

GÜNTER HILGETAG, HEINZ PAUL,
JOACHIM GÜNTHER und MARGARETE WITT

Über β -Amino-propionamide und einige andere Umwandlungsprodukte von β -Acylamino-propionitrilen

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 25. September 1963)

β -Tosyl(Cbo)amino-propionitrile lassen sich in Amide oder Thioamide sowie Imidsäureester überführen. Vom β -[*p*-Tosylamino]-propionimidsäureester werden mit Ammoniak das Amidin, mit anderen Aminen entsprechend substituierte Amidine zugänglich. Nach Abspaltung der Schutzgruppe wird das β -Amino-propionamidin in Form von Salzen erhalten.

Das durch Anlagerung von Ammoniak an Acrylnitril nach S. R. BUC¹⁾ leicht zugängliche β -Amino-propionitril (I) läßt sich in Analogie zum Aminoacetonitril^{2,3)} mit äthanol. Salzsäure — wegen der Schwerlöslichkeit des β -Amino-propionitril-hydrochlorids — praktisch nicht in den Imidsäureester überführen.

Nach der Acylierung der Aminogruppe verläuft diese Umsetzung jedoch mit sehr guten Ausbeuten. Solche Schutzgruppen, die schon öfter erfolgreich in der Reihe der α -Amino-nitrile verwendet wurden, setzen die Basizität der Aminogruppe bei gleichzeitiger Erhöhung der Löslichkeit herab, so daß deren störender Einfluß ausgeschaltet wird⁴⁻⁶⁾.

Die Acylierungen von I mit *p*-Tosylchlorid in Pyridin und mit Carbobenzoychlorid in Gegenwart von verd. Natronlauge verlaufen glatt zu den in Äthanol gut löslichen Derivaten IIa und IIb.

Das Tosylamino-Derivat IIa weist günstigere Kristallisationseigenschaften als das Cbo-Derivat IIb auf und fällt in sehr guter Ausbeute an.

Wird IIb mit äthanol. Salzsäure umgesetzt, so entsteht der Imidsäureester nur unter gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppe, so daß unter allen Versuchsbedingungen immer das β -Amino-propionimidsäure-äthylester-dihydrochlorid (III) resultiert, das mit wäbr. Äthanol zum auf diesem Wege bequem zugänglichen β -Alaninester-hydrochlorid VI hydrolysiert werden kann. (A. E. BARKDOL⁷⁾ erhielt ähnlich aus Carbobenzoyaminoessigsäure mit äthanol. Salzsäure den Aminoessigsäure-äthylester.)

1) Org. Syntheses 27, 3 [1947].

2) TH. CURTIUS, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2489 [1898].

3) K. FREUDENBERG, H. EICHEL und F. LEUTERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1183 [1932].

4) M. MENGELBERG, Chem. Ber. 89, 1185 [1956]; 90, 451 [1957]; 91, 1961 [1958]; 92, 977 [1959]; 93, 2230 [1960].

5) G. EHRENSVÄRD und B. DAVIDSON, Ark. Kem., Mineralog. Geol., Ser. A 24, Nr. 6, 10 [1946], zit. nach C. A. 42, 5849g [1948].

6) C. F. JACOBSEN, C. R. Trav. Lab. Carlsberg, Sér. chim. 26, 1 [1947], zit. nach C. 1948 II, 248; C. A. 42, 3393 [1947].

7) J. Amer. chem. Soc. 66, 951 [1944].

Zur Abspaltung der Tosylgruppe aus VIIIa verwendeten wir anfangs eine Methode von DU VIGNEAUD^{14,15}), wobei in die Lösung von VIIIa in flüssigem Ammoniak bis zur Blaufärbung Natrium eingetragen wird. Nach Abdunsten des Ammoniaks ließ sich aus der essigsäuren Lösung des Rückstandes mit Pikrinsäure das β -Amino-propionamidin (X) als Dipikrat in nadelförmigen, gelben Prismen isolieren. Es hat sich jedoch als vorteilhafter erwiesen, die Spaltung nach WEISBLAT und Mitarbb.^{16,17}) bzw. K. PODUSKA, R. RUDINGER und F. ŠORM¹⁸) mit Bromwasserstoff in Eisessig in Gegenwart von Phenol vorzunehmen. Hierbei entsteht das Dihydrobromid von X in 98-proz. Ausbeute.

