

K. E. Schulte, J. Reisch und M. Sommer*)

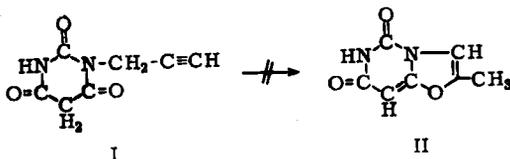
Intramolekularer Ringschluß bei N-Propinyl-barbitursäuren und N-Propinyl-benzamidien

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Eingegangen am 4. Februar 1965)

Während sich bei der Kondensation von Malonsäurediäthylester mit Propin-(2'-yl)-harnstoff in Gegenwart von Magnesiumäthylat N-Propinylbarbitursäure bildet, entstehen aus substituierten Malonsäureestern unter den gleichen Bedingungen 7-Alkyl- bzw. Aryl-2-methyl-oxazolino-(3,2-c)-uracile. N-Propinyl-benzoessäureamid cyclisiert erst unter dem Einfluß von konz. Schwefelsäure zum 2-Phenyl-5-methyl-oxazol und beim Erhitzen mit Phosphorpentasulfid zum 2-Phenyl-5-methyl-thiazol.

Wie vor einiger Zeit gezeigt werden konnte¹⁾, läßt sich die 5-Propin-(2'-yl)-barbitursäure mit konz. Schwefelsäure oder Phosphorsäure in Furo-(2,3-d)-uracil überführen. Es schien nun interessant zu untersuchen, ob auch die N-Propinyl-barbitursäure (I) diesen intramolekularen Ringschluß eingeht; es müßte das 2-Methyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil (II) entstehen:



Der für die Darstellung von I benötigte Propinylharnstoff ist schon von Sato und Mitarb.²⁾ beschrieben worden; die Autoren erhielten ihn durch Umsetzung von Propinylisocyanat mit Ammoniak. Einfacher ist die Substanz durch Eindampfen einer wäßrigen Lösung von Propinylamin-Hydrochlorid³⁾ und Kaliumcyanat zugänglich. Die Kondensation dieses Harnstoffes mit Malonsäurediäthylester gelingt mit Magnesiumäthylat in guten Ausbeuten. Das weißgelbe, kristalline Produkt zeigt im IR-Spektrum Maxima für eine endständige Dreifachbindung bei 3290 und 2105 cm^{-1} und nimmt 2 Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt ist mit der N-Propylbarbitursäure⁴⁾ identisch.

Entgegen den Erwartungen verliefen alle Versuche, I unter den erwähnten Bedingungen in das Oxazolino-uracil zu überführen, ergebnislos.

*) Teil der Dissertation M. Sommer († 31. 8. 64), Universität Münster 1963.

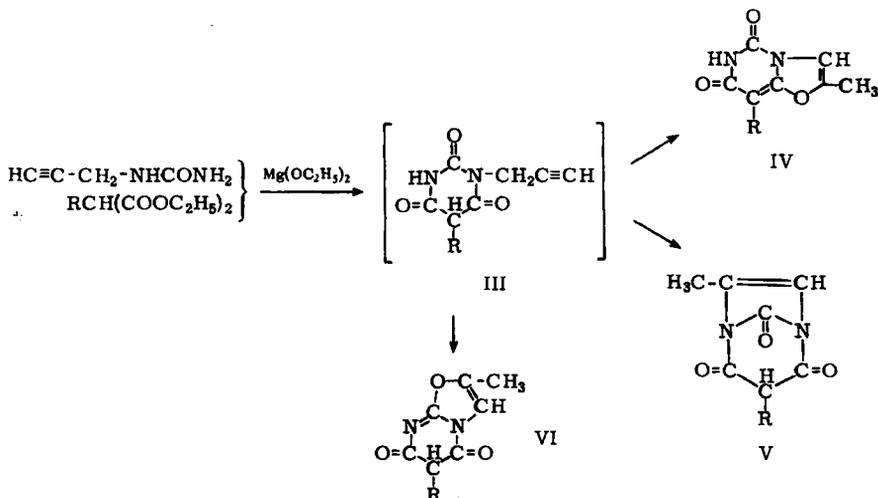
1) K. E. Schulte, J. Reisch, A. Mock und K. H. Kauder, Arch. Pharmaz. 296, 235 (1963).

