

- 4 J. Bradshaw, R. T. Brittain, J. W. Clitherow, M. J. Daly, D. Jack, B. J. Price und R. Stables, *Br. J. Pharmacol.* **66**, 464 (1979).
- 5 A. Borchers, H. Engler, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.* **32**, 1509 (1982).
- 6 A. Borchers, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.*, im Druck.
- 7 Polaroid Corporation, Cambridge, Mass. (Erf. D. O. Rickter), U.S. Pat. 3 929 786 (30. 12. 1975); *C.A.* **84**, 135 705p (1976).
- 8 R. Mechoulam und A. Hirshfeld, *Tetrahedron*, **23**, 239 (1967).
- 9 J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, *Nature (London)* **236**, 385 (1972).
- 10 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, *Arzneim. Forsch.* **29**, 595 (1979).
- 11 J. M. van Rossum, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **143**, 299 (1963).
- 12 C. R. Ganellin in *Chemistry and Structure-Activity Relationships of H₂-Rezeptor Antagonists*, Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Vol. XVIII/2, p. 279, Springer-Verlag, Berlin, 1978.
- 13 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant und C. R. Ganellin), D.O.S. 2 433 625 (12. 7. 1974); *C.A.* **82**, 156 303e (1975).
- 14 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), D.O.S. 2 211 454 (9. 3. 1972); *C.A.* **77**, 164 704y (1972).
- 15 Allen & Hanburys Ltd. (Erf. B. J. Price, J. W. Clitherow und J. W. Bradshaw), D.O.S. 2 734 070 (9. 2. 1978); *C.A.* **88**, 190 580b (1978).
- 16 A. Hantzsch und M. Wolvekamp, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **331**, 265 (1904).
- 17 H. Bieling und A. Pogadl, *Z. Chem.* **7**, 106 (1967).
- 18 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, C. R. Ganellin, G. R. Owen und R. C. Young), D.O.S. 2 621 834 (2. 12. 1976); *C.A.* **86**, 121 314q (1977).

[Ph 762]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 459–465 (1984)

Heterocyclische Dicarbonsäureester, 4. Mitt.¹⁾

Zur Reaktion von 4,5-Dihydro-2,3-furandicarbonsäure-dimethylester mit Harnstoff. – Synthese von 5-(2-Oxo-tetrahydro-3-furanyliden)-hydantoinen

Jochen Lehmann

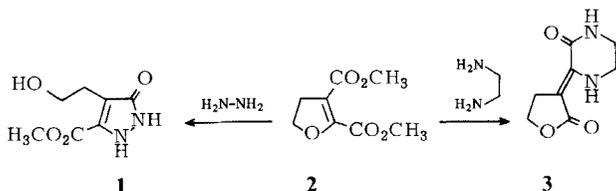
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 14. März 1983

In Gegenwart von Natriumethanolat setzt sich der Dihydrofurandicarbonsäureester **2** mit Harnstoff zu dem Hydantoin **7a** um. Die Struktur des Produktes wird durch spektroskopische Daten, katalytische Hydrierung und unabhängige Synthese von **7a** und der Hydantoine **7b–g** ausgehend von α -Ethoxalylactonen abgesichert.

Heterocyclic Dicarboxylic Acid Esters, IV: Reaction of Dimethyl 4,5-Dihydro-2,3-furandicarboxylates with Urea. – Synthesis of 5-(2-Oxotetrahydro-3-furanylidene)hydantoin

In the presence of sodium ethanolate the dihydrofurandicarboxylate **2** reacts with urea to form the hydantoin **7a**. The structure is confirmed by spectroscopic data, catalytic hydrogenation and independent synthesis of **7a** and the hydantoin **7b–g** starting from α -ethoxallylactones.

Wie bereits berichtet, setzt sich **2** mit 1,2-Basen wie z. B. Hydrazin zu Pyrazolen des Typs **1** um²⁾, während mit 1,4-Basen wie z. B. Ethylendiamin das Furanylidene-pyrazinon **3** und ähnliche lactonsubstituierte N-Heterocyclen entstehen¹⁾.



