

170. Über eine Ringerweiterungsreaktion an einem Barbitursäure-Derivat

10. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen¹⁾

von Christjohannes Jenny²⁾ und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

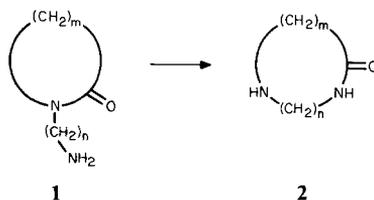
(26.V.81)

A Ring Enlargement Reaction with a Barbiturate

Summary

The (6-membered) barbituric acid derivative **3** was synthesized and treated with KF/DMF/18-crown-6 to form the ring-enlarged 14-membered compound **8** in good yield.

Cyclische *N*-Aminoalkyl-amide der allgemeinen Formel **1** lassen sich in Gegenwart von starker Base (im allgemeinen wurde das KAPA-Reagens (KNH(CH₂)₃NH₂/NH₂(CH₂)₃NH₂) verwendet) zu den ringerweiterten Produkten der allgemeinen Formel **2** «umamidieren» [2] [3]. Diese Reaktionen verlaufen mit guten Ausbeuten, wenn in **1** n=2 oder 3 ist; bei n=4 werden hingegen mehrere Nebenprodukte gebildet [3].



Von besonderer Bedeutung für den erfolgreichen Ablauf der Reaktion ist auch die Ringgrösse von **1**: mittlere und grosse Ringe ($m \geq 6$) sind geeignet, während normale Ringe ($m = 3, 4, 5$) mit dem KAPA-Reagens nicht umgelagert werden: Die aus *N*-Aminoalkyl-amiden von normalen Ringen zu erwartenden Umamidierungsprodukte **2** enthalten mittlere Ringe, die instabiler als die Ausgangsstoffe sind. So geht z. B. der 11-gliedrige Ring (**2**, $m = 5$, $n = 3$) spontan unter Ring-

¹⁾ 9. Mitt. s. [1].

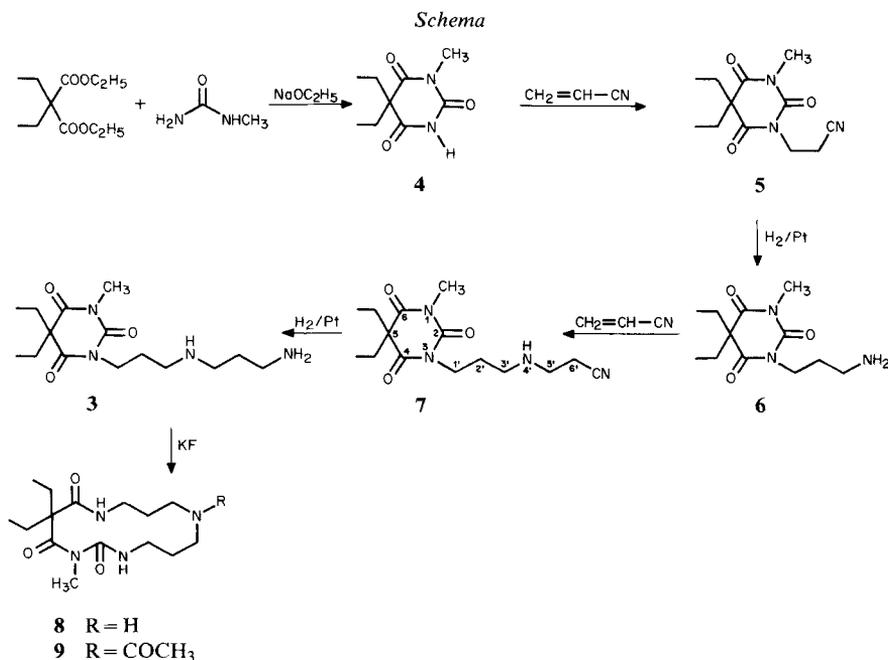
²⁾ Teil der geplanten Diplomarbeit von Ch.J., Universität Zürich.

verengung in das entsprechende 7-gliedrige Produkt (**1**, $m=5$, $n=3$) [2] über; der umgekehrte Prozess findet nicht statt.

