

HORST BAGANZ, LOTHAR DOMASCHKE und SIEGFRIED RABE

Ringschlußreaktionen mit Oxamidestern

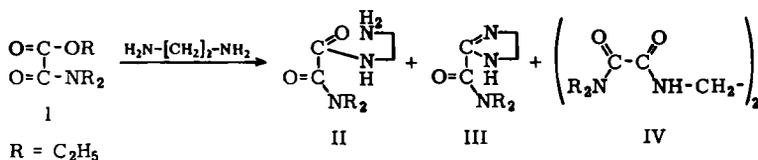
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 27. Januar 1965)

Bei der Umsetzung von *N,N*-Diäthyl-oxamidester (I) mit Äthylendiamin wird als Hauptprodukt *N,N*-Diäthyl-*N'*-[β -amino-äthyl]-oxamid (II) neben wenig Δ^2 -Imidazolin-carbonsäure-(2)-diäthylamid (III) erhalten. Sowohl II als auch die Ausgangskomponente selbst ergeben bei Cyclisierungsversuchen unter Druck Äthylenharnstoff. Die Reaktion von *N*-Butyl-äthylendiamin mit I liefert dagegen 1-Butyl-2,3-dioxo-piperazin (IX). IX ließ sich bei Druckanwendung ebenfalls in das entsprechende Äthylenharnstoff-Derivat überführen, so daß der 6-Ring als Zwischenstufe zur Äthylenharnstoff-Bildung wahrscheinlich ist.

Die Ringschlußreaktion der β -Aminoäthylamide von Carbonsäuren allgemein verläuft auch im Falle der Alkoxy- und Dialkoxyessigsäuren¹⁾ sowie der Dialkylaminoessigsäuren²⁾ mit Hilfe von Calciumoxid in guter Ausbeute unter Bildung von 2-substituierten Δ^2 -Imidazolinen; die entsprechenden γ -Aminopropylamide cyclisieren sofort bei der Darstellung aus den entsprechenden Estern und Trimethylendiamin zum Δ^2 -Tetrahydropyrimidin-Derivat. Dagegen stößt die Darstellung von Δ^2 -Imidazolin- bzw. Δ^2 -Tetrahydropyrimidin-carbonsäure-(2)-amid auf einige Schwierigkeiten.

Aus *N,N*-Diäthyl-oxamidsäure-äthylester (I) und Äthylendiamin ist in äthanol. Lösung *N,N*-Diäthyl-*N'*-[β -amino-äthyl]-oxamid (II) in 86-proz. Ausbeute erhältlich. Daneben entstehen die ringgeschlossenen Verbindungen, das Δ^2 -Imidazolin-carbonsäure-(2)-diäthylamid (III) und die Diacylverbindung des Äthylendiamins (IV).



Versuche, die Monoacylverbindung II mit Hilfe von Calciumoxid zu cyclisieren, führten nur zu geringen Ausbeuten an III.

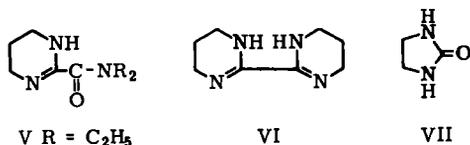
Dagegen lieferte Trimethylendiamin in äthanol. Lösung mit I in ca. 40-proz. Ausbeute das Δ^2 -Tetrahydropyrimidin-carbonsäure-(2)-diäthylamid (V). Wird diese Reaktion ohne Lösungsmittel durchgeführt, so entsteht, wie bereits berichtet, unter Umamidierung und anschließendem Ringschluß das Bis-[Δ^2 -tetrahydropyrimidyl-(2)] (VI).

Wird dagegen eine Ringschlußreaktion der Monoacylverbindung II in Äthylendiamin als Lösungsmittel unter Druck erzwungen, so bildet sich nicht III, sondern

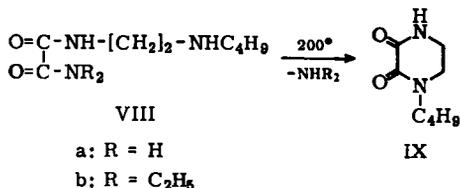
¹⁾ H. BAGANZ, L. DOMASCHKE, J. FOCK und S. RABE, Chem. Ber. **95**, 1832 [1962].

