

Propinylierung von *N*-Methylbarbitursäuren nach dem PTC- und Phosphoroychlorid-Verfahren - Nachweis zweier Mechanismen bei der Chromenbildung von Pyrano[3,2-*c*]chinolin-Alkaloiden [1]

Johannes Reisch\* und Andreas Bathe

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstraße 58-62,  
D-4400 Münster Bundesrepublik Deutschland  
Eingegangen am 5 Februar 1987

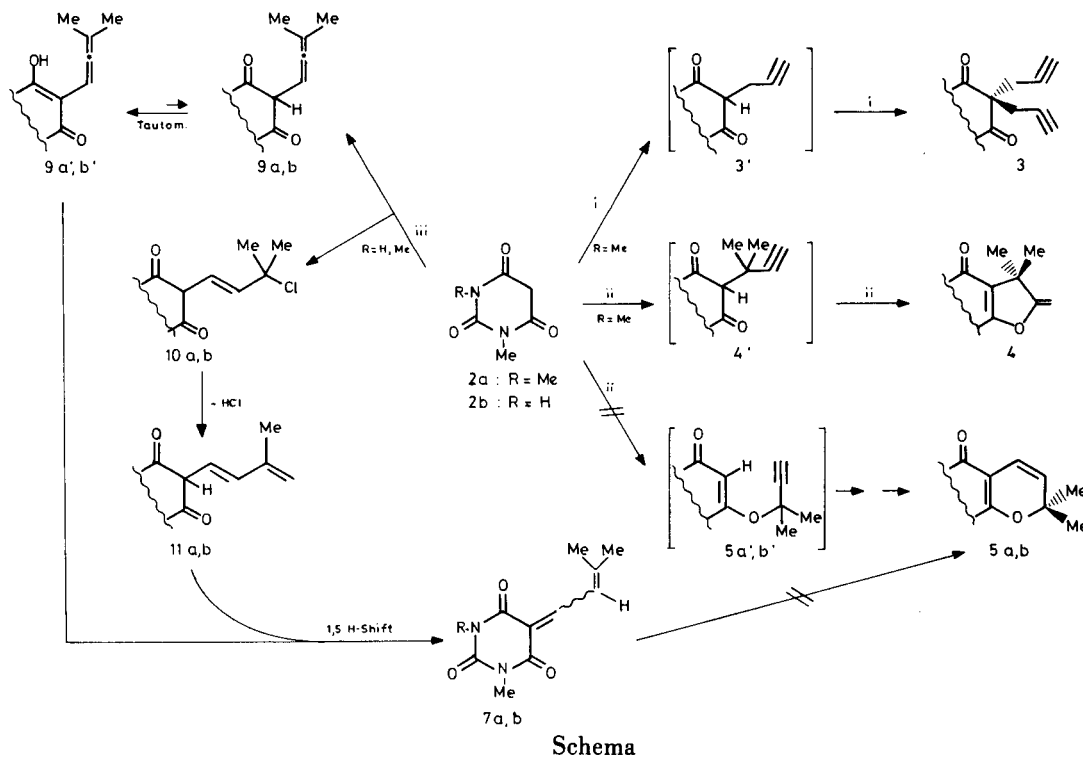
Der Mechanismus der Furan/Pyrananellierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen *via* Propinyl-Zwischenstufen wird am Barbitursäuremodell studiert; er wechselt mit der Alkylierungsbedingung: Bei phasentransferkatalysierter (PTC) Umsetzung von *N,N'*-Dimethylbarbitursäure mit 3-Bromprop-1-in erfolgt Dipropinylierung, während mit 3-Chlor-3-methylbut-1-in ein Furopyrimidon entsteht. Eine Variante mit dem Alkylans 3-Hydroxy-3-methylbut-1-in/Phosphoroytrichlorid führt zur 3'-Methylbuta-5,2'-dienyl-Anordnung, der Pyranvorstufe. Diese entsteht auch mit *N*-Methylbarbitursäure. Die unterschiedlichen Entstehungswege werden diskutiert, die Ergebnisse mit früheren Arbeiten verglichen.

*J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1409 (1987).