Um aus cyclischen *N*-Aminoalkyl-amiden mit normalen Ringen Umamidierungsprodukte mit grossen Ringen zu erhalten, wurde versucht, durch Anwendung der *Zip*-Reaktion [4] die instabilen Verbindungen mit mittleren Ringen nur als Zwischenprodukte zu verwenden. Bei Einsatz von *N*-(7-Amino-4-azaheptyl)- ϵ -caprolactam als Ausgangsmaterial wurde aber in Gegenwart des KAPA-Reagens nur (als Diacetyl-Derivat) das Ringöffnungsprodukt 14-Amino-7,11-diaza-14-tetradecan-[*N*-(3-amino)propyl]amid (entstanden durch Öffnung des Lactams mit 1,3-Diaminopropan) isoliert [2]. Wie nachfolgend berichtet wird, gelingt hingegen die *Zip*-Reaktion an einem (6-gliedrigen) Barbitursäure-Derivat.

Im *Schema* ist die Synthese von 3-(7'-Amino-4'-azaheptyl)-5,5-diäthyl-1-methyl-2,4,6-trioxa-hexahydropyrimidin (**3**) dargestellt.

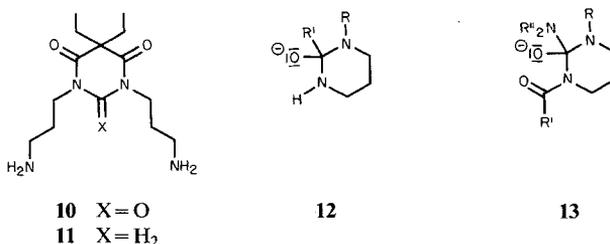
Das Barbitursäure-Derivat **4**, erhalten durch Kondensation von Diäthylmalonsäurediäthylester und *N*-Methylharnstoff [5], wurde mit Acrylonitril **5** umgesetzt und anschliessend zum Amin **6** hydriert. Die Wiederholung dieser Reaktionssequenz lieferte über das Azanitril **7** das Azaheptylamin **3**. In Dimethylformamid und bei Gegenwart von KF als Base sowie katalytischer Mengen von 18-Krone-6³⁾ wird das 6-gliedrige **3** in das 14-gliedrige Umamidierungsprodukt **8** umgelagert. Bezogen auf umgesetzte Verbindung **3** betrug die Ausbeute 83%. Gegenüber dem Strukturisomeren **3** ($M^+ = 312$)⁴⁾ mit einer starken hellgrünen



³⁾ 1,4,7,10,13,16-Hexaoxa-cyclooctadecan.

Fluoreszenz auf das Fluram-Reagens [6] und charakteristischen IR.-spektroskopischen Eigenschaften ((Film): 1745, 1690, 1680 cm^{-1}) zeigt **8**⁴⁾ eine negative Fluram-Reaktion und die Anwesenheit eines *N*-substituierten Amides an (IR. (Film): 1745, 1680, 1510 cm^{-1}). Auch das DC.-Verhalten von **3** und **8** ist sehr verschieden. Verbindung **8** wurde noch durch ihr Mono-*N*-acetyl-Derivat **9**⁴⁾ charakterisiert. Bei **8** und **9** handelt es sich um nicht sehr stabile Verbindungen.

Umamidierungsversuche an 3-(3'-Aminopropyl)-5,5-diäthyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (**6**) mit Kalium-*t*-butoxid in Toluol oder mit KF/DMF/18-Krone-6 zu seinem 10-gliedrigen Isomeren sowie an 1,3-Bis(3'-aminopropyl)-5,5-diäthyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (**10**) unter verschiedenen Bedingungen und an 1,3-Bis(3'-aminopropyl)-5,5-diäthyl-4,6-dioxo-hexahydropyrimidin (**11**) mit Kalium-*t*-butoxid/Toluol haben bisher nicht zum Erfolg geführt [8].