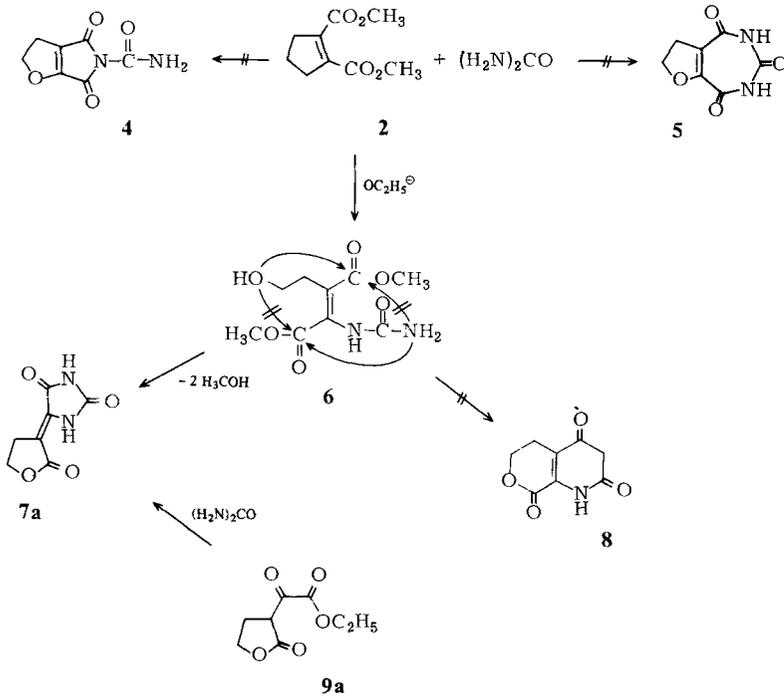
Es liegt nahe, das Reaktionsverhalten von **2** gegenüber einer 1,3-Base zu untersuchen.

Erhitzt man **2** mit der äquimolaren Menge Harnstoff in ethanol. Lösung, so erfolgt keine Reaktion. Dagegen bildet sich rasch ein Kondensationsprodukt unter zweifacher Methanolabspaltung, wenn man die doppelt molare Menge Natriumethanolat hinzufügt.

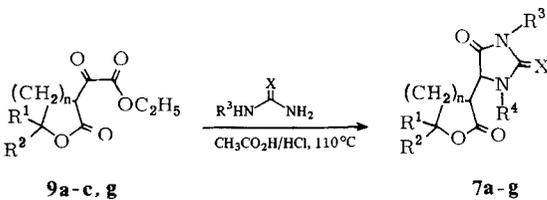
Mehrere Reaktionsprodukte sind denkbar. Verhielte sich **2** gegenüber Ethanolat/Harnstoff wie Phthalsäureester, so sollte **4** entstanden sein³⁾. In Analogie zum Reaktionsverhalten anderer Dicarbonsäureester wäre **5** als Endprodukt zu erwarten. Angesichts der bisher gezeigten Reaktivität von **2**^{1,2)} ist allerdings eher ein primärer nukleophiler Angriff am C-Atom 2 – elektrophiles Zentrum einer Enol-Ether- und vinylogenen Ester-Struktur – unter Bildung des Zwischenproduktes **6** zu erwarten. Die nachfolgende Methanolabspaltung kann dann zu **7a** oder **8** führen.

4, **5**, **7a** und **8** sind isomer und haben die Summenformel $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$, Molmasse 182.1. Elementaranalyse und Massenspektrum des erhaltenen Produktes bestätigen diese Werte. Die Auswertung der IR- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten vor und nach der katalytischen Hydrierung der C,C-Doppelbindung (s. unten) und die unabhängige Synthese aus dem Ethoxallyllacton **9a** beweisen, daß das Kondensationsprodukt die Struktur **7a** besitzt. Es bestätigt sich also abermals, daß **2** von Nucleophilen stets primär am C-Atom 2 angegriffen wird. Interessanterweise führt die anschließende Cyclisierung zu zwei Fünfringen, obwohl die Stabilität und Bildungsgeschwindigkeit von Sechsringen häufig höher eingeschätzt wird.

