

Neue Aminosäure-Derivate¹⁾

Joachim Gante* und Günther Mohr

Forschungslaboratorien der Firma E. Merck, Darmstadt,
D-6100 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

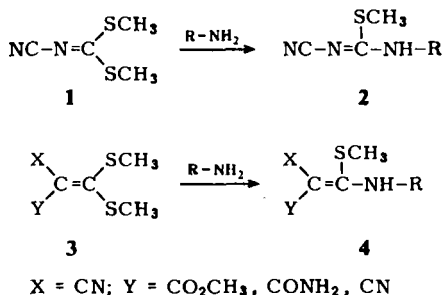
Eingegangen am 10. Juli 1974

Die Bis(methylthio)methylen-Verbindungen **5a–d** ergeben bei Reaktion mit Aminosäureestern die *N*-substituierten Aminosäure-Derivate **6a–d**. Diese reagieren mit Aminen zu den Heterocyclen **7** oder den offenkettigen Verbindungen **8**, mit Hydrazinhydrat und Hydroxylamin zu den Heterocyclen **9, 10** und **11**.

New Amino Acid Derivatives¹⁾

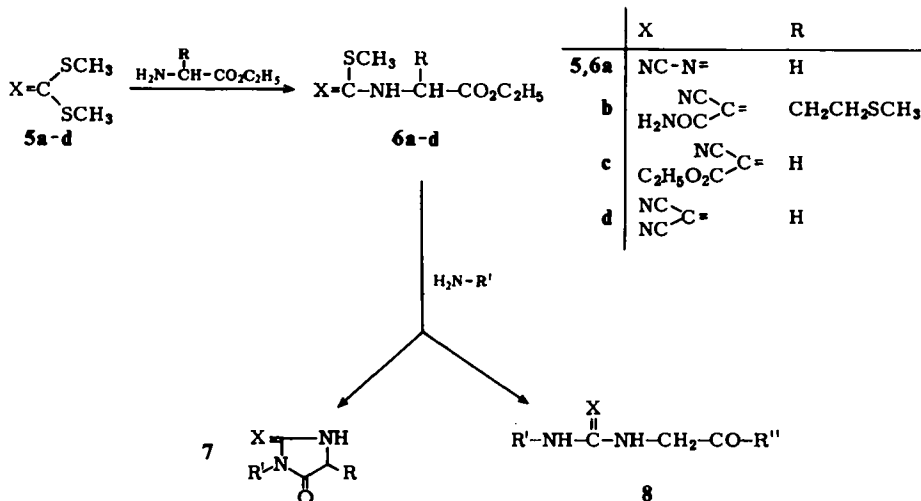
The bis(methylthio)methylene compounds **5a–d** react with esters of amino acids to yield the *N*-substituted amino acid derivatives **6a–d**. With amines these react to give the heterocycles **7** or open-chain compounds **8**, with hydrazine hydrate and hydroxylamine to form the heterocycles **9, 10**, and **11**.

Es ist bekannt, daß sich (Cyanimido)dithiokohlensäure-dimethylester²⁾ (**1**) und verschieden substituierte, aus Verbindungen mit aktiven Methylengruppen durch Umsetzung mit Schwefelkohlenstoff und einem methylierenden Agens erhältliche Ketendithioacetale³⁾ (**3**) mit Aminen zu *N*-Cyan-*S*-methylisothioharnstoffen⁴⁾ (**2**) bzw. Keten-*S,N*-acetalen⁵⁾ (**4**) umsetzen.



- 1) Vorläufige Mittel.: J. Gante und G. Mohr, *Angew. Chem.* **83**, 886 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 807 (1971).
- 2) R. J. Timmons und L. S. Wittenbrook, *J. Org. Chem.* **32**, 1566 (1967); A. Hantzsch und M. Wolvekamp, *Liebigs Ann. Chem.* **331**, 265 (1904).
- 3) R. Gompper und W. Töpfl, *Chem. Ber.* **95**, 2861 (1962).
- 4) C. G. McCarty, J. E. Parkinson und D. M. Wieland, *J. Org. Chem.* **35**, 2067 (1970); J. S. Davidson, *Chem. Ind. (London)* **1965**, 1977.
- 5) R. Gompper und W. Töpfl, *Chem. Ber.* **95**, 2871 (1962).

