

Hans Behringer und Rainer Schunck¹⁾

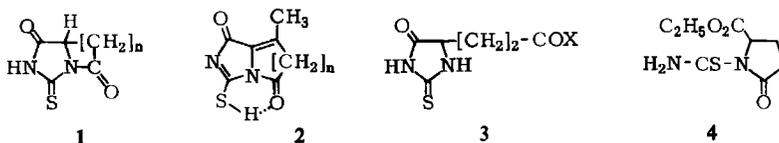
Über einige Umsetzungen des 1-Lactams von 2-Thio-hydantoin-[β -propionsäure]-(5)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 2. August 1966)

Die Äthanolyse des 1-Lactams von 2-Thio-hydantoin-[β -propionsäure]-(5) **1** ($n=2$) in Gegenwart von Triäthylamin verläuft anomal unter Öffnung des Thiohydantoinrings zu dem Thio-carbamoyl-ester der Struktur **4**. Umsetzung des Lactams mit HN_3 bei 150° und darauffolgende saure Hydrolyse liefert α,γ -Diamino-buttersäure. Das Lactam reagiert nach Friedel-Crafts mit reaktionsfähigen Aromaten zu 5-Aroyläthyl-2-thio-hydantoinen **6**, deren Entschwefelung mit Raney-Nickel einen Weg zu γ -Aroyl- α -amino-buttersäuren **7** eröffnet.

2-Thio-hydantoin-lactame **1** wirken auf Amine acylierend und geben damit 2-Thio-hydantoin-[ω -carbonsäure]-(5)-amide, z. B. **3** ($\text{X} = \text{NC}_5\text{H}_{10}$)²⁾. Wir haben nach präparativ verwertbaren Reaktionen mit anderen Nucleophilen gesucht und beschreiben hier den Verlauf der Äthanolyse des 1-Lactams von 2-Thio-hydantoin-[β -propionsäure]-(5) (**1**, $n=2$), eine Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsäure und die Reaktion nach Friedel-Crafts.



Äthanolyse

Während beim ungesättigten Analogon **2** ($n=1$) des Propiolactams **1** ($n=2$) die Alkohololyse spontan erfolgt²⁾, bedarf sie bei letzterem wie bei der zugehörigen Säure der Protonenkatalyse. Wurde **1** ($n=2$) jedoch in Gegenwart von Triäthylamin mit Äthanol behandelt, so entstand ein Isomeres des Äthylesters **3** ($\text{X} = \text{OC}_2\text{H}_5$). Aus IR-spektroskopischen Befunden und aus chemischen Gründen möchten wir für dieses Umwandlungsprodukt die Thioureido-Ester-Struktur **4** vorschlagen. Das IR-Spektrum (in Methylenechlorid) zeigt NH-Banden für ein primäres Amid bei 3520 und

¹⁾ Teil der Dissertat. R. Schunck, Univ. München 1964.

²⁾ H. Behringer und R. Schunck, Chem. Ber. 100, 564 (1967), vorstehend.

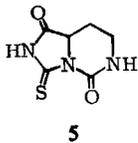
3300/cm und zwei Carbonylbanden bei 1745 und 1730/cm. Charakteristisch für eine Thioharnstoff-Gruppierung ist die Amid-I-Bande ($\nu_{\text{C}=\text{S}}$) bei 1205/cm und die Amid-II-Bande bei 1585/cm. Eine Amid-I-Bande für eine Carbonylgruppe fehlt dagegen³⁾.

Bekanntlich lassen sich (Thio)Hydantoine mit Basen zu (Thio)Ureidosäuren aufspalten, die oft schon bei neutraler Reaktion recyclisieren. Dagegen sollen Thioureidoester auch in saurem Gebiet sehr viel schwerer cyclisierbar sein⁴⁾. Übereinstimmend damit ließ sich **4** selbst aus $2n$ HCl umkristallisieren; erst nach zweimaligem Abdampfen der sauren Lösungen wurde die freie 2-Thio-hydantoin-[β -propionsäure]-(5) erhalten. Zur Umwandlung von **4** in den Thiohydantoinester mußte 1 Stde. mit Äthanol/Chlorwasserstoff gekocht werden.

Bei der Alkohololyse des Lactams **1** ($n=2$) in Gegenwart von Triäthylamin erweist sich somit überraschenderweise der Thiohydantoinring instabiler als der Lactamring, welcher bei der Aminolyse sowie bei der sauren und alkalischen Hydrolyse ausschließlich geöffnet wird. Weder unsubstituiertes 2-Thio-hydantoin noch der Ester **3** ($\text{X} = \text{OC}_2\text{H}_5$) veränderten sich beim Kochen mit Äthanol/Triäthylamin.

Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure

Mit chloroformischer HN_3 -Lösung bei 150° im Rohr entstand in guter Ausbeute ein rotes, nichtkristallines Pulver vom Zers.-P. 225° , dessen Analyse einen Mehrgehalt von NH gegenüber dem Ausgangsmaterial **1** ($n=2$) anzeigte. Die Substanz löste sich in verd. Laugen und in konz. Säuren, wurde aber erst mit Salzsäure oberhalb 130° unter Gasentwicklung entfärbt. Als Hauptbestandteil des sauren Hydrolysats ließ sich papierchromatographisch α,γ -Diamino-buttersäure nachweisen. Sie wurde auch präparativ als Pikrat in 69-proz. Ausbeute isoliert. Hiernach erscheint Struktur **5** für das Reaktionsprodukt von **1** ($n=2$) mit HN_3 naheliegend, das analog wie beim K. F. Schmidt- bzw. Curtius-Abbau entstanden sein dürfte. Allerdings gibt selbst das gereinigte Produkt nur ein verwaschenes IR-Spektrum ohne scharfe Banden, so daß es sich bei **5** um ein Gemisch offenkettiger Oligomerer handeln kann. Eine Molekulargewichtsbestimmung war wegen der ungünstigen Löslichkeit nicht möglich.



Reaktion nach Friedel-Crafts

Unter den üblichen Bedingungen reagierte lediglich das Lactam **1** ($n=2$), nicht aber das höhere Homologe **1** ($n=3$)²⁾ und die ungesättigten 5- bzw. 6-Ring-Analogen **2** ($n=1$ bzw. 2)²⁾. Mit Mesitylen trat die gewünschte Umsetzung noch ein, jedoch nicht mehr mit Benzol (Tab.). Die elektrophile Aktivität von **1** ($n=2$) ist demnach etwa der von Trinitro-benzoldiazoniumchlorid vergleichbar.

³⁾ R. Mecke und R. Mecke, Chem. Ber. **89**, 343 (1956).

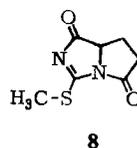
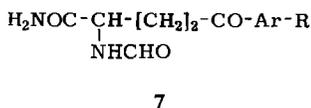
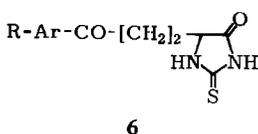
⁴⁾ C. Harries und M. Weiss, Liebigs Ann. Chem. **327**, 355 (1903).

Friedel-Crafts-Reaktion des 1-Lactams von 2-Thio-hydantoin-[β -propionsäure]-(5).
5-Aroyläthyl-2-thio-hydantoin **6**

	R - ArH	Molverhältnis 1 (n=2) : R - ArH : AlCl ₃	% Ausb.
6a	Anisol	1 : 1.3 : 2	61
b	Resorcin	1 : 1.1 : 2	28
c	Mesitylen	1 : 1.2 : 2	20
—	Benzol	1 : *) : 2.5	0

*) Benzol als Lösungsmittel im Überschuß.

Aus dem 4-Methoxy-Derivat **6a** (R = 4-CH₃O) wurde bei der Entschwefelung mit Raney-Nickel eine Verbindung erhalten, für welche wir aus Analogiegründen (vgl. l. c.²⁾, Abschnitt II) die Konstitution des α -Formamino- γ -[4-methoxy-benzoyl]-buttersäureamids **7** (R = 4-CH₃O) vorschlagen möchten. Die Reaktionsfolge bietet damit die Möglichkeit zur Darstellung von γ -Aroyl- α -amino-buttersäuren.



Verglichen mit dem 5-Ringlactam **1** (n=2) kann man die mangelnde Reaktivität des ungesättigten Analogens **2** (n=1) vielleicht auf die Funktion des Lactamcarbonyls als Wasserstoffbrücken-Acceptor zurückführen, wodurch der aktivierende Angriff von AlCl₃ auf den Carbonylsauerstoff erschwert wird. Bei der Aminolyse oder Hydrolyse ist dagegen der Carbonylkohlenstoff des Lactams das elektrophile Zentrum.