Da der Dicarbonsäureester **2** durch Acyllacton-Umlagerung aus **9a** hergestellt wird, ist es naheliegend, zur Synthese weiterer Hydantoinen gleich von den entsprechenden α -Ethoxallyllactonen auszugehen. Man erhält sie durch Esterkondensation aus Lacton und Oxalsäurediethylester⁴⁾.



Die Kondensation der Ethoxallyllactone mit Harnstoff kann durch Zusammenschmelzen der Komponenten durchgeführt werden, wobei aber gefärbte, schwer zu reinigende Produkte entstehen. Besser ist es, Lacton und Harnstoff in essigsaurer Lösung zu erwärmen und dabei trockenes HCl -Gas durchzuleiten⁹⁾. Die Produkte fallen dann meist nach kurzer Zeit kristallin aus. Nach diesem Verfahren wurden die Hydantoinne **7a-g** dargestellt.



	R^1	R^2	R^3	R^4	n	X
7, 9a	H	H	H	H	1	0
b	CH_3	H	H	H	1	0
c	CH_3	CH_3	H	H	1	0
d	H	H	CH_3	H	1	0
e	H	H	H	C_6H_5	1	0
f	H	H	H	H	1	S
g	H	H	H	H	2	0

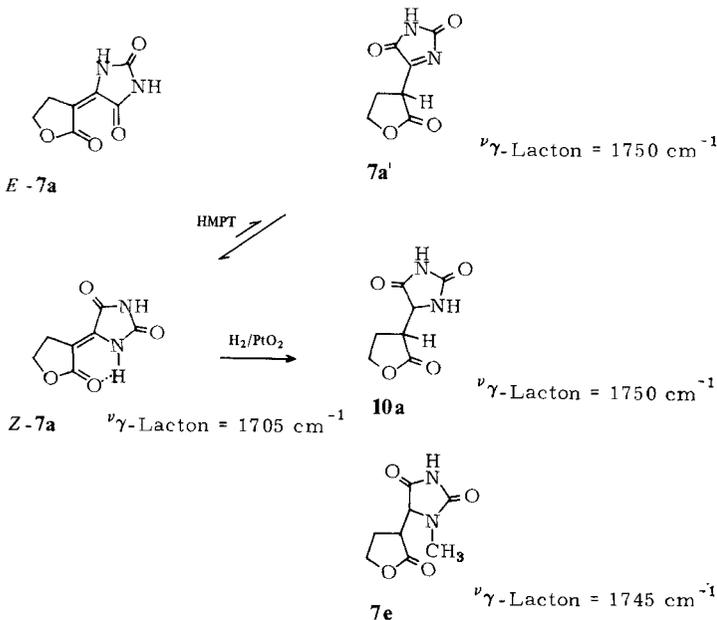
Symmetrisch disubstituierte Harnstoffe wie *N,N'*-Dimethyl- und *N,N'*-Diphenylharnstoff ließen sich allerdings nicht in dieser Weise umsetzen. Auch mit Amidinen und Guanidin konnten keine analogen Verbindungen erhalten werden.

Die Umsetzung von **9a** mit Methylharnstoff verläuft nicht regioselektiv. Wie der Intensitätsvergleich der beiden $N-CH_3$ -Signale im 1H -NMR-Spektrum zeigt, erhält man ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen **7d** und **e**. Die Zuordnung der $N-CH_3$ -Banden kann leicht erfolgen, da **7d** in reiner Form durch Methylierung von **7a** hergestellt werden kann. Bekanntlich erfolgt die basenkatalysierte Monoalkylierung von Hydantoinen ausschließlich am Imidstickstoff.

Um die Struktur der Lactone **7a-g** richtig wiederzugeben, muß noch das Problem der *E-Z*-Isomere und Tautomerie diskutiert werden, was im Formelbild am Beispiel der Verbindung **7a** geschehen soll.

De und spektroskopisch läßt sich zeigen, daß **7a** wie auch die anderen Lactone einheitliche Produkte darstellen, d. h. zumindest in den üblichen Lösungsmitteln, innerhalb der Erfassungsgrenzen in nur einer isomeren bzw. tautomeren Form vorliegen.

