

Reaktionen von Uracilen; 15^{1,2,3}. 7-Ethoxypyrimido[4,5-*d*]pyrimidine über ein Uracil-carbodiimid-Derivat und deren Aminolyse- und Pyrolyse-Folgeprodukte

Heinrich Wamhoff,* Jürgen Muhr

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Strasse 1, D-5300 Bonn 1, Federal Republic of Germany

Professor E. C. Taylor zum 65. Geburtstag gewidmet.

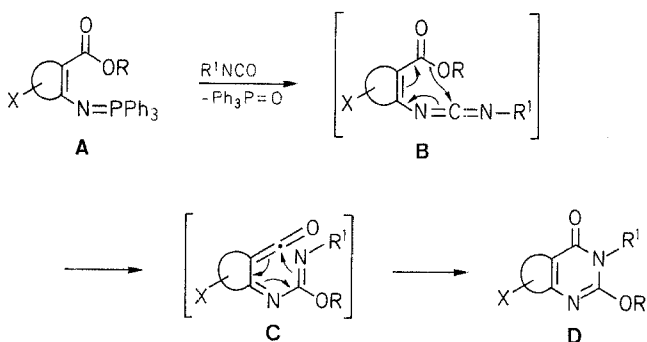
Reactions of Uracils; 15^{1,2,3}. 7-Ethoxypyrimido[4,5-*d*]pyrimidines via a Uracil-Carbodiimide Derivative and Their Products of Aminolysis and Pyrolysis

Ethyl 1,3-dimethyl-6-(triphenylphosphoranylideneamino)uracil-5-carboxylate (**2**) reacts with isocyanates via a uracil-carbodiimide derivative to afford a new approach to 7-ethoxypyrimido[4,5-*d*]pyrimidines **3a-f**. The aminolysis of **3a, b** gives the substituted 7-aminopyrimido[4,5-*d*]pyrimidines **4a-c**, whereas the pyrolysis of **3a** gives 2,4,5,7-tetraoxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine **5** by *syn*-elimination.

Die Synthese von Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidinen⁴ hat in neuerer Zeit wegen der vielseitigen biologischen Aktivitäten steigendes Interesse gefunden: Von diesem Ringgerüst leiten sich pre- und post-emergence Herbizide sowie Wachstumsregulatoren her^{5,6}, und das 2,4,7-Triamino-5-phenylpyrimido[4,5-*d*]pyrimidin besitzt z. B. eine dem Triamteren ähnliche diuretische Wirksamkeit^{5,7}.

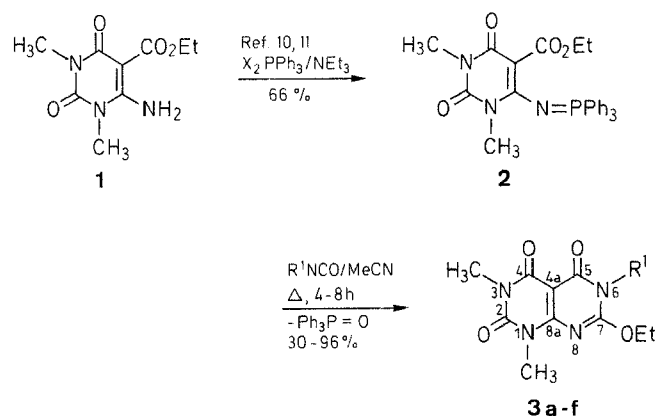
Wir berichten über einen neuartigen und einfachen Zugang zu diesem Ringsystem, ausgehend von 6-Amino-1,3-dimethyluracil-5-carbonsäure-ethylester **1**⁸, einem Spezialfall aus der Reihe der heterocyclischen β -Enaminoester⁹. Verbindung **1** ergibt mit Dihalogentriphenylphosphoranen glatt das 6-(Triphenylphosphoranylideneamino)-Derivat **2**^{10,11}.