2) K. Sato und O. Miyamoto, J. pharmac. Soc. Japan 77, 1409 (1956); ref. C. A. 53, 5112 (1959).

3) K. E. Schulte und M. Goes, Arch. Pharmaz. 290, 125 (1957).

4) G. Brückmann und S. D. Isaacs, J. Amer. chem. Soc. 71, 390 (1949).

Zu einem anderen Ergebnis führte die Kondensation des Propinylharnstoffes mit Äthylmalonsäureester. Es entsteht nämlich nicht die erwartete 1-Propinyl-5-äthylbarbitursäure, sondern eine neue weiße kristalline Verbindung, deren IR-Spektrum nicht die typischen Banden für eine endständige Dreifachbindung bei 3290 und 2105 cm^{-1} aufweist. Es lag die Vermutung nahe, daß beim Ansäuern die zunächst entstandene 1-Propinyl-5-äthylbarbitursäure (III) gleich weiter reagiert hat zum 2-Methyl-7-äthyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil (IV). Diese Annahme wurde durch frühere Beobachtungen¹⁾ bestärkt, nach denen bei der Umsetzung des Propinyl-malonsäureesters mit Methylharnstoff das 2,5-Dimethyl-furo-(2,3-d)-uracil bzw. mit Thioharnstoff das 2-Methyl-furo-(2,3-d)-thiouracil entsteht. Nicht auszuschließen war zunächst die Bildung der Substanz V bzw. VI, nachdem kürzlich von mehreren Autoren⁵⁾ darüber berichtet wurde, daß aus propinyl-substituierten Harnstoffen sich Imidazolin- bzw. Oxazolidin-Derivate durch intermolekularen Ringschluß darstellen lassen.



Für die Bildung des Oxazolino-uracils (IV) sprechen folgende Befunde:

1. Die erhaltene Substanz besitzt im IR-Spektrum eine Bande bei 3280 cm^{-1} , die für eine NH-Gruppe charakteristisch ist; diese NH-Schwingung fehlt nach der N-Methylierung mit Dimethylsulfat.

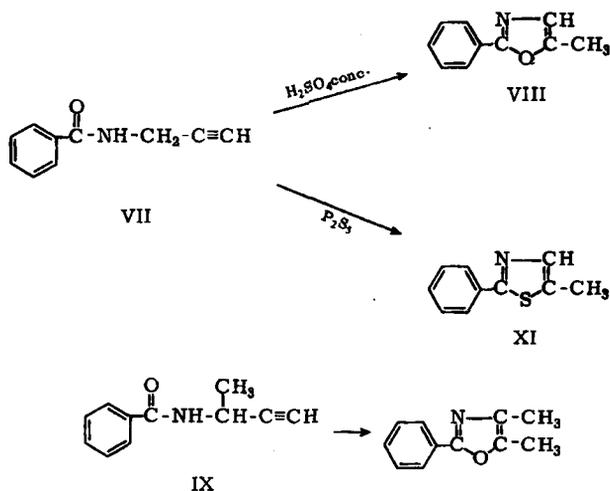
2. Würde der intramolekulare Ringschluß der 1-Propinyl-5-äthylbarbitursäure zur Substanz V oder VI führen, dann müßte die gleiche Reaktion auch bei einer 5,5-disubstituierten 1-Propinyl-barbitursäure eintreten. Wie am Beispiel der 1-Propinyl-5,5-diallyl-barbitursäure gezeigt werden konnte, tritt jedoch die Reaktion bei Vor-

⁵⁾ P. J. Stoffel und A. J. Speziale, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 501 (1962); *J. org. Chemistry* **28**, 2917 (1963); N. R. Easton, D. R. Cassidy und R. D. Dillard, *J. org. Chemistry* **29**, 1851 (1964).

handensein von 2 Substituenten am C-5 nicht ein. Es dürfte damit sehr wahrscheinlich sein, daß das Oxazolino-uracil entstanden ist.

