxo-Verbindungen übertragbar.

Anstelle von monosubstit. Malonsäurechloriden können als Reaktionspartner auch entsprechend substit. Malonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenylester) eingesetzt werden. Die Ausbeuten sind, wie am Beispiel des

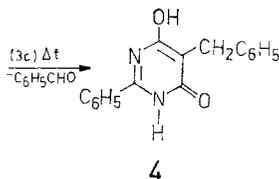


⁷ E. Ziegler, *Chimia* [Aarau] **24**, 62 (1970) (zusammenfassender Artikel).

⁸ E. Ziegler und K. Beleggratis, *Mh. Chem.* **99**, 995 (1968).

R-Schlüssel: **3 a—g**

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃
3 a	CH ₃	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇
3 b	CH ₃	C ₇ H ₇	CH ₃
3 c	C ₆ H ₅	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇
3 d	C ₆ H ₅	C ₇ H ₇	CH ₃
3 e	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₇ H ₇
3 f	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
3 g	C ₆ H ₅	C ₇ H ₇	H



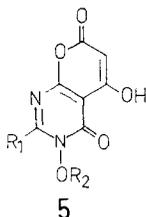
Pyrimidinons **3 a** bzw. **3 c** zu ersehen ist, relativ sehr hoch (95 bzw. 70% d. Th.).

Komplizierter verlaufen die Reaktionen zwischen Amidoximäthern und Malonylchlorid in siedendem Benzol, die zu in 5-Stellung *unsubstituierten* Pyrimidinonen führen sollten. Diese Verbindungen, die sicher als Zwischenprodukt auftreten, reagieren jedoch mit einem zweiten Molekül Malonylchlorid zu den entsprechenden Pyrano-pyrimidinonen **5 a—d** weiter. Diese fallen in sehr geringer Menge (3 bis 7% d. Th.) an, da auch noch höher kondensierte Ringsysteme entstehen.

Unter sehr schonenden Bedingungen kann aus Benzamidoximbenzyläther und Kohlensuboxid das in 5-Stellung *unsubstituierte* 3-Benzyl-oxy-6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (**3 g**, 30% d. Th.) erhalten werden. Eine Weiterreaktion der Verbindung **3 g** mit C₃O₂ findet demnach unter diesen Voraussetzungen nicht statt.

Die Pyrimidinone **3 a—g** sind farblose bis schwach gelbe Verbindungen, die in NaOH löslich und mittels Säuren unzersetzt fällbar sind. Im IR-Spektrum tritt die Carbonylbande bei 1660/cm, die OH-assoz. Bande

bei 3100—2400/cm auf. Bei den Pyrano-pyrimidinonen **5 a—d**, die gelb sind, zeigt sich das Lactoncarbonyl bei 1730/cm, das Estercarbonyl bei 1670/cm. Die NMR-Daten sind im exper. Teil angeführt.



R-Schlüssel: **5 a—d**

Nr.	R ₁	R ₂
5 a	CH ₃	C ₇ H ₇
5 b	C ₂ H ₅	C ₇ H ₇
5 c	C ₆ H ₅	C ₇ H ₇
5 d	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅

Für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit sind wir der Ciba-Geigy, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Zur Vermessung der jeweiligen Reaktionsprodukte diente ein Varian A-60-A-Kernresonanzspektrometer bzw. ein Perkin-Elmer 421-Spektral-photometer.

1. 5-Benzyl-3-benzyloxy-6-hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (**3 a**)

a) Zu einer Lösung von 1,6 g Acetamidoxim-benzyläther in Xylol werden 2,3 g Benzylmalonylchlorid zugegeben. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß destilliert man das Lösungsmittel im Vak. ab und reibt mit wenig Methanol an. Aus Äthanol feine, farblose Kristalle, Schmp. 260° (u. Zers.), Ausb. 1,0 g (31% d. Th.).

b) Eine Mischung von 0,8 g Acetamidoxim-benzyläther mit 2,8 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenylester) wird auf 190° erhitzt und nach dem Abkühlen mit Methanol angerieben. **3 a** fällt sehr rein an, Ausb. 1,1 g (69% d. Th.).

C₁₉H₁₈N₂O₃. Ber. C 70,79, H 5,63, N 8,69.
Gef. C 70,89, H 5,51, N 8,72.

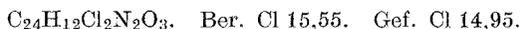
2. 3-Benzyl-6-hydroxy-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (**3 b**)

1,6 g Acetamidoxim-benzyläther in Xylol werden mit 1,6 g Methylmalonylchlorid 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Feine gelbliche Nadeln aus Xylol, Schmp. 220° (u. Zers.), Ausb. 1,0 g (41% d. Th.).

C₁₃H₁₄N₂O₃. Ber. C 63,40, H 5,73, N 11,38.
Gef. C 63,52, H 5,66, N 11,55.

3. Addukt 1 aus Benzamidoxim-benzyläther und Benzylmalonylchlorid

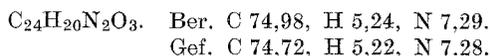
In eine Lösung von 1,2 g Benzamidoxim-benzyläther in Toluol tropft man unter Eiskühlung 1,2 g Benzylmalonylchlorid. Nach 15 Min. wird der kristalline, sehr hygroskopische Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und sofort zur Analyse gebracht, Ausb. 2,2 g (92% d. Th.).