Modellbetrachtungen zeigen, daß im Falle von *E*-**7a** eine erhebliche sterische und elektronische Hinderung durch die beiden Carbonylgruppen vorliegt, die bei *Z*-**7a** nicht nur entfällt, sondern durch eine stabilisierende intramolekulare Chelatisierungsmöglichkeit des weitgehend ebenen Moleküls ersetzt wird. Dementsprechend beobachtet man IR-spektroskopisch nicht nur im festen Zustand sondern auch in Lösung (Chloroform) verbreiterte $N-H_{\text{assoz.}}$ -Banden zwischen 3000 und 3300 cm^{-1} und eine Verschiebung der Carbonyl-Valenzbande von 1740 – 1770 cm^{-1} , dem üblichen Bereich für γ -Lactone zu Werten zwischen 1690 und 1710 cm^{-1} (KBr). Daß diese Verschiebung zu niedrigeren



Wellenzahlen tatsächlich durch Chelatisierung und nicht etwa durch Konjugation mit der α,β -ständigen Doppelbindung verursacht wird, bestätigt das IR-Spektrum der nicht intramolekular chelatisierbaren Verbindung **7e** mit einer Lactonbande bei 1745 cm^{-1} . Eine weitere Möglichkeit, die γ -Lactonbande im üblichen Bereich um 1750 cm^{-1} „sichtbar“ zu machen, besteht in der katalytischen Hydrierung zu **10a**. Die Chelatisierung ist unterbunden, da die entsprechenden funktionellen Gruppen nicht mehr in einer Ebene liegen.

IR-Spektren, aufgenommen in KBr und Chloroform, sowie $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, aufgenommen in CDCl_3 , DMSO-d_6 und CF_3COOD , geben keinen Hinweis auf die tautomere Form **7a'**. In anderen sehr polaren Systemen läßt sich das Tautomeriegleichgewicht jedoch nachweisen. Nimmt man das IR-Spektrum in Hexamethylphosphorsäuretriamid auf, so beobachtet man durch einen Anteil an nicht chelatisierbarem **7a'** ebenfalls eine Lactonbande bei 1750 cm^{-1} .

Pharmakologie

Die Verbindungen **7a,d** und **10a** wurden auf cytostatische Wirkung geprüft. Als Versuchstiere dienten Mäuse, die durch Implantation mit P 388 Lymphocyten-Leukämie in der Ascites-Form infiziert wurden. Eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit wurde nicht festgestellt. Die Verbindungen sind untoxisch bis 200 mg/kg .

Dem National Cancer Institute danke ich für die Durchführung der pharmakologischen Tests.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben s.⁶⁾.

4-(2-Oxotetrahydro-3-furanyliden)-imidazolidin-2,5-dion (**7a**)

a) Zu einer Lösung von 0.92 g (0.04 mol) Natrium in 30 ml Ethanol gibt man 3.72 g (0.02 mol) **2^b** und 1.2 g (0.02 mol) Harnstoff. Man erhitzt 4 h zum Sieden, saugt nach Erkalten das ausgefallene Natriumsalz ab und löst es in 30 ml Wasser. Aus der filtrierten Lösung fällt man **7a** durch Ansäuern mit verd. Salzsäure. Aus viel Methanol/Wasser farblose Plättchen vom Schmp. $278\text{--}279^\circ$. Ausb.: 1.5 g (41% d.Th.).

b) Durch 20 ml einer leicht erwärmten Lösung von 3.72 g (0.02 mol) **9a** und 1.8 g (0.03 mol) Harnstoff leitet man trockenes HCl -Gas und erwärmt dabei allmählich auf 100° Innentemp.. Nach 45 min beendet man die HCl -Zufuhr, läßt erkalten und kristallisiert um. Ausb.: 2.6 g (71% d.Th.).

