

Über Dihydro- bzw. Tetrahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-one

Über Heterocyclen, 50. Mitt.

Von

Gustav Zigeuner, Werner Korsatko und Alfred Fuchsgruber
Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 3. April 1976)

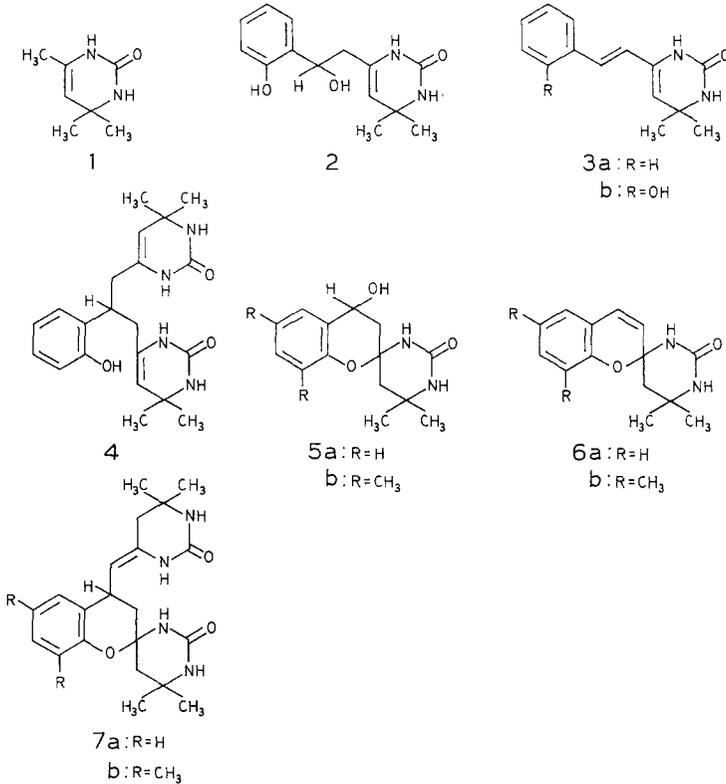
Tetrahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-ones

On reaction of dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone 1 with *o*-hydroxybenzaldehydes, dihydro- and tetrahydrospiro([1]-benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-ones resp. 5, 6, 7 are formed.

Das Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinon (1) reagiert mit Benzaldehyd bzw. anderen aromatischen Aldehyden im alkalischen Medium^{1, 2} bzw. beim Verschmelzen^{3, 4} zu Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinonen (3 a). Über die Einwirkung von *o*-Hydroxybenzaldehyden auf 1 im alkalischen Medium liegt eine in unserem Arbeitskreis geführte Untersuchung von Bonath⁵ vor; mit der Einwirkung von Salicylaldehyd auf 1 in der Hitze hat sich Hatt⁴ beschäftigt. Er beschreibt die hier entstehenden Produkte als Dihydro-4,4-dimethyl-6-[2-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)äthyl]-2(1*H*)-pyrimidinon (2), Dihydro-4,4-dimethyl-6-(2-hydroxystyryl)-2(1*H*)-pyrimidinon (3 b) bzw. 1,3-Bis-(tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-pyrimidyl)-2-(2-hydroxyphenyl)-propan (4).

Wie in unserem Arbeitskreis festgestellt wurde, bilden sich beim Verschmelzen von 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen bzw. -thionen mit 2,4-Dimethylphenol Tetrahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-one bzw. -thione⁶⁻¹⁰. Entsprechende 4-Phenylverbindungen entstehen bei Umsetzung der Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. -thione (3 a) mit 2,4-Dimethylphenol beim Verschmelzen bzw. im sauren Medium^{2, 11} in der Hitze. Nach diesen Ergebnissen war auch für die von Hatt⁴ als lineare Verbindungen 2, 3 b, 4 formulierten Umsetzungsprodukte von 1 mit Salicylaldehyd die

Struktur von Spirobenzopyranpyrimidinonen **5 a**, **6 a**, **7 a** wahrscheinlich. Unsere Untersuchungen bestätigen diese Annahme. In diese Untersuchungen wurden auch die Reaktionsprodukte von **1** mit 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd einbezogen.