Die Entstehung von [3,2-*c*]pyrananellierten Cumarinen und Chinolin-Alkaloiden aus Prop-3'-in-1'-yl-Zwischenstufen folgt nach vorliegenden Erkenntnissen auch unter Phasentransferkatalyse (PTC) ([2]-[4]) dem Mechanismus der Späth'schen Chromensynthese [5]. Hierbei tritt nach Veretherung der phenolischen Hydroxygruppe eine sigmatrope [3,3]-Umlagerung zum C-3-verknüpften Allen, sodann ein [1,5]-H-Shift zum 1',3'-Dienylderivat, letztlich Electrocyclisierung zum Pyranring ein. Also Nebenpro-

dukte fallen - nach C-3-Propinylierung und Exocyclisierung - stets anguläre Furoisomere an, in geringen Mengen auch Dimere bzw. Oxazoloderivate. Zur Reaktion wird die Ausgangssubstanz im Zweiphasensystem Toluol/1*N* NaOH/PTC Bu<sub>4</sub>NX gelöst und mit einem Überschuß Haloalkin 1-12 d bei 50° gerührt.

Bei Reaktion des Alkylierungsgemisches Propin-3-ol/Phosphoroytrichlorid/Chloroform mit C-H-aciden Malonylheterocyclen (vgl. [6]) bildet sich hingegen durch Vi-



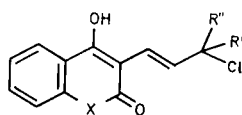
i: Toluol/NaOH/H<sub>2</sub>O/Bu<sub>4</sub>NBr/3-Bromprop-1-in. ii: Toluol/NaOH/H<sub>2</sub>O/Bu<sub>4</sub>NBr/3-Chlor-3-methylbut-1-in. iii: Chloroform/Phosphoroytrichlorid/3-Hydroxy-3-methylbut-1-in.

nylierung eine einzige Zwischenstufe, ein C-(3'-Chlorprop-1'-en-1'-yl)-Addukt. Erstmals war dessen Isolierung mit dem Cumarin **1a**, ausgehend von 4-Hydroxycumarin (**1b**) gelungen [7].

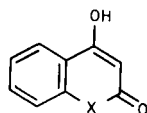
Das Alkaloid Flindersin (**1d**) ist aus 4-Hydroxychinolin-2-on (**1c**) nach dem PTC-Verfahren zugänglich [2], es entsteht aber auch mit 3-Hydroxy-3-methylbut-1-in über die POCl<sub>3</sub>-Variante. Der Ringschluß tritt hierbei mutmaßlich nach Bildung des **1a**-analogen C-Vinyl-Chinolinons **1e** ein. Das Furochinolinisomer **1f**, bei PT-Katalyse isolierbar, ist im DC nicht zu sehen.

C-3-unsubstituierte Barbitursäuren wie **2a, b** sind im Gegensatz zu **1b** bzw. **1c** als nichtaromatische Malonylheterocyclen aufzufassen. Durch ihre Umsetzung gemäß beiden Verfahren sollten sich die als unterschiedlich angenommenen Abläufe studieren lassen.

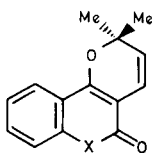
Zunächst wird *N,N'*-Dimethylbarbitursäure (**2a**) pt-katalysiert mit 3-Bromprop-1-in umgesetzt und in 61% Ausb. 1,3-Dimethyl-5,5-dipropinylbarbitursäure (**3**) gewonnen (Schema).



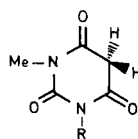
1a: X = O  
R' = H, R'' = Phe  
1e: X = NH  
R' = R'' = Me