Die Ursache, warum im Falle der Verbindung **3** die Umlagerung zu **8** in guter Ausbeute erfolgt, dagegen das *N*-(7-Amino-4-azaheptyl)- ϵ -caprolactam nicht umamidiert werden kann, ist auf die unterschiedliche Natur der Zwischenprodukte und der verwendeten Basen zurückzuführen. Bei der Umlagerung des Caprolactam-Derivates müsste der 7-gliedrige Ring zunächst zu einem 11-gliedrigen erweitert werden. Vor den beiden Ringerweiterungsschritten treten jeweils 6-gliedrige Zwischenprodukte auf, die durch **12** bzw. **12** mit NR'' statt NH beschrieben werden können. Beim Zwischenprodukt **12** wirkt in beiden Fällen ein Dialkylamin als Weggangsgruppe: das Zwischenprodukt der Umlagerung des Caprolactam-Derivates kann sich aber das resonanzstabilisierte *N*-substituierte Amidanion erst durch eine nachfolgende Umprotonierung ausbilden. Beim Gleichgewicht 7-/11-gliedriger Ring ist die Rückreaktion wegen der bevorzugten Ringgrösse wahrscheinlich dominant. Ferner können das 7-, das 11- und das 15-gliedrige Produkt mit dem KAPA-Reagens als Nukleophil zum selben ringgeöffneten Produkt abreagieren.

Demgegenüber wird bei der Umlagerung von **3** zu **8** (vgl. **13**) als Weggangsgruppe ohne Protonierung ein resonanzstabilisiertes Amidanion und gleichzeitig ein Imid gebildet. Offenbar sind diese stabilisierenden Gruppen in der Lage, den sterisch ungünstigen 10-gliedrigen Ring als Zwischenprodukt für die Bildung des grossen 14-gliedrigen Ringes entstehen zu lassen.

⁴⁾ Die Verbindungen **3**, **8** und **9** weisen im Massenspektrum oberhalb des Signals des Molekular-Ions sehr intensive $[M+11]^+$ -Signale auf (vgl. exper. Teil). Bezüglich einer mechanistischen Deutung, vgl. [7].

Über die Anwendung dieses Reaktionsprinzipes (Öffnung des cyclischen Zwischenproduktes unter Bildung von zwei resonanzstabilisierten Anionen) auf Alkan- und Cycloalkan-Derivate wird später berichtet [9].

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [10].

1. *5,5-Diäthyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (4).* Vgl. [5]. In 100 ml Äthanol (abs.) wurden 10,16 g Na (441 mmol) gelöst und mit 40 g Diäthylmalonsäure-diäthylester (184,9 mmol) und 17,5 g *N*-Methylharnstoff (236 mmol) versetzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand 4 Std. bei 115° belassen. Danach wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mit konz. Schwefelsäure angesäuert, wobei das Produkt sofort ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; 25 g (126,2 mmol, 68%) **4**; Smp. 153°. – IR. (KBr): 3240, 2970, 2940, 2880, 1752, 1710, 1680. – ¹H-NMR.: 9,30–8,80 (br. s. H–N); 3,30 (s, H₃C–N); 2,01 (qa, *J* = 7,5, 2 CH₂–CH₃); 0,82 (t, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₃). – MS.: 199 (1, [M + 1]⁺), 170 (100), 169 (25), 155 (92), 126 (11), 112 (26), 98 (11), 83 (22), 69 (12), 55 (27).

2. *5,5-Diäthyl-3-(2'-cyanoäthyl)-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (5).* In 1 ml DMF wurden 2 g (10,1 mmol) **4** und 642 mg (12 mmol) Acrylonitril gegeben und auf 60° erwärmt. Nachdem alles gelöst war, wurden 4 Tropfen 50proz. wässrige KOH-Lösung zugegeben und die Lösung, nach 30 Min. Rühren bei 120°, eingedampft. Der Rückstand wurde bei 130°/1 mbar destilliert; 1,708 g (6,80 mmol, 67%) **5**; Smp. 76–78°. – IR. (KBr): 2970, 2940, 2880, 2240, 1748, 1690. – ¹H-NMR.: 4,22 (t, *J* = 6,5, 2 H–C(1')); 3,36 (s, H₃C–N); 2,73 (t, *J* = 6,5, 2 H–C(2')); 2,05 (qa, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₃); 0,80 (t, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₃). – MS.: 223 (100, [M – 28]⁺), 208 (58), 170 (17), 169 (24), 155 (43), 126 (10), 112 (15), 98 (12), 83 (15), 69 (22), 56 (23), 55 (22).