Ähnlich glatt verläuft die von uns erprobte Freilegung der Aminofunktion mit Chlorwasserstoff in Eisessig (eine Spaltung mit wäbr. Salzsäure erwies sich als unzweckmäßig) zum Dihydrochlorid von X, das sich als identisch (Schmp., IR-Spektrum) mit dem von NAKAMURA und Mitarbb.¹⁹) durch Spaltung des Antibiotikums „Amidinomycin“ erstmalig erhaltenen β -Amino-propionamidin-dihydrochlorid erwies. Damit kann die von S. NAKAMURA²⁰) angegebene Struktur des „Amidinomycins“ als völlig gesichert gelten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β -[*p*-Tosylamino]-propionitril (IIa): In die bei 0–5° bereitete Mischung aus 21 g β -Amino-propionitril mit 28 g Pyridin trägt man in kleinen Portionen 63.5 g feinpulveriges *p*-Tosylchlorid ein. Nach 24 Stdn. wird das Reaktionsprodukt in 500 ccm Wasser gegossen. Das abgeschiedene Öl kristallisiert bald und wird aus Äthanol oder Äthanol/Wasser umgelöst. Farblose Kristalle, Schmp. 86°, Ausb. 66 g (93% d. Th.).

$C_{10}H_{12}N_2O_2S$ (224.3) Ber. C 53.55 H 5.39 N 12.49 Gef. C 53.43 H 5.24 N 12.36

β -Carbobenzoxymino-propionitril (IIb): 17 g Carbobenzoxychlorid und 7 g β -Amino-propionitril werden bei 0° gemischt und anschließend unter ständigem Schütteln langsam mit 50 ccm 8-proz. Natronlauge versetzt. Dabei scheiden sich 13 g (64% d. Th.) IIb kristallin ab. Aus Äthanol/Wasser farblose Blättchen vom Schmp. 74°.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.80 H 5.89 N 12.96

β -[*p*-Tosylamino]-thiopropionamid: 1.3 g IIa werden mehrere Tage in 10 ccm äthanol. Ammoniumhydrogensulfid-Lösung (Sättigen von 30-proz. äthanol. Ammoniak mit Schwefelwasserstoff) stehengelassen. Nach Zugabe von Wasser kristallisieren 1.1 g (73.5% d. Th.) β -[*p*-Tosylamino]-thiopropionamid aus. Aus Äthanol (Zusatz von wenig Wasser) farblose Nadeln, Schmp. 174°.

$C_{10}H_{14}N_2O_2S_2$ (258.4) Ber. C 46.49 H 5.46 Gef. C 46.37 H 5.45

β -Carbobenzoxymino-thiopropionamid: 1.5 g IIb werden mehrere Tage in 15 ccm äthanol. Ammoniumhydrogensulfid-Lösung stehengelassen. Bei Zugabe von Wasser kristallisieren 1.2 g

14) V. DU VIGNEAUD und R. H. SIFFERD, J. biol. Chemistry **108**, 753 [1935].

15) V. DU VIGNEAUD und O. K. BEHRENS, J. biol. Chemistry **117**, 27 [1936].

16) D. J. WEISBLAT, B. J. MAGERLEIN, D. R. MYERS, A. R. HANZE und S. T. ROLFSON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3625 [1953].

17) D. J. WEISBLAT, B. J. MAGERLEIN, D. R. MYERS, A. R. HANZE, E. J. FAIRBURN und S. T. ROLFSON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5893 [1953].

18) Collect. czechoslov. chem. Commun. **20**, 1174 [1955].

19) S. NAKAMURA, K. KARASAWA, H. YONEHARA, N. TANAKA und H. UMEZAWA, Antibiotics [Tokyo], Ser. A **13**, 362 [1960]; **14**, 103 [1961].

20) Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **9**, 641 [1961].

(69 % d. Th.) β -Carbobenzoxyamino-thiopropionamid. Aus Äthanol nadelförmige Prismen vom Schmp. 112°.

$C_{11}H_{14}N_2O_2S$ (238.3) Ber. C 55.44 H 5.92 N 11.76 Gef. C 55.83 H 5.92 N 11.44

β -[*p*-Tosylamino]-propionsäureamid (VII)

a) Beim längeren Erhitzen von 2.0 g β -[*p*-Tosylamino]-propionimidsäure-äthylester-hydrochlorid (IV) in der Nähe des Schmp. bei 144° findet thermische Zersetzung zu 1.2 g (76 % d. Th.) VII statt, wobei Äthylchlorid entweicht.

b) 1.3 g *Ia* werden mehrere Tage mit 35 ccm einer Lösung stehengelassen, die 3 % Wasserstoffperoxid und 1 % Natriumhydroxid enthält. Beim Ansäuern mit verd. Essigsäure scheidet sich 1.0 g VII aus (71 % d. Th.).

c) Die Lösung von 1.3 g *Ia* in 1.5 ccm Schwefelsäure (96–98 %) bleibt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Nach Zugabe von genügend Eis kristallisieren 0.9 g (64 % d. Th.) VII aus. Aus Äthanol/Wasser nadelförmige Kristalle vom Schmp. 104°.