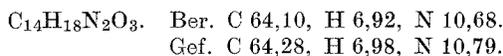
Beim Verschmelzen von **1** mit Salicylaldehyd bzw. 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd entstehen unter den von *Hatt*⁴ angegebenen Versuchsbedingungen das 3,4,5',6'-Tetrahydro-4-hydroxy-6',6'-dimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-on (**5 a**) bzw. sein 6,8-Dimethylderivat (**5 b**), das 5',6'-Dihydro-6',6'-dimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-on (**6 a**) bzw. sein 6,8-Dimethylderivat (**6 b**), sowie das 3,4,5',6'-Tetrahydro-4-(hexahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-pyrimidylen)methyl-6',6'-dimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-on (**7 a**) bzw. sein 6,8-Dimethylderivat (**7 b**). Die Struktur der Spiroverbindungen **5 a, b**, **6 a, b**, **7 a, b** geht aus den NMR-Spektren hervor. Hier finden sich für **5 a, b**, **6 a, b** bzw. **7 a, b** jeweils Dubletts bei $\tau = 7,85$ ppm bzw. $\tau = 8,15$ ppm ($J = 15$ Hz)

für die geminalen Methylenprotonen in Stellung 5' im Pyrimidinring. Hingegen fehlt das für Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone **1** charakteristische Signal für das Vinylproton am C-5 bei $\tau = 5,10\text{--}5,30$ ppm^{1, 12}. Nach diesen Befunden, sowie den weiteren spektroskopischen Daten, sind die Formulierungen **2**, **3 b** und **4** auszuschließen. Für das Vorliegen der exocyclischen Doppelbindung in **7 a, b** sprechen neben dem Fehlen des bereits zitierten Signals für das Vinylproton am C-5 des Pyrimidinringes im NMR-Spektrum vor allem die IR-Spektren. In **7 a, b** treten Absorptionsbanden um 1635 cm^{-1} auf, die der exocyclischen Doppelbindung zugeordnet werden müssen. Nach Untersuchungen unseres Arbeitskreises^{1, 12} ist für die Ringdoppelbindung von Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen **1** im IR-Spektrum Absorption um 1700 cm^{-1} zu erwarten. Dieser Befund korrespondiert mit der tiefen Lage des Methinprotons in Stellung 4 des Benzopyranringes von **7 a, b** bei $\tau = 4,00$ ppm im NMR-Spektrum, die nur durch die Nachbarstellung der Doppelbindung zu interpretieren ist.

Experimenteller Teil

1. 3,4,5',6'-Tetrahydro-4-hydroxy-6',6'-dimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-on (**5 a**)

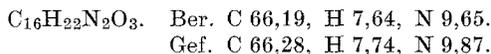
a) 1,8 g Salicylaldehyd und 1,0 g **1** werden entsprechend der von *Hatt*⁴ zur Darstellung von **2** gegebenen Vorschrift 2 Stdn. unter mehrmaligem Umrühren auf 117° erhitzt, abgekühlt und mit Petroläther (*PÄ*) durchgerieben. Nadeln aus Äthanol, Schmp. 202° , Ausb. 0,8 g.



b) **5 a** kann auch nach der von *Bonath*⁵ angegebenen Arbeitsweise durch Umsetzung von **1** mit Salicylaldehyd im alkal. Medium erhalten werden. Allerdings bilden sich hier auch **7 a** sowie ein weiteres, schwerlösliches, noch nicht identifiziertes Produkt, Schmp. 310° (Zers.).

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

1,8 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und 1 g **1** werden wie sub 1 a) umgesetzt. Spieße aus Äthanol, Schmp. 218° , Ausb. 0,2 g.



3. 5',6'-Dihydro-6',6'-dimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-on (**6 a**)

1,8 g Salicylaldehyd und 1 g **1** werden, wie *Hatt*⁴ zur Darstellung von **3 b** beschrieben hat, 30 Min. auf 155° erhitzt, nach dem Abkühlen mit Aceton versetzt, das Nebenprodukt **7 a** abgetrennt und aus dem Filtrat der

nicht umgesetzte Aldehyd durch Wasserdampfdestillation entfernt. Stäbchen aus 50proz. Alkohol, Schmp. 196°, Ausb. 0,45 g.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 68,83, H 6,60, N 11,46.
Gef. C 68,76, H 6,77, N 11,31.

4. *5',6'-Dihydro-6,6',6',8-tetramethyl([1]benzopyran-2,4'-(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-on (6 b)*

1,8 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und 1 g **1** werden wie sub **3**) umgesetzt. (Als Nebenprodukt entsteht **7 b**.) Spieße aus 50proz. Alkohol, Schmp. 198°, Ausb. 0,4 g.

$C_{16}H_{20}N_2O_2$. Ber. C 70,56, H 7,40, N 10,29.
Gef. C 70,31, H 7,42, N 10,36.

5. *3,4,5',6'-Tetrahydro-4-(hexahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-pyrimidylen)-methyl-6',6'-dimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-on (7 a)*

a) 1,8 g Salicylaldehyd und 1 g **1** werden, analog der von Hatt⁴ zur Darstellung von **4** angegebenen Arbeitsweise, 45 Min. auf 155° erhitzt, der Niederschlag abfiltriert und mit P₂O₅ nachgewaschen, in heißer Essigsäure (99/100proz.) gelöst und mit Alkohol gefällt. Spieße aus Essigsäure/Alkohol (1/1), Schmp. 340°, Ausb. 0,75 g.