Wie wir kürzlich beschrieben haben, lassen sich in einer generellen und neuartigen Anellierungsreaktion Pyrimidinringe an bestehende heterocyclische Ringsysteme ankondensieren (**D**), wenn man die entsprechenden vicinalen Triphenylphosphoranylideneamino-carbonsäureester **A** mit reaktiven Isocyanaten behandelt (**A** $\rightarrow$ **D**)¹². Zum Mechanismus dieser nach unseren Beobachtungen streng intramolekular ablaufenden Reaktion werden wir an anderer Stelle berichten¹².

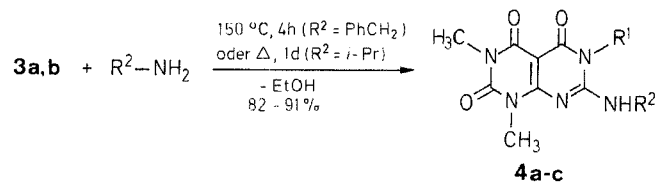


Auch **2** erweist sich im obigen Sinne als geeigneter Baustein zur Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-Synthese, wenn man es mit einem dreifachen Überschuß an Aryl-isocyanat mehrere Stunden in siedendem Acetonitril behandelt. Die Wahl des Solvens beeinflusst dabei entscheidend den Verlauf der Reaktion: nur polare, aprotische Solventien, wie z. B. Acetonitril führen zu den Bicy-

clen **3a-f** in guten Ausbeuten. Aliphatische Isocyanate reagieren unter diesen Bedingungen nicht. Benzyl- und Isopropylamin reagieren mit der 7-Ethoxygruppe in nucleophilem Austausch, man isoliert die 7-Aryl- und 7-Alkylamino-Derivate **4a-c**.



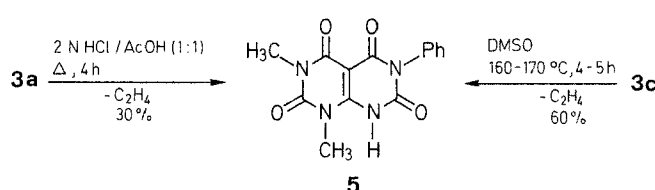
3	R^1	3	R^1
a	Ph	d	3- $CF_3C_6H_4$
b	4- $CH_3C_6H_4$	e	1-Naphthyl
c	$PhCH_2$	f	3- ClC_6H_4



4	R^1	R^2
a	Ph	$PhCH_2$
b	4- $CH_3C_6H_4$	<i>i</i> -Pr
c	Ph	<i>i</i> -Pr

Auf besonders einfache Weise gelingt die Überführung von **3a-f** in die 2,4,5,7-Tetraoxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine durch Pyrolyse in Dimethylsulfoxid bei $160-170^\circ C$. In einer der Tshugaeff-Reaktion¹³ vergleichbaren *syn*-Eliminierung wird so z. B. aus **3a** Ethen abgespalten; man isoliert das Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin **5** in guter Ausbeute. Diese Pyrolyse wird auch beim Erhitzen in geschmolzenem *p*-Toluidin ($150-160^\circ C$) beobachtet (eigenes Experiment!).

Verbindung **5** wurde bereits von Hirota et al.¹⁴ beschrieben und läßt sich auch hydrolytisch aus **3a** gewinnen, allerdings nur in mäßiger Ausbeute.



Dieser einfache und neuartige Zugang zum Gerüst der Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine ergänzt die bisher bekannten Verfahren, z. B. ausgehend von 6-Aminouracilen^{4,5,15}.