In der gleichen Weise reagieren andere alkyl- bzw. aryl-substituierte Malonsäure-diäthylester in Gegenwart von Magnesiumäthylat mit Propinylharnstoff zu Oxazolino-(3,2-c)-uracil-Derivaten (IV b-d).

Die beschriebene Synthese regte dazu an, auch bei propinyl-substituierten Hydantoinen den intramolekularen Ringschluß zu untersuchen. Das 3-Phenyl-5-propinyl-hydantoin ist von *Schlögl*⁶⁾ dargestellt worden; das 3-Propinyl-hydantoin läßt sich aus Propinylbromid und Hydantoin in stark alkalischem Milieu bereiten. Entgegen den Erwartungen gingen die beiden Propinyl-hydantoinen in Gegenwart von konz. Schwefelsäure oder Phosphorsäure keine Reaktion ein; es wurden stets die Ausgangsprodukte zurückerhalten.



Dagegen ließ sich das *N*-Propinyl-benzoesäureamid (VII) unter den gleichen Bedingungen in das 2-Phenyl-5-methyl-oxazol (VIII), das schon früher⁷⁾ auf anderem Wege dargestellt worden ist, überführen.

Die gleiche Reaktion hat — wie uns erst jetzt bekannt wurde — *Yura*⁸⁾ beschrieben, der aus dem *N*-(1'-Methylpropin-(2')-yl)-benzamid (IX) das 2-Phenyl-4,5-dimethyloxazol (X) darstellen konnte. Der gleiche Ringschluß tritt beim *N*-Propinyl-diphenyl-essigsäureamid nicht ein; es entsteht das *N*-Acetyl-diphenyl-essigsäureamid. Läßt man das *N*-Propinylbenzamid mit Phosphorpentasulfid reagieren, so entsteht das von *Gabriel*⁷⁾ schon beschriebene 2-Phenyl-5-methyl-thiazol (XI).

⁶⁾ K. *Schlögl*, Mh. Chem. 89, 377 (1958).

⁷⁾ J. *Robin*, J. chem. Soc. (London) 95, 2167 (1909); E. *Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 134, 1283 (1910).

⁸⁾ Y. *Yura*, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo) 10, 1087 (1962); ref. C. 1964, 29-0892.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Die Hydrierung erfolgte in Methanol in Gegenwart von Pd/CaCO₃-Katalysator.

1. Propinylharnstoff

12,4 g (0,13 Mol) Propargylamin-hydrochlorid und 10,8 g (0,13 Mol) Kaliumcyanat werden in 50 ml Wasser gelöst und die Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird unter Rückflußkühlung mit 100 ml abs. Äthanol ausgekocht und der filtrierte Extrakt i. Vak. eingeengt. Schmp. 128—129° (Äthanol) entspr. Lit.²). Ausbeute 9,9 g (76,2% d. Th.) Propinylharnstoff.

2. 1-Propinyl-barbitursäure (I)

2,43 g (0,3 g At) Magnesium und eine Spur HgCl₂ werden in einer Druckflasche in 100 ml abs. Äthanol gelöst und zu dieser Lösung 13,2 g (0,1 Mol) Malonsäurediäthylester und 9,8 g (0,1 Mol) Propinylharnstoff gegeben. Nach 8 Std. Erhitzen auf 110° wird das Reaktionsprodukt mit Äther ausgefällt, abgesaugt, getrocknet (45°) und anschließend in 50 ml Wasser suspensiert. Aus der mit konz. Salzsäure bis zum pH 5 angesäuerten Suspension kristallisiert I aus. Schmp. 163—165° Äthanol/Wasser 1:1. Ausbeute 11,2 g I (72,7% d. Th.).

C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₃ (170,2)	Ber.: C 49,40	H 5,92	N 16,46
	Gef.: C 49,58	H 5,93	N 16,43

Hydrierung: Einwaage 332 mg. Ber.: 89,6 ml H₂; gef.: 89,1 ml H₂ (760 Torr, 0°)
1-Propyl-barbitursäure: Schmp. 104° (entspr. Lit.⁴).

