

Notiz über die Bildung von Pyrimidoazepinen aus ϵ -Caprolactim-methyläther und Arylisocyanaten

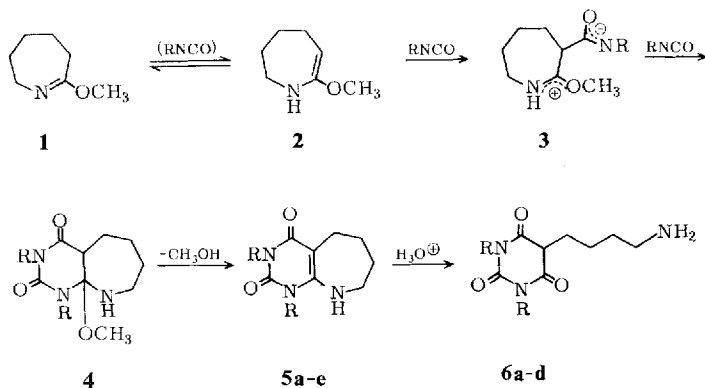
Reinhard Richter* und Henri Ulrich

Donald S. Gilmore Research Laboratories, The Upjohn Company, North Haven, Connecticut 06473, USA

Eingegangen am 31. Juli 1972

Die Fähigkeit des ϵ -Caprolactim-methyläthers (**1**), mit Heterokumulenen Addukte zu bilden, konnte mit der Isolierung eines stabilen 1,4-dipolaren 1:1-Adduktes aus **1** und 2,6-Dimethylphenoxysulfonylisocyanat durch *Bartmann*¹⁾ nachgewiesen werden.

Wir fanden, daß auch die weniger reaktionsfähigen Arylisocyanate mit **1** umgesetzt werden können, wenn die Reaktionen bei 150–155° ausgeführt werden. In niedrigen Ausbeuten (12–38 %) lassen sich 1,3-Diaryl-octahydro-1*H*-pyrimido[4,5-*b*]azepin-2,4-dione (**5a–e**) isolieren. Dabei reagiert **1** sehr wahrscheinlich nicht in seiner Imin- sondern der tautomeren Keten-*O,N*-acetal-Form **2** mit den Arylisocyanaten²⁾. **2** und Arylisocyanat formen einen 1,4-Dipol **3**, der mit weiterem Isocyanat als Dipolarophil das Cycloaddukt **4** bildet. Methanolabspaltung in **4** liefert das Produkt **5**. Verwandte Reaktionen acyclischer Keten-*S,N*-acetale wurden kürzlich auch von *Gompper* und *Wetzel*³⁾ beobachtet.



In Analogie zu anderen 4-Aminouracilen läßt sich die Aminogruppe in **5** durch Erwärmen mit verd. Salzsäure leicht hydrolytisch abspalten; in hohen Ausbeuten entstehen dabei 5-(4-Aminobutyl)-1,3-diarylbarbitursäuren (**6a–d**), deren betainartiger Charakter aus ihrer leichten Löslichkeit in warmer Na_2CO_3 - oder NaHCO_3 -Lösung und kalter 10proz. Salzsäure hervorgeht.

1) *W. Bartmann*, Chem. Ber. **100**, 2938 (1967).

2) Es ist anzunehmen, daß die Protonenverschiebung in **1** unter dem Einfluß von Isocyanat erfolgt; man vgl. dazu: *R. Richter*, Chem. Ber. **105**, 82 (1972); *R. Richter* und *H. Ulrich*, Liebigs Ann. Chem. **743**, 10 (1971); *S. J. Love* und *J. A. Moore*, J. org. Chemistry **33**, 2361 (1968).

3) *R. Gompper* und *B. Wetzel*, unveröffentlicht, zitiert in *R. Gompper*, Angew. Chem. **81**, 348 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 312 (1969).

Experimenteller Teil

1,3-Diaryl-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1H-pyrimido[4,5-b]azepin-2,4-dione (5a–e): Mischungen aus 0.15 mol ϵ -Caprolactim-methyläther (**1**) und 0.5 mol Arylisocyanat werden 3–5 h bei 150–155° gehalten. Nach Abbruch der Reaktionen werden nicht umgesetzte Ausgangsverbindungen i. Vak. weitgehend entfernt und die zurückbleibenden gelben, hochviskosen Mischungen mit etwa 200 ml Äther verdünnt, wobei die Addukte in farblosen Kristallen abgeschieden werden. Mehrstündiges Kühlen auf 0° ist zur Vervollständigung der Kristallabscheidung oft erforderlich. Reinigung der Rohprodukte erfolgt durch Umkristallisieren aus Chloroform/Äther; Schmp. und Ausbeuten siehe Tabelle.

5-(4-Aminobutyl)-1,3-diarylbarbitursäuren (6a–d): Suspensionen von 0.01 mol der Pyrimidoazepine **5a–d** in 30 ml 10proz. Salzsäure werden 30–50 min in einem auf 130° vorgeheizten Ölbad gehalten. Die entstehenden klaren Lösungen (manchmal entstehende geringe Mengen dunkler öligler Beiprodukte lassen sich durch Dekantieren entfernen) werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung vorsichtig neutralisiert, die abgeschiedenen farblosen Kristalle nach 30 min Stehenlassen filtriert und mit Wasser gewaschen. Reinigung der Rohprodukte durch Lösen in 10proz. Salzsäure und Fällen mit NaHCO₃-Lösung; Schmp. und Ausbeuten siehe Tabelle.

Analytische Daten der Verbindungen **5a–e** und **6a–d**

	Aryl	Schmp.	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Masse)		C	Analyse		Halogene
							H	N	
5a	C ₆ H ₅	265°	38	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ (333.3)	Ber.	72.05	5.74	12.61	—
					Gef.	72.07	5.95	12.56	—
b	<i>p</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄	245–247°	16	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ (361.4)	Ber.	73.10	6.41	11.63	—
					Gef.	73.14	6.42	11.54	—
c	<i>p</i> -F—C ₆ H ₄	252–254°	30	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ (369.3)	Ber.	65.03	4.64	11.38	10.29 (F)
					Gef.	64.92	4.66	11.21	10.36
d	<i>p</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄	254°	12	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄ (393.4)	Ber.	67.16	5.89	10.68	—
					Gef.	66.96	5.79	10.41	—
e	<i>p</i> -Cl—C ₆ H ₄	268°	24	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ (402.3)	Ber.	59.72	4.26	10.44	17.62 (Cl)
					Gef.	59.57	4.11	10.19	18.00
6a	C ₆ H ₅	290–292°	88	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ (351.4)	Ber.	68.36	6.02	11.96	—
					Gef.	68.08	6.07	11.66	—
b	<i>p</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄	250°	86	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃ · 1/2 H ₂ O (388.5)	Ber.	68.02	6.75	10.82	—
					Gef.	67.74	6.64	10.69	—
c	<i>p</i> -F—C ₆ H ₄	235°	70	C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ · 1/2 H ₂ O (396.4)	Ber.	60.59	5.09	10.60	9.59 (F)
					Gef.	60.74	5.15	11.00	9.85
d	<i>p</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄	200–210°	80	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅ (411.1)	Ber.	64.22	6.12	10.21	—
					Gef.	64.06	6.25	10.05	—

[292/72]