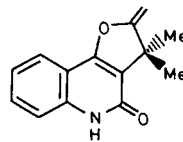
1b: X = O  
1c: X = NH



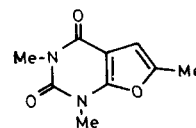
1d: X = NH  
1g: X = NMe



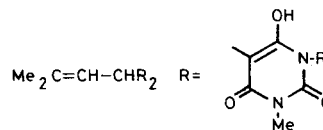
2a: R = Me  
2b: R = H



1 f



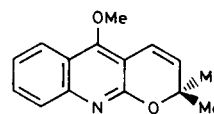
6 a



6 b: R' = Me

Einen anderen Verlauf zeigt im DC des Reaktionsansatzes ein Alkylierungsversuch des Gemisches 3-Hydroxy-3-methylbut-1-in/POCl<sub>3</sub> in Chloroform mit **2a** an: Deutlich ist eine gegen **2a** unpolare, bei Lösungsmittelkontakt gelbe Zone sichtbar, die nach Kristallisation und Sublimation zu hellgelben Nadeln führt.

Das Protonenspektrum enthält zwei nahezu resonanzgleiche allylische Methylsingulets sowie zwei fast gleiche *N*-Methylsignale, es wird durch zwei Dupletts bei 7,75 (br.) und 8,43 ppm (*J* = 12 Hz) vervollständigt. Die Substanz stellt *N,N'*-Dimethyl-5-(3'-methylbuta-5,2'-dienyl)-barbitursäure (**7a**) (Schema) dar, die vinyllischen Protonen H<sub>1</sub> und H<sub>2</sub> sind durch die Fernkopplung mit den geminalen Methylgruppen sicher unterscheidbar. Eine Zuordnung als Pyranopyrimidon **5a** kommt wegen der Tieffeldlage der Resonanz nicht in Frage, denn Flindersin (**1d**) zeigt die olefinischen Protonen bei 5,6 u. 6,8 ppm, das enger verwandte 4,5-Dehydro-6-methoxyhaplofolin (**8**) bei 5,9 u. 6,8 ppm [9]. Das <sup>13</sup>C-Spektrum bestätigt die isoprenoide Kette in **7a**.



8

Das Furopyrimidin **6a**, dessen Bildung unter Säurekatalyse aus strukturverwandten Propinylheterocyclen gelingt [8], ist nicht isolierbar, Hinweise auf eine Veretherung des enolisierbaren **2a** fehlen im <sup>1</sup>H-Spektrum des Rohansatzes.

Die Wiederholung der PT-Alkylierung mit 3-Chlor-3-methylbut-1-in, bei der mit **1b, c** die Pyrananellierung überwiegt, liefert das Furopyrimidin **4**, im <sup>1</sup>H-Spektrum an zwei Dupletts bei 4,50 und 4,85 ppm und zwei Methylsingulets zu erkennen. Das Pyranoisomer **5a** oder Vorstufen entstehen nicht (Schema). Auch das Michaeladdukt **6b** - dessen Typ bei der PTC-Synthese von *N*-Methylflindersin (**1g**) isolierbar ist [3a] (vergl. [3b]) - fehlt.

Ein Ansatz mit *N*-Methylbarbitursäure (**2b**) als Substrat verläuft ähnlich. Das <sup>1</sup>H-NMR der isolierten Substanz entspricht dem von **7a**, nur fehlt logischerweise die zweite *N*-Methylgruppe. Alle weiteren Daten decken sich mit der Zuordnung als *N*-Methyl-5-(3'-methylbuta-5,2'-dienyl)-barbitursäure (**7b**) [10].

Die Reaktion erfolgt - bei endständigem Angriff des C-H-aciden **2** an *in situ* gebildetem 3-Chlor-3-methylbut-1-in - entweder über eine S<sub>N</sub>2'-Reaktion zu **9** oder eine Vinylierung zu **10** (Schema).

**7a, b** entsteht sodann entweder aus **9** nach Tautomerie und suprafacialen [1,5]H-Shift oder aus **10** nach direkter HCl-Eliminierung.

Der Pyranringschluß zu **5a,b** tritt nicht ein, offenbar fehlt der Energiegewinn durch Rearomatisierung, der die Electrocyclisierung zu **1d** antreibt. Bei der Flindersin-Synthese nach Grudon, die mit der Aldolkondensation von **1c** mit 3-Methylcrotonaldehyd zum 3'-Methylbuta-5,2'-dienyl-chinoylintermediat einsetzt, cyclisiert dieses hingegen sofort zum Alkaloid [11].