3. 1-[Propin-(2')yl-(1')]-5,5-diallyl-barbitursäure

6,64 g (0,04 Mol) 1-Propinyl-barbitursäure, 10,3 g (0,09 Mol) Natriumacetat und 10,8 g (0,09 Mol) Allylbromid werden in 50 ml Äthanol/Wasser (1:1) unter Erwärmen gelöst, 6 Std. zum Sieden erhitzt und anschließend zur Trockne i. Vak. abdestilliert. Der Trockenrückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 106°. Ausbeute 5,6 g (52% d. Th.) 1-Propinyl-5,5-diallyl-barbitursäure.

C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ (246,3)	Ber.: C 63,40	H 5,73	N 11,38
	Gef.: C 63,49	H 5,85	N 11,49

Hydrierung

Einwaage: 246 mg. Ber.: 89,6 ml H₂; gef.: 89,2 ml H₂ (760 Torr, 0°).

4. 2,7-Dimethyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil (IVb)

Aus 17,4 g (0,1 Mol) Methyl-malonsäurediäthylester, 9,8 g (0,1 Mol) Propinylharnstoff und 2,43 g (0,1 g At) Magnesium entsteht nach 2. eine farbl. kristalline Verbindung. Schmp. 244—246°. Ausbeute 3,4 g (30% d. Th.) 2,7-Dimethyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil.

C ₈ H ₈ N ₂ O ₃ (180,2)	Ber.: C 53,33	H 4,48	N 15,55
	Gef.: C 53,59	H 4,45	N 15,46

5. 2-Methyl-7-äthyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil (IVa)

Aus 18,8 g (0,1 Mol) Äthylmalonsäurediäthylester, 9,8 g (0,1 Mol) Propinylharnstoff und 2,43 g (0,1 g At) Magnesium bildet sich nach 2. ein farbl. kristallines Produkt. Schmp. 239—240°. Ausbeute 8,1 g (83,4% d. Th.) 2-Methyl-7-äthyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil.

C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ (194,2)	Ber.: C 55,66	H 5,19	N 11,43
	Gef.: C 55,52	H 5,22	N 11,32

6. 2-Methyl-7-butyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil (IVc)

Aus 18,8 g (0,1 Mol) Butylmalonsäurediäthylester, 9,8 g (0,1 Mol) Propinylharnstoff und 2,43 g (0,1 g At) Magnesium wird nach 2. ein farbl. kristallines Pulver erhalten. Schmp. 199—200°. Ausbeute 16,2 g (81,9% d. Th.) 2-Methyl-7-butyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,2)	Ber.: C 59,45	H 6,35	N 12,60
	Gef.: C 59,56	H 6,27	N 12,52

7. 2-Methyl-7-phenyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil (IVd)

23,7 g (0,1 Mol) Phenylmalonsäurediäthylester, 9,8 g (0,1 Mol) Propinylharnstoff und 2,43 g (0,1 g At) Magnesium ergeben nach 2. ein feinkristallines weißes Produkt. Schmp. 320°. Ausbeute 7 g (64,2% d. Th.) 2-Methyl-7-phenyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil.

$C_{13}H_{10}N_2O_3$ (242,2)	Ber.: C 64,46	H 4,16	N 11,57
	Gef.: C 64,25	H 4,09	N 12,38

8. 2,5-Dimethyl-7-äthyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil

2-Methyl-7-äthyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil werden mit 2,24 g (0,04 Mol) KOH in Wasser gelöst, und zu dieser Lösung 5,04 g (0,04 Mol) Dimethylsulfat, in 20 ml Methanol gelöst, zuge tropft, und das Reaktionsgemisch 6 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der braunrote Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 138°. Ausbeute 0,8 g (19,2% d. Th.) 2,5-Dimethyl-äthyl-oxazolino-(3,2-c)-uracil.

$C_{10}H_{12}N_2O_3$ (208,2)	Ber.: C 57,68	H 5,81	N 13,46
	Gef.: C 57,46	H 5,59	N 13,33

9. 3-Propinyl-hydantoin

5,0 g (0,05 Mol) Hydantoin werden mit 2,8 g (0,05 Mol) KOH in Methanol gelöst, 12,5 g (0,075 Mol) Propinyljodid hinzugesetzt, und dieser Ansatz 6 Std. zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 186—187°. Ausbeute 0,8 g (11,6% d. Th.) 3-Propinyl-hydantoin.