Die nach a) und b) erhaltenen Produkte stimmen in Schmp. und spektroskopischen Daten überein; der Mischschmp. zeigt keine Depression. IR: $3250, 17,90, 1705\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 4.41 (t, 2H, O- CH_2), 3.19 (t, 2H, O-C- CH_2), 11.5 (s, 1H, austauschb., CO-NH-CO), 10.4 (s, 1H, austauschb., =C-NH-CO). $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$ (182.1) Ber. C 46.2 H 3.32 N 15.4 Gef. C 46.2 H 3.13 N 15.2.

4-(5-Methyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-imidazolidin-2,5-dion (**7b**)

Durch Umsetzung analog **7a** nach Variante b erhält man **7b** aus **9b** – hergestellt wie **9a** aus γ -Valerolacton und Oxalsäurediethylester⁴⁾ – in farblosen Kristallen vom Schmp. $249\text{--}251^\circ$ (Zers.).

Ausb.: 58 % d.Th. IR: 3260, 1790, 1725, 1690 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$: δ (ppm) = 5.12(mc,1H,O-CH), 2.7–4.0(AB-Teil eines ABX-Systems,2H,O-C-CH₂), 1.60(d,3H,CH₃). C₈H₈N₂O₄(196.2) Ber. C 49,0 H 4.11 Gef. C 48.8 H 4.10.

4-(5,5-Dimethyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-imidazolidin-2,5-dion (**7c**)

Durch Umsetzung analog **7a** nach Variante b erhält man **7c** aus **9c**⁴⁾ in farblosen Kristallen vom Schmp. 279° (Zers.). Ausb.: 52 % d.Th. IR: 3260,1790,1720,1690 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$: δ (ppm) = 1.61(s,6H,CH₃), 3.30(s,2H,CH₂). C₉H₁₀N₂O₄(210.2) Ber. C 51.4 H 4.80 Gef. C 51.4 H 4.94.

1-Methyl-4-(2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-imidazolidin-2,5-dion (**7d**)

Zu einer Lösung von 1.4 g (0.04 mol) Kaliumhydroxid in 8 ml Wasser gibt man 1.82 g (0.01 mol) **7a** und 2.52 g (0.02 mol) Dimethylsulfat. Es wird 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend 20 h bei Raumtemp. gerührt. Aus Methanol Schmp. 227–228°. Ausb.: 1.1 g (56 % d.Th.). IR: 3250,1775,1710 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$: δ (ppm) = 4.73(t,2H,O-CH₂), 3.50(t,2H,O-C-CH₂), 3.25(s,3H,CH₃). C₈H₈N₂O₄(196.1) Ber. N 14.3 Gef. N 14.3.

3-Methyl-4-(2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-imidazolidin-2,5-dion (**7e**) und **7d**

Setzt man **9a** mit N-Methylharnstoff nach Variante b um, so erhält man in einer Ausb. von 46 % d.Th. ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen **7e** und **7d** als gelblichen kristallinen Feststoff. Die spektroskopischen Daten von **7e** können den Spektren des Gemisches entnommen werden. IR: 3270, 1775, 1745, 1715 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$: δ (ppm) = 4.75(t,2H,O-CH₂), 3.52(t,2H,O-C-CH₂), 3.28(s,3H,CH₃).

4-(2-Oxotetrahydro-3-furanyliden)-2-thioxo-imidazolidin-5-on (**7f**)

Durch eine Lösung von 18.6 g (0.1 mol) **9a** und 10.4 g (0.15 mol) Thioharnstoff in 75 ml Eisessig leitet man 70 min bei einer Innentemp. von 100–110° trockenes HCl-Gas. Danach engt man i. Vak. auf 40 ml ein und stellt zur Kristallisation kalt. Aus Methanol/Wasser 2.6 g (13 % d.Th.) **7f** in gelben glänzenden Plättchen vom Schmp. 262° (Zers.). IR: 3150,1780,1705; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ (ppm) = 4.46(t,2H,O-CH₂), 3.18(t,2H,O-C-CH₂), 12.45(s,1H,austauschb.,CO-NH-CS), 11.35(s,1H,austauschb.,=C-NH-CS). C₇H₆N₂O₃S(198.1) Ber. C 42.4 H 3.05 Gef. C 42.5 H 2.97.