²⁾ H. BAGANZ und L. DOMASCHKE, Arch. Pharmaz. **295**, 758 [1962].

N,N'-Äthylen-harnstoff (VII). I, in Äthylendiamin gelöst, führt unter den gleichen Bedingungen ebenfalls zu VII.



Da nach bisherigen Erfahrungen der Ringschluß zu Δ^2 -Imidazolin-Derivaten, ausgehend von den Monoalkyl-äthylendiaminen besonders leicht erfolgt, wurde *N*-Butyl-äthylendiamin mit I in Benzol umgesetzt, wobei sich jedoch ausschließlich die entsprechende Monoacylverbindung (VIII b) bildet. Beim Erhitzen dieser Monoacylverbindung auf 200° wird anstelle von Wasser Diäthylamin abgespalten unter Ausbildung eines 6-Ringes, dem 1-Butyl-2,3-dioxo-piperazin (IX). Auch bei der Umsetzung von *N*-Alkyl-äthylendiaminen mit Oxalsäure-diäthylester entstehen 1-Alkyl-2,3-dioxo-piperazine (entspr. IX)³⁾.



Bei der Umsetzung von IX mit *N*-Butyl-äthylendiamin unter Druck wurde wiederum mehr als 1 Mol *N*-Butyl-*N,N'*-äthylen-harnstoff erhalten, während mit *N*-Benzyl-äthylendiamin *N*-Butyl-*N,N'*-äthylen-harnstoff und *N*-Benzyl-*N,N'*-äthylen-harnstoff in nahezu äquimolaren Mengen isoliert wurden.

Damit kann das Dioxopiperazinderivat als Zwischenstufe der Bildung der Äthylen-harnstoff-Derivate angesehen werden; wahrscheinlich erfolgt ein nucleophiler Angriff des im Überschuß vorhandenen Äthylendiaminderivates an einem Carbonyl-C-Atom.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMIE und der GESELLSCHAFT VON FREUNDEN DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT BERLIN danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N,N-Diäthyl-*N'*-[β -amino-äthyl]-oxamid (II): Zu einer Lösung von 60 g (1.00 Mol) Äthylendiamin in 250 ccm Äthanol wurden in der Kälte 35 g (0.20 Mol) *N,N*-Diäthyl-oxamid-säure-äthylester (I), gelöst in 100 ccm Äthanol, getropft. Anschließend wurde 1 Stde. auf $40-50^\circ$ erwärmt und dann der Alkohol abdestilliert. Das Rohdestillat, Sdp.₁₂ 185–195°, ergab nach nochmaliger Destillation 32 g (86%) der gereinigten Verbindung als dickflüssiges Öl. Sdp._{0.8} 154°; n_D^{20} 1.4981.

C₈H₁₇N₃O₂ (187.3) Ber. C 51.34 H 9.16 N 22.46 Gef. C 51.27 H 9.42 N 22.87

Hydrochlorid: Schmp. 186°.

C₈H₁₇N₃O₂·HCl (223.7) Ber. Cl 15.85 Gef. Cl 16.00

³⁾ J. L. RIEBSOMER, J. org. Chemistry 15, 68 [1950].

Daneben entstand in geringer und wechselnder Menge Δ^2 -Imidazolin-carbonsäure-(2)-diäthylamid (III), Sdp._{0.05} 138–140°. Schmp. 82–83° (sublimiert).

$C_8H_{15}N_3O$ (169.2) Ber. C 56.78 H 8.94 N 24.83 Gef. C 56.76 H 8.71 N 24.59

Der Kolbenrückstand ergab, in Äthanol aufgenommen und mit Aktivkohle entfärbt, nach dem Verdampfen des Lösungsmittels *N.N'*-Bis-(diäthylroxamoyl)-äthylendiamin (IV), Schmp. 118° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{26}N_4O_4$ (314.4) Ber. C 53.49 H 8.34 N 17.82 Gef. C 53.23 H 8.51 N 18.00

Die Destillationen des Versuches waren von Diäthylamin-Abspaltung begleitet.