Die Übertragung des gefundenen Barbitursäure-Vinylierungsmechanismus auf den gleichartigen Ansatz mit 4-Hydroxychinolin-2-on (**1c**) zu Flindersin (**1d**) [2] läßt somit den Schluß zu, daß hier die Pyrananellierung alternativ abläuft. Aus den beschriebenen und publizierten PTC-Propinylierungen an Malonylheterocyclen läßt sich folgendes Resümee ziehen: Bei aromatisierbaren und/oder benzoanellierten Malonylheterocyclen dominiert die Veretherung, somit der Erstschrift der Späth'schen Chromensynthese, andernfalls tritt C-3-Mono-/Dipropinylierung bzw. Exocyclisierung zum Furoring ein. Acide, sterisch zugängliche N-H-Funktionen werden ebenfalls propinyliert. Der Angriffsort des 3-Halopropins wird durch dessen C-3-Substitution gesteuert: das sterisch anspruchslose 3-Bromprop-1-in reagiert unselektiv, das voluminöse 3-Chlor-3-methylbut-1-in zeigt bei 4-Hydroxychinolin-(cumarin)-2-on wegen Aromatisierbarkeit, Benzoanellierung und der Abschirmung des aciden H-3 eine hohe Veretherungstendenz. In einer Umlagerungssequenz entsteht sodann der Pyranring; die Zweitalkylierung ist wegen der Sperrigkeit der geminalen Methylgruppen ausgeschlossen. Eine C-Alkylierung und nachfolgende Cyclisierung zum Furan bzw. N-Alkylierung und Oxazolringschluß treten nur untergeordnet ein.

Bei den POCl<sub>3</sub>-initiierten Alkylierungen erfolgt eine S<sub>N</sub>2' bzw. nucleophile Additionsreaktion zum C-Allelyl-/Vinyl-Derivat, dieses bildet nach [1,5H]-Shift/HCl-Eliminierung ein Dien, welches bei Chinolinen in einer Electrocyclisierungsreaktion zum Pyranring abreagieren kann.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp.: (unkorr.): Kofler-Heizmikroskop. - IR(KBr): Perkin-Elmer-Modell 457. - UV (MeOH): Perkin-Elmer-Modell 555. - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): Varian T 60. - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): Bruker WH 90. - MS (70eV): Varian MAT-EDV 44 S in Verbindung mit MAT 188. - Elementaranalysen: Institut für Organische Chemie, Universität Münster.

*N,N'*-Dimethyl-5,5-dipropinylbarbitursäure (**3**).

In 100 ml Toluol werden 3,12 g (20 mmol) *N,N*-Dimethylbarbitursäure (**2a**) bei 50° mit 7,45 g (50 mmol) 3-Bromprop-1-in (80%-ig in Tol.), 40 ml 1 *N* NaOH, 0,1 g KJ und 0,55 g (2 mmol) Tetrabutylammoniumbromid unter heftigem Rühren 6 d lang umgesetzt. Nach Abtrennen, Waschen und Eindampfen der organischen Phase im Vakuum kristallisiert man **3** aus EtOH (2,83 g) (61%), Schmp. 120-123° (Subl.); IR: 3270 (C≡C-H), 2950 (C-H, N-C), 1680 (br., C=O), 1120, 690 cm<sup>-1</sup>; UV: λ max 226,5 nm (lg ε 3,81); <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2,10 (t, J = 2, 5 Hz, 2H, C≡CH), 2,85 (d, J = 2, 5 Hz, 4H, C-CH<sub>2</sub>-C), 3,37 (s, 6H, 2 NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 27,7 (C-1', C-1''), 28,7 (2 NCH<sub>3</sub>), 55,5 (C-5), 72,6 (C-3', C-3''), 77,3 (C-2', C-2''), 151,0 (C-2), 169,4 (C-4, C-6); MS: m/z = 232 (M<sup>+</sup>, 13%), 231 (M<sup>+</sup>-1, 20), 193 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 44), 175 (M<sup>+</sup>-NMeCO, 23), 147 (175-CO, 59), 136 (175-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

100), 118 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O, 28).