Bei Umsetzungen mit *methylenaktiven Verbindungen* und *Enaminen* war damit zu rechnen, daß die nicht unbeträchtliche Acidität der in 2-Stellung unsubstituierten 2-Thio-hydantoin des Typs **1** die beabsichtigte Reaktion verhindert. Es wurde deshalb auch das aus **1** (n=2) und Diazomethan analog⁵⁾ darstellbare, nicht mehr acide *S*-Methyl-Derivat **8** herangezogen.

Tatsächlich ließen sich CH-acide Verbindungen wie Malodinitril oder Acetaminomalonester in Pyridin mit **1** (n=2) *nicht* kondensieren. Beim Versuch, Natrium-acetaminomalonester in Tetrahydrofuran in Reaktion zu bringen, wurde offensichtlich nur ein Natriumsalz von **1** (n=2) erhalten, da daraus beim vorsichtigen Ansäuern das Lactam zurückisoliert werden konnte.

Auch die Umsetzung mit Enaminen führte *nicht* zum gewünschten Ergebnis. Mit Piperidino-propylen in Tetrahydrofuran wurde lediglich das Piperidid von **3** (X=NC₅H₁₀) gewonnen. Auch hier ist es möglich, daß das Enamin protoniert wird und dadurch seinen nucleophilen Charakter verliert. Aber auch das nicht acide Lactam **8** reagierte mit dem Enamin wieder nur unter Übertragung von Piperidin, wie aus der Zusammensetzung des Reaktionsproduktes zu ersehen war.

Für die materielle Förderung der Untersuchung danken wir dem *Fonds der Chemischen Industrie* ergebenst.

⁵⁾ H. Biltz, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1792 (1909); T. B. Johnson und B. H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. **34**, 1048 (1912); E. Cattelain und P. Chabrier, Bull. Soc. chim. France **1947**, 639.

Beschreibung der Versuche*)

2-Thio-hydantoin- $[\beta$ -propionsäure]- (5) -äthylester (3, $X = OC_2H_5$)

a) 3.4 g des Lactams 1 ($n=2$) wurden in 20 ccm absol. Äthanol unter Einleiten von trockenem HCl 3 Stdn. gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieben 1.8 g (41 %) farblose Nadeln vom Schmp. $97-98^\circ$ (Benzol).

$C_8H_{12}N_2O_3S$ (216.3) Ber. C 44.42 H 5.60 N 12.95 Gef. C 44.76 H 5.78 N 12.79

b) Aus 3.4 g 2-Thio-hydantoin- $[\beta$ -propionsäure]- (5) in 40 ccm absol. Äthanol unter Durchleiten von HCl -Gas wurden nach 3stdg. Kochen unter Rückfluß 3.5 g (90 %) Substanz erhalten, die nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt war.

2-Äthoxycarbonyl-1-thiocarbamoyl-pyrrolidon- (5) (4): Eine Lösung von 10.0 g (59 mMol) 1 ($n=2$) in 50 ccm Äthanol und 2.0 ccm (15 mMol) Triäthylamin wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus wasserhaltigem Äthanol umkristallisiert: 6.3 g (50 %) derbe Spieße vom Schmp. $111-113^\circ$.

$C_8H_{12}N_2O_3S$ (216.3) Ber. C 44.42 H 5.60 N 12.95 S 14.83

Gef. C 44.46 H 5.69 N 13.06 S 14.76

Mol.-Gew. 226 (nach Beckmann in Benzol)

IR: in KBr: 3280, 3180, 3100, 2950, 1725, 1700, 1600, 1325, 1190/cm; in Methylenchlorid: 3520, 3300, 3000, 1745, 1730, 1585, 1350, 1205/cm.

Hydrolyse: 1.0 g 4 ergaben nach zweimaligem Abdampfen mit 2n HCl 0.7 g (80 %) 2-Thio-hydantoin- $[\beta$ -propionsäure]- (5) (Schmp., Misch-Schmp., IR-Spektrum (KBr)).

Alkoholyse: 0.2 g 4 wurden in 5 ccm mit HCl gesätt. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Toluol umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. $93-95^\circ$. Misch-Schmp. und IR-Spektrum (KBr) bewiesen die Identität dieses Produkts mit 3 ($X = OC_2H_5$).

Versuch, 3 ($X = OC_2H_5$) in 4 umzuwandeln: 0.10 g des Esters wurden mit 3 Tropfen Triäthylamin in 5 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb (nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum (KBr)) nur Ausgangsmaterial.