Δ^2 -Imidazolin-carbonsäure-(2)-diäthylamid (III): 37.4 g (0.2 Mol) II wurden mit 28 g (0.5 Mol) Calciumoxid unter Rühren 3 Stdn. auf 220° erhitzt. Anschließend wurde in Äthanol aufgenommen, vom anorganischen Bestandteil abfiltriert und das Reaktionsprodukt fraktioniert. Neben 35% unverändertem Ausgangsmaterial wurden 11 g (33%) III als Rohprodukt erhalten, Schmp. 82° (sublimiert).

Bei Verlängerung der Reaktionszeit trat spontane Abspaltung von Diäthylamin ein und als Reaktionsprodukt wurde ein nicht weiter untersuchtes amorphes, farbloses Pulver erhalten.

Δ^2 -Tetrahydropyrimidin-carbonsäure-(2)-diäthylamid (V): 86 g (0.50 Mol) I wurden in 250 ccm Äthanol gelöst und 37 g (0.40 Mol) Trimethylendiamin, gelöst in 100 ccm Äthanol, in der Siedehitze innerhalb von 6 Stdn. zugetropft. Nach der Entfernung des Alkohols wurde das Reaktionsprodukt bei 125–230°/0.15–0.30 Torr überdestilliert. Die im Bereich von 140–180°/0.2 Torr siedenden Anteile, insgesamt 57 g, kristallisierten beim Aufbewahren im Kühlschrank teilweise. Die kristallinen Anteile wurden abgesaugt, aus viel Petroläther (Sdp. 60–75°) umkristallisiert und ergaben 35 g (38%) V, Schmp. 110°.

$C_9H_{17}N_3O$ (183.3) Ber. C 58.99 H 9.35 N 22.93 Gef. C 59.14 H 9.22 N 22.94

Der verbleibende flüssige Anteil wurde fraktioniert und ergab 16 g (16%) *N.N'*-Diäthyl-*N'*-[γ -amino-propyl]-oxamid, Sdp._{0.4} 170°, n_D^{25} 1.4962.

$C_9H_{19}N_3O_2$ (201.3) Ber. C 53.70 H 9.51 N 20.88 Gef. C 53.66 H 9.68 N 20.92

Hydrochlorid: Schmp. 135–136°.

$C_9H_{19}N_3O_2 \cdot HCl$ (237.8) Ber. Cl 14.91 Gef. Cl 14.64

Die bei 220–230°/0.15 Torr siedenden Anteile erstarren bei Raumtemperatur. Kristalle aus viel Petroläther (Sdp. 60–75°), *N.N'*-Bis-(diäthylroxamoyl)-trimethylendiamin, Schmp. 69–71°.

$C_{15}H_{28}N_4O_4$ (328.4) Ber. C 54.86 H 8.59 N 17.06 Gef. C 54.78 H 8.82 N 16.67

N-[β -Butylamino-äthyl]-oxamid (VIIIa): Zu einer Lösung von 10.3 g (100 mMol) Oxamid-säure-äthylester in 100 ccm Benzol wurden unter Rühren 23 g (200 mMol) *N*-Butyl-äthylendiamin zugetropft und anschließend 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wurde der krist. Rückstand auf Ton abgepreßt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 14.2 g (93%) VIIIa, Schmp. 147°.

Hydrochlorid: Schmp. 256° (Äthanol/Wasser).

$C_8H_{17}N_3O_2 \cdot HCl$ (223.7) Ber. C 42.95 H 8.11 Cl 15.85 N 18.78

Gef. C 42.93 H 8.47 Cl 16.17 N 18.29

N.N'-Diäthyl-*N'*-[β -butylamino-äthyl]-oxamid (VIIIb): 23.2 g (200 mMol) *N*-Butyl-äthylendiamin, 34.6 g (200 mMol) I und 5 Tropfen Salzsäure wurden langsam auf 220° erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Äthanol wurde kontinuierlich abdestilliert. Der Kolbeninhalt ergab 38 g einer bei 150–165° siedenden Substanz. Nach der Rektifikation wurden 30 g (62%) VIIIb erhalten, Sdp._{0.3} 166°, n_D^{25} 1.4770.