Setzt man bei der Reaktion als Amin-Komponente Aminosäureester ein, so entstehen die analogen Produkte, die sich jedoch durch eine zusätzliche funktionelle Gruppe im Molekül auszeichnen und somit erweiterte Reaktionsmöglichkeiten aufweisen sollten.



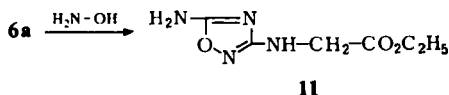
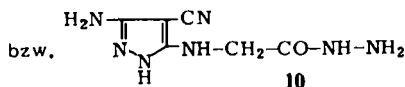
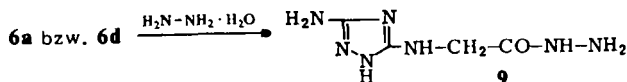
7	X	R	R'
a	NC-N=	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
b	NC-N=	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
c	NC-N=	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
d	NC-N=	H	$[\text{CH}_2]_2\text{C}_6\text{H}_5$
e	NC-N=	H	$\text{c-C}_8\text{H}_{11}$
f	$\text{H}_2\text{NOC}-\overset{\text{NC}}{\text{C}}=$	$[\text{CH}_2]_2\text{SCH}_3$	H
g	$\text{H}_2\text{NOC}-\overset{\text{NC}}{\text{C}}=$	$[\text{CH}_2]_2\text{SCH}_3$	CH_3
h	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}-\overset{\text{NC}}{\text{C}}=$	H	CH_3

8	X	R'	R''
a	NC-N=	CH_3	NHCH_3
b	NC-N=	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$
c	NC-N=	$\text{C}_8\text{H}_{17-n}$	$\text{NH}-\text{C}_8\text{H}_{17-n}$
d	NC-N=	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
e	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}-\overset{\text{NC}}{\text{C}}=$	CH_3	NHCH_3
f	$\text{NC}-\overset{\text{NC}}{\text{C}}=$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
g	$\text{NC}-\overset{\text{NC}}{\text{C}}=$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	OC_2H_5

In der Tat wurde bei der Reaktion des aus Cyanamid über den entsprechenden Dithiokohlensäure-dimethylester **5a** erhältlichen Aminosäure-Derivates **6a** mit äquimolaren Mengen eines aliphatischenamins die Bildung der Hydantoin-Analoga **7a–e** beobachtet. Aus dem entsprechenden, über **5b** erhältlichen Cyanacetamid-Derivat **6b** entstanden die analogen Hydantoin-**7f** und **g** mit überschüssigem Ammoniak bzw. Methylamin bei Raumtemperatur. Bei Anwendung desamins in mehrfachem Überschuß reagierte **6a** unter doppelter Aminolyse zu offenkettigen Produkten, den *N*-Cyanguanidinen **8a–d**.

Das aus Cyanessigester über **5c** erhaltene **6c** zeigte sich reaktionsträger und reagierte – wie im Falle des Benzylamins – entweder gar nicht oder – mit Methylamin – zu einem Gemisch aus Heterocyclus und offenkettiger Verbindung (**7h** bzw. **8e**). Bei **6d** – erhalten aus Malononitril über **5d** – führte die Reaktion – auch mit äquimolarer Menge Amin – nur zum offenkettigen **8f** und dem noch die Estergruppierung von **6d** enthaltenden **8g**. Mit aromatischen Aminen, wie Anilin und *p*-Anisidin, trat in keinem Falle Reaktion ein. Die Verbindungen **6**, **7** und **8** sind bislang von anderer Seite nicht beschrieben worden.

An den Beispielen **6a** und **d** konnte gezeigt werden, daß mit Hydrazinhydrat in Äthanol entsprechend der von Davidson bzw. Gompper festgestellten Reaktionsweise der analogen Cyanamid-⁶⁾ bzw. Cyanessigsäure- und Malononitril-Derivate⁷⁾ (2 bzw. 3) Reaktion zum 1,2,4-Triazol **9** bzw. Pyrazol **10** stattfindet.