4-(2-Oxoperhydro-3-pyranyliden)-imidazolidin-2,5-dion (**7g**)

Durch eine Lösung von 12.0 g (0.06 mol) **9g** – hergestellt analog **9a** aus δ -Valerolacton und Oxalsäurediethylester⁴⁾ – und 5.4 g (0.09 mol) Harnstoff in 30 ml Eisessig leitet man bei 100° Innentemp. 2 h trockenes HCl-Gas. Nach Erkalten wird mit 120 ml Ethanol versetzt, aufgeköcht, filtriert und zur Kristallisation kalt gestellt. Aus Wasser/Methanol 3.8 g (32 % d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 247°. IR: 3240, 1765, 1715, 1670 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$: δ (ppm) = 4.60(t,2H,O-CH₂), 3.24(t,2H,=C-CH₂), 3.13(mc,2H,C-CH₂-C). C₈H₈N₂O₄(196.1) Ber. C 49,0 H 4.11 Gef. C 49.3 H 4.17.

4-(2-Oxotetrahydro-3-furanyl)-imidazolidin-2,5-dion (**10a**)

0.15 g Platindioxid werden in wenig Ethanol vorhydriert. Danach gibt man eine Lösung von 1.82 g (0.01 mol) **7a** in 200 ml Ethanol hinzu und schüttelt 5 h in einer Parr-Apparatur bei 60°, 2–3 bar Wasserstoffdruck. Man filtriert vom Katalysator ab, engt i. Vak. auf 80 ml ein und stellt zur Kristallisation kalt. 1.4 g (76 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 191°. IR:

3370,1780,1750,1710 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ (ppm) = 4.1–4.6(m,3H,O-CH₂,CH-COO), 3.2(mc,1H,CO-CH-N), 1.9–2.3(m,2H,O-C-CH₂), 8.0(s,1H,austauschb.,C-NH-CO), 10.7(s,1H,austauschb.,CO-NH-CO). C₇H₈N₂O₄(184.2) Ber. C 45.7 H 4.38 Gef. C 45.6 H 4.31.

Literatur

- 1 3. Mitt.: J. Lehmann und F. Zymalkowski, Chem. Ber. 107, 2397 (1974).
- 2 J. Lehmann, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 106, 1099 (1973).
- 3 G. Roeder, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 2564 (1913).
- 4 F. Korte und K.H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959); F. Korte und K.H. Büchel in Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Bd. III, S. 136, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- 5 A. Ya. Berlin und I.A. Korbukh, Khim.Geterotsykl.Soedin. 1971, 1280; C.A. 76, 46157 d (1972).
- 6 J. Lehmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 339 (1983). [Ph 763]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 465–471 (1984)

Chromatographische Racemattrennungen, 12. Mitt.¹⁾

Trennung chiraler *N*-Methylbarbiturate und Phenylcyanessigester an Cellulosetriacetat

Gottfried Blaschke^{*)} und Hildegunde Markgraf²⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D5300 Bonn 1
Eingegangen am 15. März 1983

Durch Chromatographie an Cellulosetriacetat als optisch aktivem Adsorbens werden Methylphenobarbital (**1b**), Hexobarbital (**1d**) sowie vier weitere chirale *N*-Methylbarbiturate vollständig in die Enantiomere getrennt. Auch die Phenylcyanessigester **3a,b**, Ausgangsverbindungen der Synthese von *N*-Methylbarbituraten, werden am gleichen Adsorbens vollständig getrennt.

Chromatographic Resolutions, XII¹⁾: Resolution of Chiral *N*-Methylbarbiturates and Phenylcyanoacetic Acid Esters on Cellulose Triacetate

By chromatography on cellulose triacetate as optically active adsorbent, methylphenobarbital (**1b**), hexobarbital (**1d**) and four other chiral *N*-methylbarbiturates are completely resolved. Also, the esters **3a** and **b**, which are starting compounds in the synthesis of *N*-methylbarbiturates, are completely resolved.

^{*)} Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Westf. Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstraße 58–62, D 4400 Münster