3. *3-(3'-Aminopropyl)-5,5-diäthyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (6).* In 100 ml Äthanol wurden 1 g (3,98 mmol) **5** und 400 mg (4,08 mmol) konz. Schwefelsäure gelöst und 14 Std. bei 20°/3,80 bar mit H₂ in der Parr-Apparatur in Gegenwart von 100 mg PtO₂ (Heraeus) hydriert [10]. Danach wurde abfiltriert, das Gemisch auf 2 ml eingeengt, über eine Kieselgelsäule (Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak-Lösung 9:1:1, organische Phase) getrennt; 1 g (100%) **6**. – IR. (Film): 3380, 2970, 2940, 2880, 1748, 1695–1670 br. – ¹H-NMR.: 4,00 (t, *J* = 6,5, 2 H–C(1')); 3,30 (s, H₃C–N); 2,70 (t, *J* = 6,5, 2 H–C(3')); 2,01 (qa, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₃); 1,73 (qi, *J* = 6,5, 2 H–C(2')); 1,40 (s, 2 H–N, verschwindet nach D₂O-Zugabe); 0,80 (t, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₃). – MS.: 255 (25, M⁺), 227 (12), 212 (13), 198 (26), 197 (20), 183 (19), 98 (27), 97 (11), 83 (19), 69 (12), 55 (27), 44 (100).

4. *5,5-Diäthyl-3-(6'-cyano-4'-azaheptyl)-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (7).* In 50 ml Acrylonitril wurden 2 g (7,8 mmol) **6** gelöst und bei 20° stengelassen, bis kein Reaktant mehr feststellbar war. Danach wurde das überschüssige Acrylonitril abgedampft und über eine Kieselgelsäule (Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak-Lösung 9:1:1, organische Phase) gereinigt; 1,9 g (6,16 mmol, 80%) **7**. – IR. (Film): 3340, 2970, 2940, 2880, 2840, 2240, 1748, 1710, 1680. – ¹H-NMR.: 3,96 (t, *J* = 6,5, 2 H–C(1')); 3,30 (s, H₃C–N); 3,1–2,3 (m, 6 H); 2,2–1,6 (m, 7 H); 0,76 (t, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₃). – MS.: 308 (13, M⁺), 268 (20), 239 (18), 97 (13), 83 (100), 70 (12), 69 (14), 58 (11), 56 (37), 55 (15).

5. *3-(7'-Amino-4'-azaheptyl)-5,5-diäthyl-1-methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (3).* In 100 ml Äthanol wurden 1 g (3,2 mmol) **7** und 376 mg (3,8 mmol) konz. Schwefelsäure gelöst und 14 Std. bei 20°/3,80 bar mit H₂ in der Parr-Apparatur in Gegenwart von 100 mg PtO₂ (Heraeus) hydriert [10]. Danach wurde abfiltriert, das Filtrat auf 2 ml eingeengt und über eine Kieselgelsäule (Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak-Lösung 9:1:1, organische Phase) getrennt; 840 mg (84%) **3**. – IR. (Film): 3370, 2970, 2940, 2880, 2820, 1745, 1690, 1680. – ¹H-NMR.: 3,96 (t, *J* = 6,5, 2 H–C(1')); 3,30 (s, H₃C–N); 2,9–2,4 (m, 6 H); 2,3–1,4 (m, 8 H); 1,36 (s, 3 H–N, verschwindet nach D₂O-Zugabe); 0,75 (t, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₃). – MS.: 323 (3, [M + 11]⁺), 312 (2, M⁺), 268 (12), 239 (26), 97 (10), 87 (15), 85 (65), 84 (44), 83 (100), 70 (32), 69 (11), 56 (43).