Mit Phenylhydrazin trat keine Umsetzung zu den entsprechenden phenylsubstituierten Heterocyclen ein. Während **6a** mit Hydroxylamin in bescheidener Ausbeute zu dem zu **9** analogen 1,2,4-Oxadiazol **11** reagierte, fand mit **6d** keine entsprechende Reaktion statt.

Die Konstitution aller neuen Verbindungen wird durch die IR-Spektren bestätigt.

⁶⁾ J. S. Davidson, J. Chem. Soc. C **1969**, 194.

⁷⁾ R. Gompper und W. Töpfl, Chem. Ber. **95**, 2881 (1962).

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman IR 5 (KBr-Preßling) gemessen.

N-[Cyanimino(methylthio)methyl]glycin-äthylester (**6a**): Zu einem Gemisch aus 186.5 g (1.28 mol) (Cyanimido)dithiokohlensäure-dimethylester²⁾ (**5a**), 179.0 g (1.28 mol) Glycin-äthylester-hydrochlorid und 2.56 l absol. Äthanol wurden unter Rühren 640 ml einer 2 N absol. alkoholischen Natriumäthylat-Lösung gegeben. Nach 6 h Rückfluß unter Rühren wurde vom Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit 300 ml Wasser digeriert und abgesaugt. Nach Lösen in 200 ml heißem Äthanol (A-Kohle) wurde mit 1 Liter heißem Wasser versetzt und der beim langsamen Abkühlen entstandene Niederschlag filtriert. Ausb. 190.9 g (74%), Schmp. 100–101°C.

IR (KBr): NH 3270, C≡N 2175, C=O 1743 cm⁻¹.

C₇H₁₁N₃O₂S (201.2) Ber. C 41.80 H 5.48 N 20.90 S 15.90
Gef. C 42.08 H 5.73 N 20.70 S 16.29

N-[2-Carbamoyl-2-cyan-1-(methylthio)vinyl]-DL-methionin (**6b**): Analog **6a**, ausgehend von 106.0 g (0.56 mol) 2-Cyan-3,3-bis(methylthio)acrylamid³⁾ (**5b**), 120 g (0.56 mol) DL-Methioninäthylester-hydrochlorid, 280 ml einer 2 N absol. alkoholischen Natriumäthylat-Lösung und 120 ml absol. Äthanol durch 8 h Rückfluß. Nach Zugabe von Wasser zur alkoholischen Lösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei das Reaktionsprodukt als Öl zurückblieb. Ausb. 162.0 g (91%), $n_D^{20} = 1.5956$.

IR (KBr): C≡N 2185, C=O 1745 cm⁻¹.

C₁₂H₁₉N₃O₃S₂ (317.3) Ber. C 45.43 H 6.03 N 13.23 Gef. C 45.15 H 6.05 N 12.98

N-[2-Äthoxycarbonyl-2-cyan-1-(methylthio)vinyl]glycin-äthylester (**6c**): Analog **6a**, ausgehend von 20.0 g (0.092 mol) 2-Cyan-3,3-bis(methylthio)acrylsäure-äthylester³⁾ (**5c**), 12.8 g (0.092 mol) Glycin-äthylester-hydrochlorid, 92 ml 1 N alkoholische Natriumäthylat-Lösung und 100 ml absol. Äthanol. Ausb. 17.6 g (70%), Schmp. 70°C (aus Cyclohexan).

IR (KBr): C≡N 2200, C=O 1740 cm⁻¹.

C₁₁H₁₆N₂O₄S (272.2) Ber. C 48.55 H 5.93 N 10.30 S 11.78
Gef. C 48.81 H 6.33 N 10.25 S 11.90

N-[2,2-Dicyan-1-(methylthio)vinyl]glycin-äthylester (**6d**): Analog **6a**, ausgehend von 72.8 g (0.43 mol) 2-Cyan-3,3-bis(methylthio)acrylonitril³⁾ (**5d**), 60.0 g (0.43 mol) Glycin-äthylester-hydrochlorid, 215 ml 2 N absol. alkoholischem Natriumäthylat und 350 ml absol. Äthanol. Ausb. 61.2 g (63%), Schmp. 84–85°C (aus Äthanol).