Versuch, 2-Thio-hydantoin mit Äthanol/Triäthylamin umzusetzen: 5.0 g 2-Thio-hydantoin wurden mit 2.0 ccm Triäthylamin in 30 ccm Äthanol 10 Stdn. gekocht. Ungelöstes Material und, nach Abziehen des Lösungsmittels, der Rückstand waren nach IR-Spektrum (KBr) unverändertes Ausgangsmaterial.

1 ($n=2$) und Stickstoffwasserstoffsäure: 3.4 g (20 mMol) 1 ($n=2$) wurden mit 15.0 ccm chloroformischer HN_3 -Lösung (enthaltend 1.14 g HN_3 , 26.5 mMol) im Bombenrohr 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Danach hatten sich 3.6 g (97 %) eines dunkelroten, erstarrten Schaumes abgeschieden. Umlösen aus Eisessig ergab unter bedeutenden Verlusten ein rotes, nichtkristallines Pulver vom Zers.-P. 225° (5?).

$C_6H_7N_3O_2S$ (185.2) Ber. C 38.91 H 3.81 N 22.69 Gef. C 38.77 H 3.99 N 22.52

α,γ -Diamino-buttersäure: 2.0 g (11 mMol) der roten Substanz wurden mit 25 ccm 2n HCl im Rohr 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Klären mit Aktivkohle wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst und mit 2.5 g (11 mMol) Pikrinsäure

*) Die Schmp. sind nicht korrigiert.

versetzt. Nach 2 Tagen waren 2.6 g (69%) *Pikrat der α,γ -Diamino-buttersäure* ausgefallen. Das Produkt war nach Zers.-P. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material. Der chromatographische Vergleich wurde im System Phenol/Wasser (aufsteigend) durchgeführt.

5-[2-(4-Methoxy-benzoyl)-äthyl]-2-thio-hydantoin (**6a**): 5.0 g (30 mMol) **1** ($n=2$) und 4.2 g (39 mMol) *Anisol* in 20 ccm Nitromethan wurden portionsweise mit 8.0 g (60 mMol) $AlCl_3$ versetzt, wobei eine dunkelrote Lösung entstand, die nach 30 Min. in Eis/Salzsäure eingebracht wurde. Der ausgefallene Niederschlag ergab nach Waschen mit 2*n* HCl und Äther 5.5 g (61%) vom Schmp. 210° (Zers.) (Isopropylalkohol).

$C_{13}H_{14}N_2O_3S$ (278.3) Ber. C 56.10 H 5.08 N 10.07 Gef. C 56.10 H 5.22 N 10.34

5-[2-(2.4-Dihydroxy-benzoyl)-äthyl]-2-thio-hydantoin (**6b**): 5.0 g (30 mMol) **1** ($n=2$) und 3.6 g (33 mMol) *Resorcin*, in 25 ccm Nitromethan suspendiert, wurden mit 8.0 g (60 mMol) $AlCl_3$ portionsweise versetzt und nach 10 Min. wie üblich aufgearbeitet. Die wäflr.-salzsaure Lösung wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand des Ätherextrakts lieferte nach Lösen in Äthanol, Behandeln mit Aktivkohle und Ausfällen mit Wasser 2.3 g (28%) Substanz vom Zers.-P. 210°. Das Analysenpräparat zeigte den Zers.-P. 240°.

$C_{12}H_{12}N_2O_4S$ (280.3) Ber. C 51.42 H 4.32 N 10.00 Gef. C 51.41 H 4.56 N 9.53

5-[2-(2.4.6-Trimethyl-benzoyl)-äthyl]-2-thio-hydantoin (**6c**): 5.0 g (30 mMol) **1** ($n=2$) und 4.3 g (36 mMol) *Mesitylen* wurden in 20 ccm Nitromethan aufgeschlämmt bzw. gelöst und mit 8.0 g (60 mMol) $AlCl_3$ portionsweise versetzt. Die dunkle Lösung wurde nach 50 Stdn. bei Raumtemp. mit Eis zersetzt und mit Äther extrahiert. Aus der äthanol. Lösung des Rückstandes konnten durch vorsichtige Fällung mit Wasser 1.7 g (20%) Substanz erhalten werden, die aus Benzol oder wasserhaltigem Isopropylalkohol umgelöst wurde; Zers.-P. 176°.

