

K. E. Schulte und V. v. Weissenborn

Über die Darstellung einiger Pyrano-pyrimidine und eines Pyrano-pyrazolons

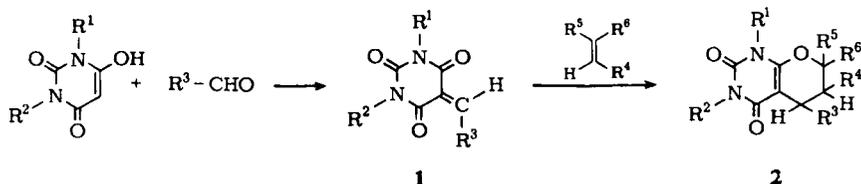
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Münster/Westf.
(Eingegangen am 18. Mai 1971)

Die Reaktion zwischen Barbitursäure, Aldehyden und ungesättigten Komponenten führt zu Pyrano-pyrimidinen. – Mit 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin anstelle von Barbitursäure wird ein Pyrano-pyrazolon erhalten.

Synthesis of Pyrano-pyrimidines and of a Pyrano-pyrazolone

Reaction of barbituric acid aldehydes and unsaturated compounds yields pyrano-pyrimidines.
With 1,2-diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidine instead of barbituric acid a pyrano-pyrazolone is prepared.

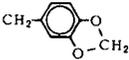
Vor kurzem wurde berichtet¹⁾, daß Pyrano-pyrimidine (2) aus Barbitursäuren, Aldehyden und ungesättigten Komponenten durch 1,4-Addition zugänglich sind, wobei als Zwischenstufe eine Aryliden- bzw. Alkylidenbarbitursäure (1) anzunehmen ist. Da die früheren Ergebnisse zeigten, daß der Reaktionsverlauf stark von den Substituenten im Aldehyd beeinflusst wird¹⁾, erschien es nicht uninteressant, die Wirkung von Substituenten in der ungesättigten Komponente zu untersuchen (Tabelle 1).



Es konnte angenommen werden, daß elektronenreiche Olefine bevorzugt reagieren¹⁾. Es wurde daher Barbitursäure mit Paraformaldehyd und α -Methylstyrol umgesetzt, da durch den Donatoreffekt der Methylgruppe die Reaktionsbereitschaft des Styrols günstig beeinflusst werden sollte. Es wurde in guter Ausbeute das entsprechende Pyranopyrimidin erhalten. Eine geringere Reaktionsbereitschaft war von ω -Nitrostyrol und Zimtsäureester zu erwarten, da die Doppelbindung dieser

1 K. E. Schulte, V. v. Weissenborn und G. L. Tittel, Chem. Ber. 103, 1250 (1970).

Tabelle 1:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
2a	H	H	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃
2b	H	H	H	NO ₂	C ₆ H ₅	H
2c	H	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H
2d	H	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
2e	H	H	H	CH ₃	p-C ₆ H ₄ -OCH ₃	H
2f	H	H	H	H	p-C ₆ H ₄ -OCH ₃	H
2g	H	H	H	H	p-C ₆ H ₄ -F	H
2h	H	H	H	H	p-C ₆ H ₄ -Cl	H
2i	H	H	H	H		H
2k	H	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	CH ₃
2l	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	p-C ₆ H ₄ -OCH ₃	H
2m	H	H	C ₆ H ₅	H	p-C ₆ H ₄ -Cl	H
2n	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
2o	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -		H

Dienophile durch mesomere und induktive Effekte der Nitro- bzw. Estergruppe an Elektronen verarmt. In Übereinstimmung damit steht, daß diese Umsetzungen eine längere Reaktionszeit erfordern. Gute Reaktionsfähigkeit zeigten auch trans-Stilben und Anethol. Die p-Substitution durch elektronenziehende Substituenten wie F oder Cl übt offenbar nur geringen Einfluß aus; gleich gute Ausbeuten sprechen zumindest dafür, daß die Reaktionsbereitschaft nicht geringer ist. Offenbar ist die Doppelbindung auch in solchen Verbindungen, die nicht mit einem aromatischen System konjugiert sind, noch reaktionsfähig, wie die Ergebnisse mit Safrol und Cyclohexen zeigen.

Wird Benzaldehyd anstelle von Formaldehyd in diese Reaktion eingesetzt, so entsteht in Gegenwart der Dienophile ω -Nitrostyrol, Zimtsäureester, trans-Stilben, Safrol und Cyclohexen nur die 5-Benzylidenbarbitursäure.