$C_{10}H_{14}N_2O_3S$ (242.3) Ber. C 49.57 H 5.82 N 11.56 Gef. C 50.04 H 5.81 N 11.74

β -Amino-propionimidsäure-äthylester-dihydrochlorid (III): 4 g *Ib* werden in 60 ccm Benzol und 10 ccm absol. Äthanol gelöst. Dann leitet man bei 0° 5 g trockenen Chlorwasserstoff ein. Nach 3 Tagen kristallisieren 2.2 g (60 % d. Th.) III rein aus. Anhaftende Salzsäure entfernt man durch Waschen mit Äther und Benzol. Prismenförmige Kristalle, Schmp. 121° (Zers.).

$C_5H_{12}N_2O \cdot 2HCl$ (189.1) Ber. C 31.76 H 7.46 N 14.82 Gef. C 31.83 H 7.46 N 14.91

β -Amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (VI): 600 mg III werden 15 Min. in 15 ccm 96-proz. Äthanol zum Sieden erhitzt; anschließend filtriert man vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid ab. Beim Einengen der Lösung kristallisieren 200 mg (41 % d. Th.) VI. Durch Zusatz von Äther läßt sich die Ausbeute wesentlich erhöhen. Nadeln aus Äthanol/Äther vom Schmp. 59°.

$C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl$ (153.6) Ber. C 39.09 H 7.87 N 9.12 Cl 23.08
Gef. C 38.93 H 8.17 N 8.96 Cl 23.06

β -[*p*-Tosylamino]-propionimidsäure-äthylester-hydrochlorid (IV): In die Lösung von 11 g *Ia* in 60 ccm Äthanol und 80 ccm Äther wird bei Eiskühlung trockener Chlorwasserstoff bis fast zur Sättigung eingeleitet. Nach 24 Stdn. im Kühlschrank kristallisieren 14 g (93 % d. Th.) IV rein aus. Nach Umfällen in der Kälte aus Äthanol durch Zusatz von Äther Schmp. 144° (Zers.).

$C_{12}H_{18}N_2O_3S \cdot HCl$ (306.8) Ber. C 46.97 H 6.24 N 9.13 Gef. C 47.06 H 6.10 N 9.43

β -[*p*-Tosylamino]-propionsäure-äthylester (V): Bei der Hydrolyse von 2.0 g IV durch Erwärmen in 20 ccm Wasser scheiden sich nach kurzer Zeit 1.2 g V aus (68 % d. Th.). Aus Äthanol/Wasser Nadeln vom Schmp. 92°.

$C_{12}H_{17}NO_4S$ (271.3) Ber. C 53.11 H 6.32 N 5.16 Gef. C 52.81 H 6.17 N 4.84

β -[*p*-Tosylamino]-propionamidin-hydrochlorid (VIIIa): 15 g IV werden in 70 ccm 6–8-proz. äthanol. Ammoniak aufgelöst. Nach einem Tag kristallisiert bereits ein großer Teil des Amidinhydrochlorides aus. Durch Zusatz von Äther erhält man 13 g (96 % d. Th.) VIIIa. Nach Umfällen aus warmem Äthanol mit Äther lange nadelförmige Prismen, Schmp. 150°.

$C_{10}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$ (277.8) Ber. C 43.23 H 5.81 N 15.13 Gef. C 43.45 H 5.67 N 14.99

β -[*p*-Tosylamino]-propionamidin (freie Base von VIIIa): Zu 2.1 g VIIIa in 20 ccm Wasser gibt man langsam unter Rühren 5 ccm 8-proz. Natronlauge. Es scheidet sich fast quantitativ die freie Base in farblosen Prismen ab. Aus Äthanol Schmp. 144°.

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$ (241.3) Ber. C 49.77 H 6.26 S 13.29 Gef. C 49.96 H 6.32 S 13.48

β-[*p*-Tosylamino]-*N,N*-dimethyl-propionamidin-hydrochlorid (*VIIIb*): Ein Gemisch aus 1.0 g *IV*, 0.5 g Dimethylamin (Äthanol. Lösung) und 50 ccm Äthanol wird 4 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Durch Zugabe von Äther kristallisieren 0.8 g (80% d. Th.) *VIIIb* aus. Aus Methanol/Äthanol (1:1), mit Äther umgefällt, nadelförmige Kristalle, Schmp. 225° (Zers.).