$C_{12}H_{25}N_3O_2$ (243.4) Ber. C 59.24 H 10.18 N 17.28 Gef. C 59.49 H 10.45 N 16.96

Aus dem Rückstand wurden 4.5 g (12%) *1-Butyl-2.3-dioxo-piperazin* (IX) isoliert. Wird die analoge Umsetzung unter Erhitzen bis 260° durchgeführt, so erhält man 19.2 g (41%) *Monoacylverbindung VIIIb* und 18.4 g (50%) IX.

1-Butyl-2.3-dioxo-piperazin (IX)

a) 9.4 g (0.05 Mol) VIIIa wurden im Ölbad 4 Stdn. auf 200° erhitzt. Nach beendeter *Ammoniak*-Entwicklung wurde der entstandene Kristallbrei (6.7 g, 79%) aus Äthanol/Äther umkristallisiert, Schmp. 112°.

$C_8H_{14}N_2O_2$ (170.2) Ber. C 56.45 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.50 H 8.40 N 16.55

b) 100 mMol *N-Butyl-äthylendiamin* und 100 mMol *Oxamidsäure-äthylester* wurden miteinander vermischt und 5 Stdn. auf 200° erhitzt. Aus Äthanol/Äther umkristallisiert, wurden 12.9 g (76%) IX erhalten.

N.N'-Äthylen-harnstoffe

a) Aus *N.N-Diäthyl-oxamidsäure-äthylester* (I): 58.0 g (300 mMol) I wurden mit 90 g (1.50 Mol) *Äthylendiamin* 48 Stdn. auf 200–210° bei 200 atü N_2 in einem V4A-Autoklaven erhitzt. Nach der Entfernung des überschüss. *Äthylendiamins* wurde *N.N'-Äthylen-harnstoff* (VII) als krist. Rückstand erhalten. Schmp. 130.5° (aus Äthanol), Ausb. 38.5 g (75%, ber. auf 2 Mol VII pro Mol I) (Lit.⁴⁾; Schmp. 131°).

$C_3H_6N_2O$ (86.1) Ber. C 41.86 H 7.03 N 32.55 Gef. C 41.92 H 6.99 N 32.48

b) Aus *N.N-Diäthyl-N'-[β-amino-äthyl]-oxamid* (II): 19 g (0.10 Mol) II wurden mit 45 g (0.75 Mol) *Äthylendiamin* 60 Stdn. bei 240 atü N_2 auf 200° erhitzt und wie unter a) angegeben aufgearbeitet. Ausb. 10 g VII (79% wie unter a)), Schmp. 130–131°.

c) Aus *1-Butyl-2.3-dioxo-piperazin* (IX): 1. 23.2 g (200 mMol) *N-Butyl-äthylendiamin* und 7.0 g (40 mMol) IX wurden zusammen mit 5 ccm ca. 50-proz. Äthanol 48 Stdn. bei 200° und 200 atü in einem V4A-Autoklaven geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde anschließend destilliert und rektifiziert. Dabei wurden 6.6 g *N-Butyl-N.N'-äthylen-harnstoff* (66%, ber. auf 2 Mol des Harnstoffs pro Mol IX) erhalten. Sdp.₁₂ 184°, Schmp. 36°, n_D^{25} 1.4760.

$C_7H_{14}N_2O$ (142.2) Ber. C 59.12 H 9.92 N 19.70 Gef. C 58.94 H 10.07 N 19.13

2. 32.5 g (190 mMol) IX, 28.5 g (190 mMol) *N-Benzyl-äthylendiamin* und 1 ccm 50-proz. Äthanol wie unter 1. umgesetzt, ergaben 28.1 g (80%) *N-Benzyl-N.N'-äthylen-harnstoff*, Schmp. 127.5° (Lit.⁵): Schmp. 128°), und 10.1 g (71%) *N-Butyl-N.N'-äthylen-harnstoff*. Das aufgefangene Gas enthielt Wasserstoff, welcher gaschromatographisch nachgewiesen werden konnte.

⁴) E. FINKER und H. KOCH, Liebigs Ann. Chem. 232, 222 [1885].

⁵) A. F. MCKAY, J. org. Chemistry 16, 1395 [1951].