Tabelle. Hergestellte Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine 3a–f und 4a–c

Pro- dukt	Aus- beute (%)	mp (°C)	Summenformel ^a (Molmasse)	MS <i>m/z</i> (M ⁺)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ , <i>J</i> (Hz)	¹³ C-NMR (CDCl ₃ , 77.10 ppm int.) δ , <i>J</i> (Hz)
3a	86	235 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ (328.3)	328	1.24 (t, 3H, <i>J</i> = 8, OCH ₂ CH ₃); 3.36 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.56 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.44 (q, 2H, <i>J</i> = 8, OCH ₂ CH ₃); 7.1–7.24 (m, 5H _{arom})	13.72 (OCH ₂ CH ₃); 27.77 (N ³ –CH ₃); 29.81 (N ¹ –CH ₃); 66.39 (OCH ₂ CH ₃); 90.36 (C-4a); 127.85 (C-2'); 128.99 (C-4'); 129.08 (C-3'); 133.29 (C-1'); 151.16 (C-8a); 157.53 (C-2); 158.05 (C-7); 158.15 (C-4); 158.57 (C-5)
3b	92	254–256 (EtOH)	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄ (342.4)	342	1.22 (t, 3H, <i>J</i> = 8, OCH ₂ CH ₃); 2.33 (s, 3H, C ₆ H ₄ CH ₃); 3.31 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.53 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.44 (q, 2H, <i>J</i> = 8, OCH ₂ CH ₃); 6.97 (d, 2H, <i>J</i> = 9, H _{ortho}); 7.24 (d, 2H, <i>J</i> = 9, H _{meta})	13.92 (OCH ₂ CH ₃); 21.23 (C ₆ H ₄ CH ₃); 27.97 (N ³ –CH ₃); 29.94 (N ¹ –CH ₃); 66.42 (OCH ₂ CH ₃); 92.09 (C-4a); 127.63 (C-2'); 129.99 (C-3'); 130.70 (C-4'); 139.18 (C-1'); 151.35 (C-8a); 157.83 (C-2); 158.15 (C-7); 158.67 (C-4); 158.76 (C-5)
3c	46	169 Lec	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄ (342.4)	342	1.42 (t, 3H, <i>J</i> = 8, OCH ₂ CH ₃); 3.36 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.56 (s, 5H, N ¹ –CH ₃); 4.56 (q, 2H, <i>J</i> = 8, OCH ₂ CH ₃); 5.13 (s, 2H, CH ₂ Ph); 7.28 (m, 5H _{arom})	14.01 (OCH ₂ CH ₃); 27.93 (N ³ –CH ₃); 29.78 (N ¹ –CH ₃); 44.21 (CH ₂ Ph); 66.48 (OCH ₂ CH ₃); 91.98 (C-4a); 128.05 (C-4'); 128.53 (C-2'); 129.02 (C-3'); 135.65 (C-1'); 151.29 (C-8a); 157.73 (C-2); 158.60 (C-7); 158.90 (C-4); 158.95 (C-5)
3d	96	240 (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄ (396.3)	396	1.24 (t, 3H, <i>J</i> = 7, OCH ₂ CH ₃); 3.31 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.55 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.48 (q, 2H, <i>J</i> = 7, OCH ₂ CH ₃); 7.35–7.59 (m, 4H _{arom})	13.76 (OCH ₂ CH ₃); 27.97 (N ³ –CH ₃); 30.00 (N ¹ –CH ₃); 66.87 (OCH ₂ CH ₃); 91.97 (C-4a); 123.47 (q, ¹ <i>J</i> _{CF} = 243, C ₆ H ₄ CF ₃); 125.40 (q, ³ <i>J</i> _{CF} = 4, C-2'); 126.06 (q, ³ <i>J</i> _{CF} = 4, C-4'); 129.89 (C-5'); 131.74 (q, ² <i>J</i> _{CF} = 33, C-3'); 131.74 (C-6'); 133.91 (C-1'); 151.16 (C-8a); 157.28 (C-2); 158.27 (C-4, C-7); 158.57 (C-5)