Anal. Ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (232,2): C, 62,06; H, 5,21; N, 12,06. Gef: C, 61,89; H, 5,16; N, 12,01.

1,3,5,5-Tetramethyl-6-methylen-5,6-dihydro-1*H*-furo[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**4**).

In 100 ml Toluol werden 1,56 g (10 mmol) *N,N*-Dimethylbarbitursäure (**2a**) bei 50° mit 2,58 g (25 mmol) 3-Chlor-3-methylbut-1-in, 20 ml 1 *N* NaOH, 0,05 g KJ und 0,55 g (2 mmol) Tetrabutylammoniumbromid unter heftigem Rühren 3 d lang umgesetzt, dann, nach Abtrennen, Waschen und Eindampfen der organischen Phase im Vakuum, in Chloroform/Aceton (9:1) zu 280 mg **4** (13%) säulenchromatographiert, Schmp. 104-106° (Subl.); IR: 2980 (C-H, N-C), 1685 (C=O), 1645 (C=O), 1510 (C=C), 1120, 780 cm<sup>-1</sup>; UV: λ max 207,0 nm (lg ε 4,26), 275,1 (3,87). <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1,50 (s, 6H, gem Me), 3,35 (s, 3H, N-1-Me), 3,45 (s, 3H, N-3-Me), 4,50 (d, J = 3, 8 Hz, 1H, vinyl H (*trans*)), 4,85 (d, J = 3, 8 Hz, 1H, vinyl H (*cis*)); <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 27,4 (N-1-Me), 27,8 (2 gem Me), 29,2 (N-3-Me), 43,7 (C-5), 86,9 (C-7), 94,3 (C-4a), 151,1 (C-2), 156,2 (C-7a\*), 157,0 (C-4\*), 170,1 (C-6); MS: m/z = 222 (M<sup>+</sup>, 10%), 207 (M<sup>+</sup>-Me, 95), 150 (207-NMeCO, 100), 80 (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O, 14); Massenf. best. (M<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): Ber: 222,1004. Gef: 222,1003.

Anal. Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 59,45; H, 6,35; N, 12,60. Gef: C, 59,24; H, 6,37; N, 12,29.

\*können vertauscht sein.

*N,N'*-Dimethyl-5-(3'-methylbuta-5,2'-dienyl)-barbitursäure (**7a**).

Verbindung **2a** (3,90 g, 25 mmol) wird in 100 ml Chloroform mit 5,25 g (62,5 mmol) 3-Hydroxy-3-methylbut-1-in und 2,5 ml (27,3 mmol) Phosphoroxchlorid versetzt und 10 Tage rückflußgekocht. Nach Waschen mit Wasser auf pH 5 und Eindampfen der organischen Phase kristallisiert man das rohe Derivat aus Ethanol um und sublimiert im Vakuum (3,70 g) (67%), Schmp. 150-152° (Subl.); IR: 2940 (C-H), 1730, 1685 (C=O), 1225, 1155, 795 cm<sup>-1</sup>; UV: λ max 330,1 nm (lg ε 4,32); <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2,14/2,16 (2s, 6H, 2 allyl Me), 3,31/3,33 (2s, 6H, 2-NMe), 7,75 (d, br., J = 12 Hz, 1H, H<sub>2</sub>'), 8,43 (d, J = 12 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 19,7 (C-5'), 27,8 (C-4'), 28,2 u. 28,5 (2NMe), 112,6 (C-3'), 123,8 (C-2'), 151,4 (C-5), 152,5 (C-1'), 161,7 (C-4), 162,7 (C-6), 165,1 (C-2); MS: m/z = 222 (M<sup>+</sup>, 15%), 207 (M<sup>+</sup>-Me, 62), 150 (207-NMeCO, 100), 122 (207-CONMeCO, 18), 108 (150-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 37), 79 (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>, 32).

Anal. Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (222,25): C, 59,45; H, 6,35; N, 12,60. Gef.: C, 59,80; H, 6,23; N, 12,75.

*N*-Methyl-5-(3'-methylbuta-5,2'-dienyl)-barbitursäure (**7b**).