IR (KBr): NH 3270, C≡N 2180, C=O 1741 cm⁻¹.

C₉H₁₁N₃O₂S (225.2) Ber. C 48.02 H 4.88 N 18.68 S 14.24
Gef. C 47.82 H 4.75 N 18.90 S 14.31

2-Cyanimino-3-isobutyl-4-imidazolidinon (**7a**): 17.3 g (0.086 mol) **6a** und 9.6 ml (0.095 mol) Isobutylamin wurden in 85 ml absol. Äthanol 7 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.35 g (28%), Schmp. 244–247°C.

IR (KBr): NH 3140, C≡N 2178, C=O 1745 cm⁻¹.

C₈H₁₂N₄O (180.1) Ber. C 53.25 H 6.72 N 31.12 Gef. C 53.60 H 6.56 N 31.30

2-Cyanimino-3-(2-hydroxyäthyl)-4-imidazolidinon (**7b**): 5.0 g (0.025 mol) **6a** und 1.5 ml (0.025 mol) 2-Hydroxyäthylamin wurden in 25 ml absol. Äthanol 12 h unter Rückfluß

erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (38%), Schmp. 195–196°C.

IR (KBr): NH 3100, C≡N 2185, C=O 1740 cm⁻¹.

C₆H₈N₄O₂ (168.1) Ber. C 42.80 H 4.79 N 33.35 O 19.04
Gef. C 42.51 H 4.56 N 33.40 O 19.42

3-Benzyl-2-cyanimino-4-imidazolidinon (7c): Analog **7a** durch 15 h Erhitzen unter Rückfluß von 10.0 g (0.050 mol) **6a** und 4.40 ml (0.050 mol) Benzylamin in 50 ml absol. Äthanol. Ausb. 5.0 g (47%), Schmp. 239°C.

IR (KBr): NH 3170, C≡N 2225, C=O 1750 cm⁻¹.

C₁₁H₁₀N₄O (214.1) Ber. C 61.70 H 4.71 N 26.18 Gef. C 61.80 H 4.84 N 26.20

2-Cyanimino-3-(2-phenyläthyl)-4-imidazolidinon (7d): Analog **7a** aus 50 g (0.25 mol) **6a** und 30.1 g (0.25 mol) 2-Phenyläthylamin in 100 ml absol. Äthanol bei 1.5 h Erhitzen unter Rückfluß. Ausb. 22.8 g (40%), Schmp. 243–245°C (Zers.).

IR (KBr): NH 3100, C≡N 2190, C=O 1750 cm⁻¹.

C₁₂H₁₂N₄O (228.1) Ber. C 63.15 H 5.31 N 24.55 Gef. C 63.15 H 5.48 N 24.34

2-Cyanimino-3-cyclohexyl-4-imidazolidinon (7e): 5.0 g (0.025 mol) **6a** und 2.9 ml (0.025 mol) Cyclohexylamin wurden in 10 ml Triäthylamin, welches die hier träge verlaufende Reaktion katalysiert, 16 h auf 95°C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand unter Verwendung von A-Kohle aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (31%), Schmp. 229–230°C.

IR (KBr): NH 3150, C≡N 2180, C=O 1747 cm⁻¹.

C₁₀H₁₄N₄O (206.1) Ber. C 58.30 H 6.85 N 27.20 Gef. C 58.03 H 6.71 N 26.87

2-(Carbamoylcyanmethylen)-5-[2-(methylthio)äthyl]-4-imidazolidinon (7f): Ein Gemisch aus 30.0 g (0.095 mol) **6b**, 100 ml 25proz. Ammoniak und 50 ml Äthanol wurde 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. bis zur Trockne, Digerieren des Rückstandes mit Äthanol und Umkristallisation aus Dimethylformamid wurden 10.4 g (46%) vom Schmp. 290°C erhalten.