3e	30	268–270 (EtOH)	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ (378.4)	378	1.00 (t, 3H, <i>J</i> = 7, OCH ₂ CH ₃); 3.46 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.60 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.31 (q, 2H, <i>J</i> = 7, OCH ₂ CH ₃); 7.53–8.04 (m, 7H _{arom}) ^b	13.24 (OCH ₂ CH ₃); 29.07 (N ³ –CH ₃); 30.91 (N ¹ –CH ₃); 69.27 (OCH ₂ CH ₃); 91.99 (C-4a); 120.31 (C-2'); 125.78 (C-4'); 126.56 (C-8'); 127.69 (C-7'); 128.69 (C-6'); 128.57 (C-9'); 129.12 (C-10'); 129.41 (C-3'); 131.87 (C-5'); 135.14 (C-1'); 152.36 (C-8a); 159.80 (C-2); 159.99 (C-4); 162.84 (C-7); 163.62 (C-5) ^c
3f	91	247–250 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ (362.8)	362	1.22 (t, 3H, <i>J</i> = 7, OCH ₂ CH ₃); 3.24 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.49 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.44 (q, 2H, <i>J</i> = 7, OCH ₂ CH ₃); 7.08–7.37 (m, 4H _{arom})	13.31 (OCH ₂ CH ₃); 27.30 (N ³ –CH ₃); 29.47 (N ¹ –CH ₃); 66.27 (OCH ₂ CH ₃); 91.22 (C-4a); 126.12 (C-2'); 127.93 (C-6'); 128.84 (C-4'); 129.81 (C-5'); 133.85 (C-3'); 134.08 (C-1'); 150.49 (C-8a); 156.74 (C-2); 157.74 (C-4, C-7); 157.99 (C-5) ^d
4a ^e	82	251 (MeCN oder EtOH)	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₃ (389.4)	389	3.11 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.24 (s, 2H, CH ₂ Ph); 3.33 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.51 (NH ^h); 7.23–7.55 (m, 10H _{arom}) ^d	27.14 (N ³ –CH ₃); 29.21 (N ¹ –CH ₃); 44.76 (CH ₂ Ph); 88.15 (C-4a); 126.73 (NPh (C _{para})); 126.93 (NPh (C _{ortho})); 128.12 (CH ₂ Ph (C _{ortho})); 129.09 (CH ₂ Ph (C _{meta})); 129.95 (CH ₂ Ph (C _{para})); 130.10 (NPh (C _{meta})); 133.88 (NPh (C _{ipso})); 138.80 (CH ₂ Ph (C _{ipso})); 151.00 (C-8a); 154.24 (C-7); 158.08 (C-2); 158.16 (C-4, C-5)
4b ^f	82	278–280 (EtOH)	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ (355.4)	355	1.18 (d, 6H, <i>J</i> = 7, CH(CH ₃) ₂); 2.42 (s, 3H, C ₆ H ₄ CH ₃); 3.38 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.60 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.33 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂); 4.58 (NH ^h); 7.15 (d, 2H, <i>J</i> = 9, H _{ortho}); 7.44 (d, 2H, <i>J</i> = 9, H _{meta}) ^d	21.27 (C ₆ H ₄ CH ₃); 22.24 (CH(CH ₃) ₂); 27.74 (N ³ –CH ₃); 29.68 (N ¹ –CH ₃); 44.51 (CH(CH ₃) ₂); 89.53 (C-4a); 128.37 (C-2'); 130.31 (C-4'); 131.41 (C-3'); 140.51 (C-1'); 151.81 (C-8a); 153.15 (C-7); 158.51 (C-2); 158.76 (C-4); 159.15 (C-5)
4c ^g	91	256 (MeCN)	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ (341.4)	341	1.18 (d, 6H, <i>J</i> = 7, CH(CH ₃) ₂); 3.37 (s, 3H, N ³ –CH ₃); 3.60 (s, 3H, N ¹ –CH ₃); 4.31 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂); 4.48 (NH ^h); 7.24–7.59 (m, 5H _{arom})	22.33 (CH(CH ₃) ₂); 27.87 (N ³ –CH ₃); 29.78 (N ¹ –CH ₃); 44.60 (CH(CH ₃) ₂); 89.69 (C-4a); 128.79 (C-2'); 130.41 (C-4'); 130.83 (C-3'); 133.23 (C-1'); 151.90 (C-8a); 153.55 (C-7); 158.73 (C-2, C-4); 159.19 (C-5)

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C $\pm$ 0.37, H $\pm$ 0.13, N $\pm$ 0.28; ausgenommen 3c (C + 0.47) und 3e (C + 0.57).