$C_{15}H_{18}N_2O_2S$ (290.5) Ber. C 62.02 H 6.26 N 9.64 S 11.04
Gef. C 62.32 H 6.42 N 9.26 S 10.95

Vergeblicher Versuch, 1 ($n=2$) mit Benzol umzusetzen: Das Lactam ist zwar in Benzol unlöslich, doch erhielt man aus 5.0 g (30 mMol) **1** ($n=2$), 10.0 g (75 mMol) $AlCl_3$ und 50 ccm Benzol beim Erhitzen unter Rückfluß eine klare Lösung. Nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß, Abkühlen und Zersetzen mit Eis und verd. Salzsäure erhielt man 5.0 g unverändertes Lactam zurück.

α -Formamino- γ -[4-methoxy-benzoyl]-buttersäureamid (**7**, $R=4-CH_3O$): 4.3 g **6a** wurden in 100 ccm feuchtem Tetrahydrofuran mit 45 g frischem Raney-Nickel 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann abfiltriert und der Nickel-Rückstand viermal mit je 100 ccm Tetrahydrofuran ausgekocht. Nach Abdampfen der vereinigten Filtrate i. Vak. konnte der Rückstand aus Methanol kristallisiert werden: 1.4 g (35%). Zur Analyse mehrmals aus Methyl-isopropylketon umkrist., Schmp. 155–156°.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264.3) Ber. C 59.07 H 6.11 N 10.60 Gef. C 59.47 H 5.89 N 10.48

3-Lactam der 5-Oxo-2-methylmercapto- Δ^1 -imidazolin- $[\beta$ -propionsäure]-*(4)* (**8**): 0.8 g **1** ($n=2$) (4.7 mMol) in 20 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 20 ccm einer ätherischen Lösung von Diazomethan (aus 1.5 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt und 3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus Methanol umgelöst: 0.4 g (46%) farblose Nadeln. Zur Analyse aus Benzol umkrist., Schmp. 146–147°.

$C_7H_8N_2O_2S$ (184.2) Ber. C 45.64 H 4.38 O 17.37 Gef. C 45.74 H 4.56 O 17.37

Piperidid der 5-Oxo-2-methylmercapto- Δ^1 -imidazolin- $[\beta$ -propionsäure]-*(4)*: 184 mg (1 mMol) **8** und 165 mg (1 mMol) frisch destilliertes 1-Piperidino-cyclohexen-*(1)* wurden in 5 ccm Tetrahydrofuran suspendiert bzw. gelöst. Nach 48 Stdn. Stehenlassen wurde die nun

klare, gelbe Lösung i. Vak. verdampft und der Rückstand aus einem Eisessig/Ligroin-Gemisch umgelöst; Schmp. 147°.

$C_{12}H_{19}N_3O_2S$ (269.4) Ber. C 53.50 H 7.11 N 15.60 Gef. C 53.78 H 7.12 N 15.36

Versuchte Umsetzungen von I (n=2)

a) *Mit Natrium-acetaminomalonester*: Eine Suspension von *Natrium-acetaminomalonester* aus 0.23 g (0.01 g-Atom) *Natrium* und 2.2 g (10 mMol) *Acetaminomalonsäure-äthylester* in 30 ccm Tetrahydrofuran ergab beim Zusatz von 1.7 g (10 mMol) *Lactam* einen farblosen Niederschlag. Nach Erwärmen und Abkühlen wurde abgesaugt, das erhaltene farblose Pulver in wenig Wasser gelöst, die Lösung vorsichtig angesäuert und der ausgefallene Niederschlag sofort isoliert: Zers.-P. 203°, wie Ausgangslactam. Im Filtrat ließ sich durch Eindampfen *Acetaminomalonester* (Schmp. 90–93°) nachweisen.

b) *Mit Piperidino-propylen*: Die Suspension von 1.0 g (5.7 mMol) *Lactam* in 5.0 ccm Tetrahydrofuran ergab bei Zusatz von 0.70 g (5.6 mMol) *1-Piperidino-propylen-(1)* (Erwärmung) eine klare Lösung. Sie wurde nach 24stdg. Stehenlassen eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umgelöst: 1.0 g (67%), Schmp. 202–204°. Es handelt sich um das *Piperidid 3* ($X=NC_5H_{10}$) der 2-Thio-hydantoin- $[\beta$ -propionsäure]- (5) .

$C_{11}H_{17}N_3O_2S$ (255.3) Ber. N 16.46 Gef. N 16.48

Das Vergleichspräparat wurde durch Erwärmen von etwas *Lactam* in *Piperidin* und Digerieren des Reaktionsproduktes mit 2*n* HCl hergestellt.

[369/66]