$C_{12}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl$ (305.8) Ber. C 47.12 H 6.59 N 13.74 Gef. C 46.96 H 6.51 N 13.44

β-[*p*-Tosylamino]-*N*-benzyl-propionamidin-hydrochlorid (*VIIIc*): Zur Lösung von 1.0 g *IV* in 25 ccm Äthanol fügt man 1.0 ccm Benzylamin und läßt das Gemisch mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach Zugabe von Äther scheiden sich 1.0 g (83% d. Th.) *VIIIc* kristallin ab. Nach Umfällen aus Äthanol mit Äther Nadeln vom Schmp. 132–133°.

$C_{17}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl$ (367.9) Ber. C 55.50 H 6.03 N 11.42 Gef. C 55.39 H 5.98 N 11.24

β-[*p*-Tosylamino]-*N*-phenyl-propionimidsäure-äthylester (*IX*): 3.0 g *IV* löst man in einem Gemisch von 15 ccm Äthanol und 2 ccm Anilin. Nach Zugabe von etwa 50 mg Natrium bildet sich Ammoniumchlorid, von dem abfiltriert wird. Beim Einengen der Lösung kristallisieren 2.0 g (59% d. Th.) *IX*. Aus Äthanol Prismen vom Schmp. 88°.

$C_{18}H_{22}N_2O_3S$ (346.5) Ber. C 62.40 H 6.40 N 8.09 Gef. C 62.39 H 6.37 N 7.95

β-Amino-propionamidin-dipikrat (*X*-Dipikrat): 0.5 g *VIIIa* werden in 100–150 ccm trockenem, flüssigem Ammoniak (Dreihalskolben) gelöst. Unter Rühren fügt man 450 mg Natrium in kleinen Portionen hinzu, bis eine beständige Blaufärbung der Lösung eintritt, die durch Zugabe von etwas Ammoniumchlorid beseitigt wird. Nach Wegdunsten des Ammoniaks unter Rühren wird der Rückstand in 60 ccm 10-proz. Essigsäure aufgenommen. Man schüttelt mit Tierkohle und gibt zum klaren Filtrat 800 mg Pikrinsäure, die sich bei schwachem Erhitzen löst. Innerhalb von 24 Stdn. fallen 800 mg (81% d. Th.) *X*-Dipikrat in Form gelber, nadel-förmiger Prismen aus. Das Salz beginnt sich bei 215° zu zersetzen, der Schmp. liegt wesentlich höher und ist nicht genau anzugeben (230–250°).

$C_3H_9N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (545.4) Ber. C 33.04 H 2.77 Gef. C 33.24 H 2.85

β-Amino-propionamidin-dihydrobromid (*X*-Dihydrobromid): Ein Gemisch von 4 g *VIIIa*, 1 g Phenol und 25 ccm 35-proz. Bromwasserstoff in Eisessig wird im Bombenrohr 3 Stdn. auf 80° erhitzt. Aus der tiefbraunen Lösung scheiden sich beim Abkühlen lange, farblose Nadeln ab. Aus der Mutterlauge fällt durch Zusatz von Äther nur noch eine geringe Menge an Kristallen aus. Durch Waschen mit absol. Äther wird das Dihydrobromid nahezu rein erhalten, Schmp. 162°, Ausb. 3.5 g (98% d. Th.). Zur Analyse wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert; feine, farblose Kriställchen vom Schmp. 162°.

$C_3H_9N_3 \cdot 2HBr$ (249.0) Ber. C 14.47 H 4.41 N 16.88 Gef. C 14.56 H 4.44 N 16.84

β-Amino-propionamidin-dihydrochlorid (*X*-Dihydrochlorid): 1 g *VIIIa* und 15 ccm 22-proz. Chlorwasserstoff in Eisessig werden im Bombenrohr 3–4 Stdn. auf 120° erhitzt. Aus der farblosen Flüssigkeit fällt mit Äther das *X*-Dihydrochlorid nahezu quantitativ aus und wird zur Analyse zweimal aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Hygroskopische, farblose Blättchen vom Schmp. 167°, Ausb. 0.5 g (88% d. Th.).

$C_3H_9N_3 \cdot 2HCl$ (160.0) Ber. C 22.50 H 6.87 N 26.25 Gef. C 22.67 H 6.65 N 26.01