^b In C₅D₅N.

^c In CF₃CO₂D/CDCl₃.

^d In DMSO-*d*₆/CDCl₃.

^e IR (KBr): ν = 3280 (NH); 1730, 1680 cm^{−1} (C=O).

^f IR (KBr): ν = 3380 (NH); 1730, 1680 cm^{−1} (C=O).

^g IR (KBr): ν = 3320 (NH); 1730, 1680 cm^{−1} (C=O).

^h Signal verbreitert.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert; IR-Spektren: Perkin-Elmer 157-G (in KBr); ¹H-NMR: Bruker WH-90; ¹³C-NMR: Bruker WP-90; MS: MS-30 und MS-50 von Kratos (A.E.I.).

7-Ethoxypyrimido[4,5-*d*]pyrimidine 3a–f; allgemeine Arbeitsvorschrift: Das Uracil-Derivat 2 (3 g, 6.2 mmol) wird in MeCN (100 mL) suspendiert; dann versetzt man mit einem 3-fachen Überschuß an frisch destilliertem Isocyanat (ca. 19 mmol) und erhitzt 4–8 h zum Sieden. Nach Eindampfen unter vermindertem Druck wird der Rückstand mit

siedendem Et₂O (100 mL) behandelt und scharf abgesaugt (2–3 mal wiederholen). Der Rückstand wird mit EtOH (30 mL) gewaschen und aus EtOH umkristallisiert (siehe Tabelle).

7-Benzylamino-1,3-dimethyl-2,4,5-trioxo-6-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (4a):

Eine Suspension von 3a (5.24 g, 16 mmol) in Benzylamin (10 mL) wird 4 h auf 150 °C erhitzt. Danach entfernt man das überschüssige Amin

unter vermindertem Druck und behandelt den Rückstand 2 h in siedendem Et₂O (200 mL). Das Produkt wird abfiltriert und aus MeCN oder EtOH umkristallisiert (siehe Tabelle).

7-Isopropylamino-1,3-dimethyl-6(4-methylphenyl)-2,4,5-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimido[4,5-d]pyrimidin (4b):

Eine Suspension von **3b** (0.34 g, 1 mmol) in Isopropylamin (10 mL) wird 1 d zum Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das überschüssige Amin unter vermindertem Druck und kristallisiert den Rückstand aus EtOH (siehe Tabelle).

7-Isopropylamino-1,3-dimethyl-2,4,5-trioxo-6-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimido[4,5-d]pyrimidin (4c):

3a (6.57 g, 20 mmol) und Isopropylamin (10 mL) werden 1 d zum Sieden erhitzt. Anschließend entfernt man das überschüssige Amin unter vermindertem Druck und behandelt den Rückstand 2–3 h mit siedendem Et₂O (80 mL); der Rückstand wird aus MeCN umkristallisiert.

1,3-Dimethyl-2,4,5,7-tetraoxo-6-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrimido[4,5-d]pyrimidin (5):

Durch Hydrolyse: Verbindung **3a** (0.33 g, 1 mmol) wird in einer wässr. Lösung von 2N HCl und AcOH (1:1, 6 mL) 4 h zum Sieden erhitzt. Dann wird mit wässr. gesättigter Na₂CO₃ neutralisiert, das Produkt abfiltriert und mit EtOH (40 mL) und kaltem H₂O (20 mL) gewaschen und aus EtOH/H₂O (1:1) kristallisiert; Ausbeute: 90 mg (30 %).