4. 5-Benzyl-3-benzyl-oxy-6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (3 c)

a) Man erhitzt eine Lösung von 4,6 g Benzamidoximbenzyläther und 4,6 g Benzylmalonylchlorid 2 Stdn. zum Sieden. Nach Entfernen des Xylols wird mit Methanol angerieben. Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 160—161°, Ausb. 3,5 g (46% d. Th.).

b) Eine Mischung von 0,7 g Benzamidoxim-benzyläther und 2,8 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenylester) wird 30 Min. auf 200° erhitzt. Nach Abkühlen reibt man mit Methanol an, Ausb. 1,4 g sehr reines 3 c (95% d. Th.).



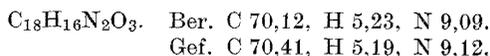
NMR-Spektrum in *DMSO* (δ in ppm). 3,8, CH₂; 5,0, CH₂; 6,8—7,7, arom. Protonen.

5. 5-Benzyl-6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (4)

0,5 g 3 c werden im Wasserstrahlvak. 10 Min. auf 180° erhitzt, wobei Benzaldehyd entweicht. Die abgekühlte Schmelze reibt man mit Methanol an und kristallisiert aus Eisessig um. Schmp. über 300°. Das IR-Spektrum von 6 ist mit dem einer Vergleichssubstanz⁹ identisch.

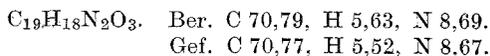
6. 3-Benzyl-oxy-6-hydroxy-5-methyl-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (3 d)

2,3 g Benzamidoxim-benzyläther und 1,55 g Methylmalonylchlorid werden in Xylol 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus Xylol hellgelbe Kristalle, Schmp. 174—175°, Ausb. 2,1 g (65% d. Th.).



7. 3-Äthoxy-5-benzyl-6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (3 e)

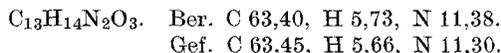
1,6 g Benzamidoxim-äthyläther in Toluol wird mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid versetzt und das Gemisch 2 Stdn. stehengelassen. Hierauf erhitzt man 3 Stdn. unter Rückfluß, destilliert das Lösungsmittel ab und versetzt das zurückbleibende Öl mit wenig Äther. Die entstehenden Kristalle werden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 174—175°, Ausb. 1,9 g (59% d. Th.).



⁹ E. L. Pinner, Ber. deutsch. chem. Ges. **41**, 3517 (1908).

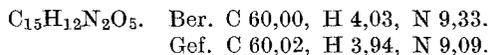
8. 3-Äthoxy-6-hydroxy-5-methyl-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (3 f)

1,6 g Benzamidoxim-äthyläther werden in Xylol mit 1,6 g Methylmalonylchlorid versetzt und 90 Min. zum Sieden erhitzt. Aus Xylol fallen farblose Stäbchen, Schmp. 161—162°, an; Ausb. 1,65 g (67% d. Th.).



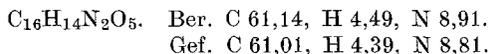
9. 3-Benzoyloxy-5-hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-7H-pyrano[2,3-d]-pyrimidin-4,7-dion (5 a)

0,8 g Acetamidoxim-benzyläther werden in Benzol mit 1,4 g Malonylchlorid 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird mehrmals mit Methanol angerieben und abgesaugt, dann wiederholt aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 199—201°, Ausb. 0,15 g (5% d. Th.).



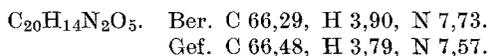
10. 2-Äthyl-3-benzoyloxy-5-hydroxy-3,4-dihydro-7H-pyrano[2,3-d]-pyrimidin-4,7-dion (5 b)

Aus 1,8 g Propionylamidoxim-benzyläther und 2,8 g Malonylchlorid erhält man 5 b; Nadeln aus Äthanol, Schmp. 177—179°, Ausb. 0,2 g (6,4% d. Th.).



11. 3-Benzoyloxy-5-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-7H-pyrano[2,3-d]-pyrimidin-4,7-dion (5 c)

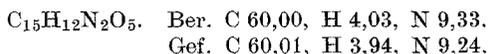
Aus 1,2 g Benzamidoxim-benzyläther und 1,4 g Malonylchlorid entsteht unter analogen Bedingungen 5 c; gelbe Nadeln, Schmp. (aus Butanol) 195—198°, Ausb. 0,15 g (3,3% d. Th.).



NMR-Spektrum in DMSO (δ in ppm). 5,0 CH₂; 5,6 olefin. Proton; 6,8—7,7 arom. Protonen.

12. 3-Äthoxy-5-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-7H-pyrano[2,3-d]-pyrimidin-4,7-dion (5 d)

Aus 1,8 g Benzamidoxim-äthyläther und 2,8 g Malonylchlorid erhält man in sied. Benzol nach 20 Min. schwach gelbe Nadeln. Schmp. (aus Äthanol) 172—175°, Ausb. 0,1 g (3,3% d. Th.).



13. 3-Benzoyloxy-6-hydroxy-2-phenyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinon (3 g)

Zu einer auf — 20° gekühlten Lösung von 3,5 g Benzamidoxim-benzyläther in Äther fügt man 1 g C₃O₂, läßt dann 12 Stdn. bei — 20° und anschließend noch 2 Stdn. bei 18° stehen. Hierauf wird der Äther abgedampft

und der Rückstand mit Methanol angerieben. Aus Äthanol feine Nadeln, Schmp. 176°, Ausb. 1,2 g (30% d. Th.).

$C_{17}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 69,38, H 4,79, N 9,53.
Gef. C 69,56, H 4,81, N 9,53.

NMR-Spektrum in *DMSO* (δ in ppm). 5,0 CH_2 ; 5,8 olefin. Proton; 6,8—7,7 arom. Protonen.