Ein Ansatz mit 3,55 g (25 mmol) **2b** entsprechend **2a** führt zu 2,00 g (38%) **7b**, Schmp. 170-175° (Subl.); IR: 3300 (N-H), 1740, 1680 (C=O), 1570, 1235, 1155, 800 cm<sup>-1</sup>; UV: λ max 270,0 nm (lg ε 4,04, sh), 332,4 (4,22); <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2,22 u. 2,23 (2s, 6H, 2 allyl Me), 3,36 (s, 6H, NMe), 7,72 (d, br., J = 12 Hz, 1H, H<sub>2</sub>'), 8,43 (d, J = 12 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 19,8 (C-5'), 27,9 u. 28,4 (C-4'/NMe), 112,2 (C-3'), 124,1 (C-2'), 152,9 (C-5), 153,6 (C-1'), 161,6 u. 163,6 (C-4'/C-6), 166,4 (C-2); MS: m/z = 208 (M<sup>+</sup>, 21%), 193 (M<sup>+</sup>-Me, 83), 150 (M<sup>+</sup>-NMeCOH, 55), 136 (150-CH<sub>2</sub>, 100), 122 (M<sup>+</sup>-CONMeCOH, 16), 108 (150-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 37), 79 (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>, 36).

Anal. Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (208,22): C, 57,69; H, 5,81; N, 13,45. Gef: C, 57,58; H, 5,58; N, 13,51.

Danksagung.

Wir danken Frau I. Kaiserling-Buddemeier für ihre Mithilfe bei Synthese und Spektroskopie.

#### LITERATUR UND FUßNOTEN

[1] 5. Mitt. sh.: J. Reisch und A. Bathe, *Arch. Pharm.* (Weinheim), (1987), im Druck.

[2] J. Reisch, A. Bathe und R. A. Salehi-Artimani, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **319**, 720 (1986).

[3a] J. Reisch, A. Bathe, B. H. W. Rosenthal und R. A. Salehi-Artimani, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 869 (1987); [b] E. Wenkert, E. C. Angell, V.

F. Ferreira, E. L. Michelotti, S. R. Piettre, J.-H. Sheu und C. S. Swindell, *J. Org. Chem.*, **51**, 2343, (1986).

[4] J. Reisch und H. R. W. Dharmaratne, *Z. Naturforsch.*, **40b**, 636 (1985).

[5] H. J. Hansen, M. Hesse und W. v. Philipsborn, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1 (1978).

[6] E. Ziegler, R. Salvador und T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **94**, 941 (1963).

[7] J. Reisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **299**, 798 (1966).

[8a] K. E. Schulte, J. Reisch, A. Mock und K. H. Kauder, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **296**, 235 (1963); [b] J. Reisch, *Angew. Chem.*, **74**, 783 (1962).

[9] Für Überlassung eines Referenzspektrums von **8** (auch als Dehydratogeibalansin bezeichnenbar) dankt A. B. C. F. Neville (University of Ulster (Coleraine), Nordirland).

[10] Die Konfiguration der "inneren" Doppelbindung in **7b** konnte

nicht bestimmt werden, da keine strukturverwandte Referenz vorlag.

[11] M. F. Grundon, D. M. Harrison, M. G. Magee, M. J. Rutherford und S. A. Surgenor, *Proc. R. Ir. Acad., Sect. B.*, **83b**, 103 (1983).

#### English Summary.

The mechanism of furan-/pyrananellation of 1,3-dicarbonyl compounds utilizing propynyl intermediates was studied with the barbituric acid model. It changes with alkylation conditions. The reaction of *N,N'*-dimethylbarbituric acid with 3-bromoprop-1-yne under phase-transfer-catalysis (ptc) induces dipropynylation, whereas with 3-chloro-3-methylbut-1-yne a furopyrimidone arises. A variant, utilising 3-hydroxy-3-methylbut-1-yne/phosphoryl chloride as the alkylating agent leads to the 3'-methylbuta-5,2'-dienyl arrangement, the pyrano precursor. The same substitution pattern was obtained, using *N*-methylbarbituric acid as the nucleophile. The different ways of formation are discussed, and the results are compared with those reported earlier.