IR (KBr): NH 3445, 3325, C≡N 2245, C=O 1740 cm⁻¹.

C₉H₁₂N₄O₂S (240.2) Ber. C 45.00 H 5.04 N 23.33 S 13.35
Gef. C 45.21 H 4.91 N 23.20 S 13.60

2-(Carbamoylcyanmethylen)-3-methyl-5-[2-(methylthio)äthyl]-4-imidazolidinon (7g): Analog **7f** aus 30.0 g (0.095 mol) **6b** und 90.0 ml 33proz. wäbr. Methylamin-Lösung. Ausb. 17.2 g (71%), Schmp. 171–172°C (aus Methanol).

IR (KBr): C≡N 2220, C=O 1744 cm⁻¹.

C₁₀H₁₄N₄O₂S (254.2) Ber. C 47.23 H 5.56 N 22.06 S 12.63
Gef. C 47.41 H 5.26 N 22.41 S 12.60

2-(Äthoxycarbonylcyanmethylen)-3-methyl-4-imidazolidinon (7h) und N^α-(2-Äthoxycarbonyl-2-cyan-1-methylaminovinyl)-N-methylglycinamid (8e): Ein Gemisch aus 70.0 g (0.258 mol) **6c** und 260.0 ml 33proz. wäbr. Methylamin-Lösung wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die aus der zunächst entstandenen klaren Lösung ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation des aus **7h** und **8e** bestehenden Rohproduktes aus Methanol wurden 21.0 g (39%) **7h**, Schmp. 218–219°C, erhalten.

IR (KBr): C≡N 2230, C=O 1740 cm⁻¹.

C₉H₁₁N₃O₃ (209.1) Ber. C 51.70 H 5.31 N 20.10 Gef. C 51.60 H 5.36 N 19.79

Das Filtrat aus der Umkristallisation wurde i. Vak. bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand in heißem Benzol aufgenommen. Beim Erkalten fiel reines **8e** aus. Ausb. 23.2 g (37%), Schmp. 152°C (Zers.).

IR (KBr): NH 3250, C≡N 2180, C=O 1650 cm⁻¹.

C₁₀H₁₆N₄O₃ (240.1) Ber. C 50.05 H 6.72 N 23.34 O 20.00
Gef. C 49.79 H 6.98 N 23.19 O 20.03

N^α-(N-Cyan-N'-methylamidino)-N-methylglycinamid (8a): Ein Gemisch aus 5.0 g (0.025 mol) **6a** und 25 ml 33proz. wäbr. Methylamin-Lösung wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen bis zur Trockne und Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol wurden 3.3 g (78%) vom Schmp. 166–168°C erhalten.

IR (KBr): NH 3245, C≡N 2180, C=O 1655 cm⁻¹.

C₆H₁₁N₅O (169.1) Ber. C 42.65 H 6.56 N 41.42 Gef. C 43.00 H 6.34 N 41.39

N^α-(N-Cyan-N'-isopropylamidino)-N-isopropylglycinamid (8b): Ein Gemisch aus 30.0 g (0.150 mol) **6a** und 50 ml Isopropylamin wurde 24 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Amin wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand zweimal aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 20.2 g (60%), Schmp. 128–131°C.

IR (KBr): NH 3270, C≡N 2172, C=O 1650 cm⁻¹.

C₁₀H₁₉N₅O (225.2) Ber. C 53.32 H 8.51 N 31.13 Gef. C 53.40 H 8.67 N 30.93

N^α-(N-Cyan-N'-octylamidino)-N-octylglycinamid (8c): Eine Lösung von 5.0 g (0.025 mol) **6a** und 6.4 g (0.050 mol) n-Octylamin in 20 ml Äthanol wurde 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der entstandene Niederschlag isoliert und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.83 g (31%), Schmp. 155°C.

IR (KBr): NH 3270, C≡N 2173 cm⁻¹.