$C_{21}H_{28}N_4O_3$. Ber. C 65,60, H 7,34, N 14,57.
Gef. C 65,47, H 7,05, N 14,40.

b) **7 a** bildet sich auch neben **5 a** und einem weiteren Produkt bei Umsetzung von **1** mit Salicylaldehyd im alkal. Medium⁵.

6. *3,4,5',6'-Tetrahydro-4-(hexahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-pyrimidylen)-methyl-6,6',6',8-tetramethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-on (7 b)*

1,8 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und 1 g **1** werden wie sub 5a) umgesetzt. Spieße aus Essigsäure/Alkohol (1/1), Schmp. 352°, Ausb. 0,6 g.

$C_{23}H_{32}N_4O_3$. Ber. C 66,97, H 7,82, N 13,58.
Gef. C 66,67, H 7,81, N 13,69.

NMR-Spektren

τ -Werte in ppm bez. auf 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure-*d*₄-Natriumsalz als innerer Standard.

- 5 a**: Aromat. H + 2 NH 2,50—3,50^m ppm; CH-4 5,25^t ppm; CH₂-3 7,75^d ppm; CH₂-5' 7,85^d ppm bzw. 8,15^d ppm; 2 CH₃ 8,65^s ppm bzw. 8,85^s ppm.
- 5 b**: Aromat. H + 2 NH 2,65—3,40^m ppm; CH-4 5,20^t ppm; CH₂-3 verdeckt; 2 Ar-CH₃ 7,75^s ppm bzw. 7,85^s ppm; CH₂-5' 7,90^d ppm bzw. 8,20^d ppm; 2 CH₃ 8,65^s ppm bzw. 8,85^s ppm.
- 6 a**: NH 2,50^b ppm; aromat. H + NH 2,70—3,30^m ppm; CH=CH 3,45^d ppm bzw. 4,38^d ppm; CH₂-5' 7,85^d ppm bzw. 8,15^d ppm; 2 CH₃ 8,60^s ppm bzw. 8,85^s ppm.
- 6 b**: NH 2,70^b ppm; aromat. H + NH 3,00—3,30^b ppm; CH=CH 3,45^d ppm bzw. 4,40^d ppm; 2 Ar-CH₃ 7,75^s ppm bzw. 7,85^s ppm; CH₂-5' 7,85 verdeckt bzw. 8,15^d ppm; 2 CH₃ 8,50^s bzw. 8,75^s ppm.

- 7 a:** Aromat. H + 2 NH 2,80—3,40^{m, b} ppm; =CH 3,60^s ppm; CH-4 4,00^b ppm; CH₂-5' 7,85^d ppm bzw. 8,15^d ppm; CH₂-3 8,05—8,15 verdeckt; 2 CH₃ 8,75^s ppm bzw. 8,85^s ppm.
- 7 b:** Aromat. H + 2 NH 3,00—3,40^b ppm; =CH 3,60^s ppm; CH-4 4,00^b ppm; 2 Ar-CH₃ 7,90^s ppm; CH₂-5 verdeckt bzw. 8,15^d ppm; CH₂-3 8,05—8,25^b ppm teilweise verdeckt; 2 CH₃ 8,75^s ppm bzw. 8,85^s ppm.

IR-Spektren

- 6 a:** C=O 1680 cm⁻¹; C=C 1640 cm⁻¹.
6 b: C=O 1680 cm⁻¹; C=C 1635 cm⁻¹.
7 a: C=O 1680 cm⁻¹; C=C 1635 cm⁻¹.
7 b: C=O 1680 cm⁻¹; C=C 1635 cm⁻¹.

Literatur

- ¹ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).
- ² G. Zigeuner, G. Duesberg, E. Fuchs und F. Paltanuf, Mh. Chem. **101**, 1794 (1970); vgl. hier auch Literaturzusammenstellung, Anm. ³.
- ³ H. Blaschke, Diss. Univ. Graz 1962.
- ⁴ H. H. Hatt, Austral. J. Chem. **23**, 577 (1970).
- ⁵ B. Bonath, Diss. Univ. Graz 1960.
- ⁶ G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).
- ⁷ G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank und H. Reuther, Mh. Chem. **101**, 1403 (1970).
- ⁸ G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).
- ⁹ G. Zigeuner, A. Frank und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1788 (1970).
- ¹⁰ G. Zigeuner und R. Svoboda, Mh. Chem. **97**, 1422 (1966).
- ¹¹ W. Korsatko, Ch. Knopp, A. Fuchsgruber und G. Zigeuner, Mh. Chem. **107**, 745 (1976).
- ¹² A. Fuchsgruber und G. Zigeuner, in Vorbereitung.

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Prof. Dr. G. Zigeuner
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich