

Heterocyclen aus Lactonen, Lactamen und Thiol-lactonen - XIII¹⁾

DARSTELLUNG VON 2-ALKYLAMINO-5-(2-HYDROXY-ÄTHYL)-PYRIMIDONEN-(6)
UND DEREN CYCLISIERUNG ZU 4,5-DIHYDROFURO[2,3-d]PYRIMIDINEN

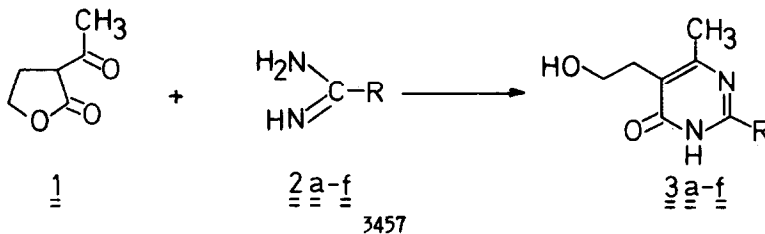
Mohammed Samimi, Udo Kraatz und Friedhelm Korte

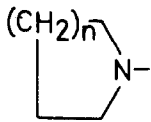
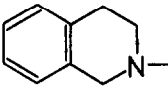
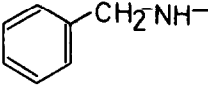
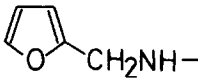
Organisch Chemisches Institut der Universität Bonn/Deutschland

(Received in Germany 5 July 1972; received in UK for publication 13 July 1972)

Im Rahmen unserer Umsetzungen von α -Acyllactonen mit bifunktionellen Stickstoffbasen zum Aufbau heterocyclischer Ringsysteme²⁾, haben wir nun versucht N-mono- und N,N-Dialkyl-substituierte Guanidine analog einzusetzen. Bei dieser Reaktion sollten 2-Alkylamino-5-(2-hydroxy-äthyl)-pyrimidone-(6) entstehen. Guanidin selbst konnte schon früher mit α -Acyllactonen in entsprechender Weise erfolgreich umgesetzt werden³⁾.

Die als Ausgangsverbindung benötigten Guanidine 2a-f ließen sich nach einem verbesserten Verfahren⁴⁾ aus S-Methylthiuroniumsulfat und den entsprechenden Aminen gewinnen, wobei die Guanidinsulfate anfallen. Diese Sulfate werden mit α -Acetyl- γ -butyrolacton 1 in äthanolischer Lösung und in Gegenwart überschüssigem Natriumäthylat, zur Freisetzung der Guanidinbasen, umgesetzt. Nach 8 Stunden Rückflußsieden wird das Lösungsmittel im schwachen Vakuum weitgehendst entfernt und der Rückstand in ln NaOH aufgenommen. Nach dem Filtrieren der Lösung fallen die gebildeten Pyrimidone 3a-f beim Ansäuern mit Essigsäure aus.



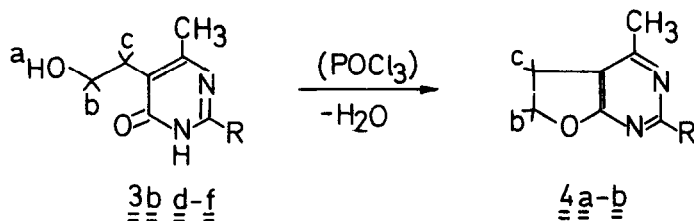
R				
<u>2</u> , <u>3</u>	a (n=1) b (n=2) c (n=3)	d	e	f

Nr.	Verbindung	Ausb. %	Schmp. ⁺ °C	Summenf. (Mol.-Gew.)	Analyse Ber. N Gef. N
<u>3a</u>	2-Pyrrolidino-4-methyl-5-(2-hydroxy-äthyl)-pyrimidon-(6)	30	181	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ (223.27)	18.82 18.76
<u>3b</u>	2-Piperidino-4-methyl-5-(2-hydroxy-äthyl)-pyrimidon-(6)	53	178	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ (237.30)	17.71 17.85
<u>3c</u>	2-Hexamethylenimino-4-methyl-5-(2-hydroxy-äthyl)-pyrimidon-(6)	24	184	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ (251.32)	16.72 16.60
<u>3d</u>	2-(1.2.3.4-Tetrahydroisochinolino)-4-methyl-5-(2-hydroxy-äthyl)-pyrimidon-(6)	57	200	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ (285.34)	14.73 14.70
<u>3e</u>	2-Benzylamino-4-methyl-5-(2-hydroxy-äthyl)-pyrimidon-(6)	46	190	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ (259.30)	16.21 16.36
<u>3f</u>	2-Furfurylamino-4-methyl-5-(2-hydroxy-äthyl)-pyrimidon-(6)	55	189	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ (249.26)	16.86 16.86

⁺ Aus Wasser oder Äthanol sind die Pyrimidone-(6) umkristallisiert worden.

Nachdem das allgemeine Prinzip der durchgeführten Reaktionen auch auf substituierte Guanidine übertragen werden konnte, war es im zweiten Schritt möglich, intramolekulare Ringschlußversuche durchzuführen. Als Kondensationsmittel diente entweder Phosphoroxyclorid oder konz. Schwefelsäure, die schon bei früheren Cyclisierungen dieser Art erfolgreich verwendet wurden³⁾. Zu diesem Zweck werden die Pyrimidone-(6) 3a-f in einem dieser Dehydratisierungsmittel 30 bis 60 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und dann auf Eis gegeben. Beim Neutralisieren mit Natronlauge fallen die 4,5-Dihydrofuro[2,3-d]pyrimidine 4a-d aus. Lediglich mit den Pyrimidon-(6) 3a und

3c erfolgte Zersetzung zu dunkelbraunen Harzen.



Nr.	Verbindung	Ausb. %	Schmp. °C	Summenf. (Mol.-Gew.)	Analyse	
					Ber.	N Gef. N
<u>4a</u>	2-Piperidino-4-methyl-5,6-dihydro-furo[2,3-d]pyrimidin	65	80	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O (219.28)	19.16	19.24
<u>4b</u>	2-(1.2.3.4-Tetrahydroisochinolino)-4-methyl-5,6-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin	6.0	110	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O (267.32)	15.72	15.80
<u>4c</u>	2-Benzylamino-4-methyl-5,6-dihydro-furo[2,3-d]pyrimidin	75	188	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O (241.28)	17.42	17.33
<u>4d</u>	2-Furfurylamino-4-methyl-5,6-dihydro-furo[2,3-d]pyrimidin	78	160	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ (231.25)	18.17	18.05

⁺Umkristallisiert aus Wasser.

In den IR-Spektren⁵⁾ der Pyrimidone-(6) erscheinen die OH- und NH-Valenzschwingungen infolge der Ausbildung von Wasserstoffbrücken als breite Banden im Bereich 3000 bis 3500/cm. Von den cyclisierten Produkten 4a-d zeigen erwartungsgemäß nur noch die Derivate 4c und 4d eine NH-Valenzschwingungsbande bei 3450/cm. Sowohl die Pyrimidone-(6) 3a-f als auch die Pyrimidine 4a-d weisen im Bereich 1550-1650/cm zwei starke Absorptionsbanden auf, die den Pyrimidingerüstschwingungen zugeordnet werden müssen.

Darüberhinaus werden die angenommen Strukturen 3a-f und 4a-d durch ihre NMR-Spektren gestützt. Zwischen den offenkettigen Pyrimidonen 3a-f und den cyclisierten Verbindungen 4a-d besteht ein charakteristischer Unterschied. So wird das Resonanzsignal der Methylenprotonen CH₂^b bei 3a-f von $\tau = 6.65$ ($J_{bc} = 5.5$ Hz) nach vollzogener

Cyclisierung zu 4a-d bis $\tau = 5.55$ ($J_{bc} = 8.5$ Hz) verschoben, während CH_2^c in 3a-f von $\tau = 7.4$ nur auf $\tau = 7.0$ in 4a-d rückt. Das Signal des Hydroxylprotons OH^a der Pyrimidone 3a-f im Bereich $\tau = 5.0 - 5.5$ verschwindet bei der Zugabe von D_2O .

- 1) XII. Mitteil.: U. Kraatz, H. Wamhoff und F. Korte, Liebigs Ann. Chem., im Druck
- 2) H. Wamhoff und F. Korte, Synthesis 1972, 151
- 3) H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 99, 872 (1966);
A. Schrage und G. H. Hitchings, J. org. Chemistry 16, 1153 (1951)
- 4) A. P. Stankvichus, A. N. Kost und V. K. Vizos, Pharm. Chem. J. (New York) 10, 573 (1964)
- 5) Perkin-Elmer 221 Spektrophotometer: Die Pyrimidone 3a-f wurden in KBr, die Pyrimidine 4a-d in CHCl_3 aufgenommen.
- 6) Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian-A-60-Spektrometer. Als Lösungsmittel für 3a-f wurde DMSO-d_6 und für 4a-d CDCl_3 verwendet. Innerer Standart: TMS mit $\tau = 10$.