C₂₀H₃₉N₅O (365.3) Ber. C 65.67 H 10.75 N 19.19 Gef. C 65.65 H 10.45 N 19.48

N^α-(N-Cyan-N'-benzylamidino)-N-benzylglycinamid (8d): Analog **8c** durch 7stdg. Erhitzen eines Gemisches aus 22.8 g (0.114 mol) **6a**, 37.2 ml (0.342 mol) Benzylamin und 115 ml Äthanol unter Rückfluß. Ausb. 30.0 g (82%), Schmp. 210°C.

IR (KBr): NH 3290, C≡N 2190, C=O 1650 cm⁻¹.

C₁₈H₁₉N₅O (321.2) Ber. C 67.25 H 5.97 N 21.80 Gef. C 66.93 H 5.96 N 21.49

N^α-(1-Benzylamino-2,2-dicyanvinyl)-N-benzylglycinamid (8f): Ein Gemisch aus 22.5 g (0.10 mol) **6d**, 21.6 ml (0.20 mol) Benzylamin und 70 ml Äthanol wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration wurde der entstandene Niederschlag aus Äthanol (A-Kohle!) umkristallisiert. Ausb. 9.8 g (28%), Schmp. 173–175°C.

IR (KBr): NH 3275, C≡N 2180 cm⁻¹.

C₂₀H₁₉N₅O (345.2) Ber. C 69.45 H 5.54 N 20.27 Gef. C 69.53 H 5.77 N 20.21

N-[2,2-Dicyan-1-(isobutylamino)vinyl]glycin-äthylester (8g): Eine Lösung von 4.5 g (0.020 mol) **6d** und 2.0 ml (0.020 mol) Isobutylamin in 10 ml Äthanol wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde der entstandene Niederschlag zweimal aus Methanol (A-Kohle) umkristallisiert. Ausb. 0.5 g (10%), Schmp. 296–298°C (Zers.).

IR (KBr): NH 3250, C≡N 2178 cm⁻¹.

C₁₂H₁₈N₄O₂ (250.2) Ber. C 57.65 H 7.26 N 22.40 O 12.80
Gef. C 57.40 H 7.16 N 22.59 O 12.61

N-[3-Amino-1,2,4-triazol-5-yl]glycin-hydrazid (**9**): Ein Gemisch aus 20.1 g (0.10 mol) **6a**, 10 ml (0.16 mol) 80proz. Hydrazinhydrat und 180 ml Äthanol wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, wobei das Reaktionsprodukt auskristallisierte. Es wurde von der noch heißen Lösung abfiltriert. Ausb. 13.4 g (78%), Schmp. 227–229°C.

IR (KBr): NH 3300–3100, C=O 1660 cm^{-1} .

$\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_7\text{O}$ (171.1) Ber. C 28.10 H 5.30 N 57.31 Gef. C 28.00 H 4.99 N 57.09

N-[3-Amino-4-cyan-5-pyrazolyl]glycin-hydrazid (**10**): Analog **9** aus 18.0 g (0.080 mol) **6d** und 12 ml (0.193 mol) 80proz. Hydrazinhydrat in 100 ml Äthanol. Das Reaktionsprodukt wurde bei Raumtemp. abgesaugt. Ausb. 13.3 g (85%), Schmp. 205–206°C.

IR (KBr): NH 3340–3100, $\text{C}\equiv\text{N}$ 2220, C=O 1680 cm^{-1} .

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_7\text{O}$ (195.1) Ber. C 36.93 H 4.65 N 50.25 Gef. C 37.12 H 4.91 N 49.99

N-[5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl]glycin-äthylester (**11**): Ein Gemisch aus 5.0 g (0.025 mol) **6a**, 4.6 g (0.050 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 50 ml 1 N alkoholische Natriumäthylat-Lösung und 25 ml Äthanol wurde 15 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Es wurde vom Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt und abgesaugt. Aus Äthanol 0.90 g (19%) vom Schmp. 147–149°C.

IR (KBr): NH 3445, C=O 1730 cm^{-1} .

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (186.1) Ber. C 38.70 H 5.42 N 30.10 Gef. C 38.40 H 5.19 N 29.83

[272/74]