$C_6H_6N_2O_2$ (138,1)	Ber.: C 52,17	H 4,38	N 20,28
	Gef.: C 52,51	H 4,59	N 20,01

Hydrierung

Einwaage: 276 mg. Ber.: 89,6 ml H_2 ; gef.: 90,3 ml H_2 (760 Torr, 0°).

10. *N*-Propinylbenzoesäureamid

Aus 14 g (0,1 Mol) Benzoylchlorid, 9,1 g (0,1 Mol) Propinylamin-hydrochlorid und 8,0 g (0,2 Mol) NaOH in wäßriger Lösung entsteht bei Raumtemperatur eine farbl. Verbindung, die aus Benzol/Petroläther (1 : 1) umkristallisiert wird. Schmp. 119—119°. Ausbeute 14 g (90% d. Th.) *N*-Propinylbenzoesäureamid.

$C_{10}H_9NO$ (159,2)	Ber.: C 75,45	H 5,70	N 8,80
	Gef.: C 75,32	H 5,60	N 8,46

Hydrierung

Einwaage: 318 mg. Ber.: 89,6 ml H_2 ; gef.: 90,0 ml H_2 (760 Torr, 0°).

11. N-Propinyl-diphenyl-essigsäureamid

19,3 g (0,1 Mol) Diphenylessigsäurechlorid, 1 g (0,1 Mol) Propinylamin-hydrochlorid und 8,0 g (0,2 Mol) NaOH ergeben bei Raumtemperatur in wäßriger Lösung beim Schütteln eine nicht gefärbte Substanz, die aus Benzol/Petroläther (1 : 1) umkristallisiert wird. Schmp. 108°. Ausbeute 18 g (72% d. Th.) N-Propinyl-diphenyl-essigsäureamid.

$C_{14}H_{14}NO$ (212,3)	Ber.: C 79,97	H 6,71	N 6,22
	Gef.: C 79,86	H 6,21	N 5,78

Hydrierung

Einwaage: 424 mg. Ber.: 89,6 ml H_2 ; gef.: 85,2 ml H_2 (760 Torr, 0°).

12. 2-Phenyl-5-methyl-oxazol

16,0 g (0,1 Mol) N-Propinyl-benzamid werden mit 50 ml konz. Schwefelsäure 10 Min. im Ölbad auf 110° erhitzt. Die entstandene Lösung wird auf Eis gegossen, NaOH bis zur alkalischen Reaktion zugegeben und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Auszüge mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert. Sdp.₇₄₃ 254—255°. Ausbeute 9,0 g (56% d. Th.) 2-Phenyl-5-methyl-oxazol.

$C_{10}H_9NO$ (159,2)	Ber.: C 75,45	H 5,70	N 8,80
	Gef.: C 75,88	H 5,75	N 8,61

13. N-Acetonyl-diphenylessigsäureamid

Aus 10,5 g (0,05 Mol) N-Propinyl-diphenylessigsäureamid entsteht nach 12 eine weiße kristalline Verbindung. Schmp. 104° (Bzl/PÄ 1 : 1). Ausbeute 2,6 g (25% d. Th.) N-Acetonyl-diphenylessigsäureamid.

$C_{17}H_{17}NO_2$ (230,5)	Ber.: C 76,38	H 6,41	N 5,24
	Gef.: C 75,84	H 6,20	N 5,42

14. 2-Phenyl-5-methyl-thiazol

16,5 g (0,1 Mol) N-Propinyl-benzamid und 40 g Phosphorpentasulfid werden auf dem Ölbad bis 90° erhitzt. Das schwarze ölige Reaktionsprodukt wird anschließend alkalisiert, ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge getrocknet. Nach Abziehen des Äthers wird das zurückbleibende Rohprodukt destilliert. Sdp.₇₃₄ 254—255°. Ausbeute 8 g (77% d. Th.) 2-Phenyl-5-methylthiazol.

$C_{10}H_9NS$ (175,2)	Ber.: C 68,56	H 5,18	N 8,00	S 18,27
	Gef.: C 68,49	H 5,30	N 8,19	S 17,95