6. *5,5-Diäthyl-3-methyl-1,3,7,11-tetraazacyclotetradecan-2,4,6-trion (8).* In 20 ml DMF wurden 100 mg (0,32 mmol) **3**, 180 mg (3 mmol) KF [11] und 75 mg 18-Krone-6 suspendiert und 1,5 Std.

bei 130° gerührt. Danach wurde das Gemisch bei 20° i.HV. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 ml CHCl_3 aufgeschlämmt und über eine Kieselsäuresäule (Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak-Lösung 9:1:1, organische Phase) getrennt; 34 mg (0,11 mmol, 34%) **8** und 59 mg **3**. - IR. (Film): 3320, 2965, 2940, 2880, 1745, 1680, 1510. - $^1\text{H-NMR}$.: 4,1-3,75 (*m*, 2 H); 3,6-3,1 (*m*, 5 H, darin bei 3,30 (*s*, $\text{H}_3\text{C-N}$)); 3,0-2,2 (*m*, 7 H, integriert nach CF_3COOD -Zugabe für 4 H); 2,15-1,4 (*m*, 8 H, darin bei 2,01 (*qa*, $J=7,5$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)); 0,76 (*t*, $J=7,5$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$). - MS.: 323 (100, $[\text{M}+11]^+$), 312 (1, M^+), 282 (22), 279 (11), 268 (19), 267 (10), 239 (58), 170 (22), 155 (22), 154 (20), 127 (18), 126 (11), 113 (12), 112 (12), 109 (10), 99 (76), 98 (21), 97 (30), 85 (18), 84 (35), 83 (40), 82 (19), 70 (75), 69 (36), 55 (23).

7. *11-Acetyl-5,5-däthyl-3-methyl-1,3,7,11-tetraaza-cyclotetradecan-2,4,6-trion* (**9**). In 92 mg Pyridin und 98 mg Essigsäureanhydrid wurden 30 mg (0,09 mmol) **8** 14 Std. im Dunkeln stehengelassen. Danach wurde i.HV. zur Trockne eingedampft; 28 mg (82%) **9**. - IR. (Film): 3360, 2970, 2940, 2880, 1748, 1680 br., 1640, 1510. - $^1\text{H-NMR}$.: 4,5-3,95 (*m*, 4 H); 3,7-3,3 (*m*, 6 H, darin bei 3,50 (*s*, $\text{H}_3\text{C-N}$)); 3,2-2,5 (*m*, 2 H); 2,4-1,7 (*m*, 12 H); 0,91 (*t*, $J=7,5$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$). - MS.: 365 (45, $[\text{M}+11]^+$), 354 (3, M^+), 337 (19), 323 (15), 294 (18), 282 (16), 268 (17), 239 (30), 155 (32), 154 (12), 141 (56), 140 (21), 129 (17), 127 (24), 114 (14), 113 (10), 100 (30), 98 (19), 87 (86), 83 (21), 73 (13), 70 (36), 69 (22), 56 (86), 55 (23), 43 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Ch. Heidelberger, A. Guggisberg, E. Stephanou & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 399 (1981).
- [2] *A. Guggisberg, U. Kramer, Ch. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1050 (1978).
- [3] *E. Stephanou, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1932 (1979).
- [4] *U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid*, *Angew. Chemie* **89**, 899 (1977).
- [5] *A. I. Vogel*, 'A Textbook of Practical Organic Chemistry', 3. Ed., Longmans, London 1956.
- [6] *S. Udenfriend, S. Stein, P. Böhlen, W. Dairman, W. Leimgruber & M. Weigele*, *Science* **178**, 871 (1972).
- [7] *H. Kühne & M. Hesse*, unveröffentlichte Resultate.
- [8] *Ch. Jenny*, Diplomarbeit Universität Zürich, 1981.
- [9] *Y. Nakashita & M. Hesse*, *Angew. Chemie* **93** (1981), im Druck; *A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1854 (1981).
- [10] *A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Ch. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1039 (1978).
- [11] *J. H. Clark & J. M. Miller*, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 498 (1977).