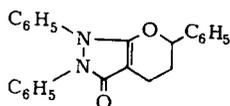
Tabelle 2: Hergestellte Pyrano(2,3-d)pyrimidin-Derivate (2)

-2,4-dioxo-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano(2,3-d)pyrimidin	Ungesättigte Komponente	Ausbeute %	Schmp. (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten C H N
7-Phenyl-7-methyl (2a)	α -Methylstyrol	74	225–227° (Eisessig)	$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (318,3) CH_3COOH	Ber. 60,37 5,70 8,80 Gef. 60,62 5,50 9,08
6-Nitro-7-phenyl- (2a)	ω -Nitrostyrol	64	Zers. ab 190–225° (Dioxan)	$C_{13}H_{11}N_2O_5$ $C_4H_8O_2$ (377,4)	Ber. 54,10 5,08 11,14 Gef. 54,92 5,30 11,67
6-Äthoxycarbonyl-7-phenyl (2c)	Zimtsäure-äthylester	83	202–204° (Äthanol)	$C_{16}H_{16}N_2O_5$ C_2H_5OH (362,39)	Ber. 59,66 6,12 7,73 Gef. 59,40 6,33 7,70
6,7-Diphenyl- (2d)	trans-Stilben	55	Zers. ab 220° (Eisessig)	$C_{19}H_{16}N_2O_3$ CH_3COOH (380,4)	Ber. 66,31 5,30 7,36 Gef. 66,05 5,17 6,82
6-Methyl-7-(4-methoxy-phenyl) (2e)	Anethol	92	216–220° (Eisessig)	$C_{15}H_{16}N_2O_4$ CH_3COOH (348,4)	Ber. 58,61 5,79 8,04 Gef. 58,92 5,92 7,83
7-(4-Methoxy-phenyl) (2f)	4-Methoxy-styrol	54	218–220° (Eisessig)	$C_{14}H_{14}N_2O_4$ $2CH_3COOH$ (394,4)	Ber. 54,82 5,62 7,10 Gef. 54,89 5,80 7,21
7-(4-Fluor-phenyl) (2g)	4-Fluor-styrol	54	250–252° (Eisessig)	$C_{13}H_{11}N_2O_3F$ CH_3COOH (322,3)	Ber. 55,90 4,69 8,69 Gef. 56,16 4,67 8,72

Tabelle 2: Fortsetzung

7-(4-Chlor-phenyl) (2h)	4-Chlor-styrol	71	262–264° (Eisessig)	$C_{13}H_{11}N_2O_3Cl$ CH_3COOH (338,8)	Ber. 53.18 Gef. 53.19	4.46 4.30	8.27 8.23
7-(3,4-Methylen-dioxyphenyl) (2i)	Safrol	50	267–270° (Eisessig)	$C_{15}H_{14}N_2O_5$ CH_3COOH (362,4)	Ber. 56.35 Gef. 56.61	5.01 5.07	7.73 7.67
5,7-Diphenyl-7-methyl- (2k)	α -Methylstyrol	78	238–240° (Äthanol)	$C_{20}H_{18}N_2O_3$ (334,4)	Ber. 71.84 Gef. 71.79	5.43 5.66	8.38 8.57
5-Phenyl-6-methyl-7-(4-methoxy-phenyl) (2l)	Anethol	74	ab 250° Zers. (CH_3CN)	$C_{21}H_{19}N_2O_4$ 2/3 CH_3CN (390,8)	Ber. 68.64 Gef. 68.78	5.42 5.60	9.56 9.77
5-Phenyl-7-(4-chlorphenyl) (2m)	4-Chlor-styrol	65	260–263° (Äthanol)	$C_{19}H_{15}N_2O_3Cl$ (354,8)	Ber. 64.33 Gef. 64.42	4.26 4.17	7.89 7.90
1,3-Dimethyl-6,7-diphenyl- (2n)	trans-Stilben	73	220–222° (Eisessig)	$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348,4)	Ber. 72.40 Gef. 72.42	5.79 5.38	8.04 7.73

Es wurde schon früher darauf hingewiesen, daß die Reaktion des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidins mit Paraformaldehyd und Phenylacetylen nicht zu definierten Produkten führt. Wird Phenylacetylen durch Styrol ersetzt, so entsteht das Pyrano-pyrazolon 3. Für dieses Ringsystem konnte die Struktur an Hand der spektralen Daten sichergestellt werden. Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak $m/e = 368$. Das IR-Spektrum zeigt bei 1700 cm^{-1} eine starke Carbonylbande. Im NMR-Spektrum erscheint das Proton in 6-Stellung bei $\delta = 5,5$ ppm als Multipllett, dessen starke Verschiebung nach niederem Feld die Nachbarschaft zum Sauerstoff-Atom und Phenylrest anzeigt. Diese Reaktion dürfte ebenfalls zu breiterer Anwendung geeignet sein.



3

Beschreibung der Versuche

2,4-Dioxo-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano(2,3-d)pyrimidine (2a,d,e,f,g,h,i,l,n)

In 30 ml Eisessig werden in der Wärme 0,01 Mol Barbitursäure gelöst, mit 0,01 Mol Aldehyd und 0,015 Mol der ungesättigten Komponente zur Reaktion gebracht und 1 Std. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand umkristallisiert (Tab. 2).