Durch Pyrolyse: Verbindung **3c** (3.4 g, 10 mmol) wird in DMSO (4 mL) eingetragen und 4–5 h auf 160–170 °C erhitzt. Der Rückstand wird in EtOH (20 mL) suspendiert, filtriert und mehrmals mit EtOH (5 mL) gewaschen. Aus EtOH/H₂O (1:1) kristallisiert; Ausbeute: 1.81 g (60 %); mp 331 °C (Lit.¹¹ mp > 300 °C, keine weiteren Daten).

C₁₄H₁₂N₄O₄ ber. C 56.00 H 4.03 N 18.66
(300.3) gef. 55.87 4.06 18.43

MS: *m/z* = 300 (M⁺).

IR (KBr): *v* = 3450 (NH), 1750, 1730 cm⁻¹ (C=O).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, TMS): *δ* = 3.16 (s, 3 H, N³-CH₃); 3.38 (s, 3 H, N¹-CH₃); 7.34 (m, 5 H_{arom}).

¹³C-NMR (CF₃CO₂D, CDCl₃, MeOD): *δ* = 28.48 (N³-C); 30.97 (N¹-C); 87.55 (C-4a); 128.95 (C_{ortho}); 129.56 (C_{para}); 129.82 (C_{meta}); 134.42 (C_{ipso}); 150.00 (C-8a); 150.31 (C-7); 153.26 (C-2); 157.69 (C-4); 159.57 (C-5).

Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Bayer AG unterstützt; der Knoll AG, Werk Minden, danken wir für 6-Amino-1,3-dimethyluracil. – J.M. ist der Theodor-Laymann-Stiftung für ein Stipendium dankbar.

Received: 20 May 1988; revised: 8 August 1988

- (1) 14. Mitteilung: Walsh, E. B., Wamhoff, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, im Druck; zugleich 21. Mitteilung: Heterocyclensynthesen mit Dihalogentriphenylphosphoranen; 20. Mitteilung: Ref. 2.
- (2) Wamhoff, H., Goldscheid, B., Bohlen, J., Sohár, P. *Synthesis* **1988**, Manuskript in Vorbereitung.
- (3) Teilweise in: Muhr, J. *Diplomarbeit*, Universität Bonn, 1988.
- (4) Castle, R. N., Phillips, S. D., in: Katritzky and Rees *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Boulton, A. J., McKillop, A. (eds.), Pergamon Press, Oxford, 1984, pp. 329 ff.
- (5) Taylor, E. C., Knopf, R. J., Meyer, R. F., Holmes, A., Hoeffle, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5711.
- (6) Ramsey, A. A. *US Patent* 3830812 (1974). FMC Corp.; *C.A.* **1974**, 81, 136174.
- (7) Weinstock, J., Wilson, J. W., Wiebelhaus, V. B., Maas, A. R., Brennan, F. T., Sosnowski, G. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 568, 573.
- (8) Bernier, J. L., Lefebvre, A., Henichart, J.-P., Houssin, R., Lespagnot, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 116, 616.
- (9) Wamhoff, H. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 299.
Wamhoff, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 299.
- (10) Wamhoff, H., Schupp, W., Kirfel, A., Will, G. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 149.
- (11) Wamhoff, H., Schupp, W. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2787.
- (12) Wamhoff, H., Wintersohl, H., Paasch, J., Zhu, Nai-jue, Guo Fang *Chem. Ber.* **1988**, Manuskript in Vorbereitung.

- (13) Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.
- (14) Hirota, K., Huang, J., Sajiki, H., Maki, Y. *Heterocycles* **1986**, 24, 2293.
- (15) Bredereck, H., Effenberger, F., Sauter, R. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2049.
Yoneda, F., Higuchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 3849.
Grohe, K., Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 2066.