Von dieser allgemeinen Vorschrift wurde bei den folgenden Verbindungen abgewichen:

5,7-Diphenyl-7-methyl-2,4-dioxo-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano-(2,3-d)pyrimidin (2k)

Nach dem Einengen des Ansatzes i. Vak. wird mit 10 ml Methanol/Wasser 1 : 1 versetzt und bis zur klaren Lösung im Wasserbad erwärmt. Die beim Kühlen erhaltene Verbindung wird aus Methanol/Wasser 1 : 1 oder Äthanol umkristallisiert.

6-Nitro-7-phenyl-2,4-dioxo-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano-(2,3-d)pyrimidin (2b)

Es werden 1,93 g (0,013 Mol) ω -Nitrostyrol eingesetzt; nach vollständiger Klärung der Reaktionsmischung wird i. Vak. eingengt und mit Äthanol angerieben. Es wird aus wenig Dioxan umkristallisiert.

6-Äthoxycarbonyl-7-phenyl-2,4-dioxo-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano-(2,3-d)pyrimidin (2c)

Es werden 2,1 g (0,012 Mol) Zimtsäureäthylester eingesetzt. Nach vollständiger Klärung der Reaktionsmischung ($\approx 1,5$ Std) wird i. Vak. eingengt und nach Anreiben mit Äthanol im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht.

5-Phenyl-7-(4-chlor-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano-(2,3-d)pyrimidin (2m)

Bei dieser Umsetzung wird nach dem Einengen i. Vak. 10 ml Äthanol zugesetzt und eine Woche im Kühlschrank aufbewahrt. Es wird aus Äthanol umkristallisiert.

2,4-Dioxo-1,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahydro-2H-benzo(5,6)pyrano-(2,3-d)pyrimidin (2 o)

Es wird 1,6 g (0,0195 Mol) Cyclohexen eingesetzt. Die Mischung wird bis zur vollständigen Klärung erwärmt (1,5 Std.). Nach Einengen i. Vak. wird mit 10 ml Dioxan/Wasser 1 : 1 angerieben und aus demselben Lösungsmittel oder Methanol/Wasser 1 : 1 umkristallisiert. Ausb. 1,2 g (54 %). Schmp.: 290–300° (Zers.)

C₁₁H₁₄N₂O₃ (222,3)

Ber.: C 59,45

H 6,35

N 12,61

Gef.: C 59,47

H 6,47

N 12,81

1,2,6-Triphenyl-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrano(2,3-c)-pyrazol (3)

1,26 g (0,005 Mol) 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin werden in 30 ml Eisessig mit 150 mg (0,005 Mol) Paraformaldehyd und 1 g (0,01 Mol) Styrol 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Sirup mit Acetonitril angerieben und eine Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Rohausbeute 1,6 g (86 % d. Th.). Die Kristallmasse wird abgesaugt, zweimal aus Äthanol und anschließend aus Acetonitril umkristallisiert. Im allgemeinen entstehen Rhomben. Aus nicht geklärter Ursache entstehen manchmal Nadeln, die sich im Schmelzverhalten und IR-Spektrum (KBr) unterscheiden. Die Nadeln können durch erneutes Umkristallisieren aus Acetonitril in Rhomben umgewandelt werden. Schmp. 204–208°.

C₂₄H₂₀N₂O₂ (368,4)

Ber.: C 78,24

H 5,47

N 7,60

Gef.: C 77,96

H 5,5

N 7,57

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte, 44 Münster/Westf., Hittorfstr. 58–62

[Ph 56]

H. Stamm und J. Hoenicke

Nitrone**4. Mitt.: Derivate von 4-Brom-5-isoxazolidinon-4-carbonsäuren und Δ^3 -5-Isoxazolinon-4-carbonsäuren¹⁾**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg und dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Karlsruhe
(Eingegangen am 18. Mai 1971)

Die leicht zugänglichen Ester und Nitrile der 2-Methyl-3-aryl-isoxazolidin-5-on-4-carbonsäuren werden zu den entsprechenden Derivaten der 2-Methyl-3-aryl-isoxazolin-5-on-4-carbonsäure oxidiert, entweder in einer Stufe mit Jod und Alkoholat oder durch Bromierung zu den isolierbaren 2-Methyl-3-aryl-4-brom-isoxazolidin-5-on-4-carbonsäurederivaten und nachfolgende Bromwasserstoffeliminierung. Die IR-Spektren der neuen Verbindungen zeichnen sich unter anderem durch die bei hoher Wellenzahl liegende Ringcarbonylbande aus, die bei den Isoxazolinverbindungen meist aufgespalten ist.

1 Nitrone III, H. Stamm und J. Hoenicke, Liebigs Ann. Chem. 749, 146 (1971).