

136. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

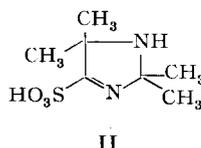
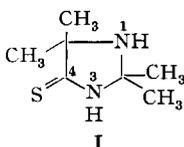
41. Mitteilung¹⁾Eine unerwartete Reaktion bei der Umsetzung von 2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinthion-(4) mit Salpetersäure²⁾

von P. G. Ferrini und A. Marxer

(11. IV. 63)

Bei der Verwendung von 2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinthion-(4) als Zwischenprodukt für die Synthese von pharmakologisch wirksamen Verbindungen sind wir auf eine unerwartete Reaktion gestossen, über die wir im folgenden berichten möchten.

Zum ersten Male haben GATEWOOD & JOHNSON³⁾ I erhalten, und zwar durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf α -Aminoisobuttersäurenitril. Später wurde die gleiche Verbindung auch von BUCHERER & BRANDT⁴⁾, BUCHERER & LIEB⁵⁾, BOUCHERLE⁶⁾ und vor kurzem von CHRISTIAN⁷⁾ erhalten, der ein einfaches Verfahren für die Herstellung von Imidazolidinthionen entwickelt hat. Wir haben das 2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinthion-(4) nach dem CHRISTIAN'schen Verfahren durch Kondensation von Aceton mit Blausäure und Ammoniumsulfid gewonnen. Sein IR.-Spektrum besitzt Banden bei 3420 (NH), 3160 (NH) und 1492 cm^{-1} (Thio-lactam).



Die Behandlung von I mit 25-proz. Salpetersäure lieferte unter beträchtlicher Wärmetönung und Entwicklung von nitrosen Gasen nicht die erwartete Sulfosäure II, sondern ein farbloses kristallines schwefelfreies Produkt $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ (III; Smp. 196-197°) mit Absorptionsbanden im IR. bei 3435 (NH) und 1730 cm^{-1} und mit einem Maximum im UV. bei 235 μ ($\epsilon = 5850$). Die Verbindung ist in verdünnten Basen und Säuren warm löslich und in Äther fast unlöslich.

Unter den Bedingungen, unter welchen wir III erhielten, wurde I von 25-proz. Schwefelsäure nicht verändert. Die Entfernung des Schwefelatoms aus der Molekel erfolgt also nicht hydrolytisch sondern oxydativ. Die Oxydation von I mit Chrom-

¹⁾ 40. Mitteilung: H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* 46, 805 (1963).

²⁾ Diese Arbeit wurde am Congrès de la Société Chimique Italienne et de la Société Suisse de Chimie, Naples (27 mai/2 juin 1962) vorgetragen und wird demnächst in der *Gazzetta Chimica Italiana* in gekürzter Form erscheinen.

³⁾ E. GATEWOOD & T. B. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* 50, 1424 (1928).

⁴⁾ H. TH. BUCHERER & W. BRANDT, *J. prakt. Chem.* 140, 129 (1934).

⁵⁾ H. TH. BUCHERER & V. A. LIEB, *J. prakt. Chem.* 141, 5 (1934).

⁶⁾ A. BOUCHERLE, Thèse, Lyon 1953.

⁷⁾ J. D. CHRISTIAN, *J. org. Chemistry* 22, 396 (1957).

(VI)-oxid in Pyridin bei Zimmertemperatur führte ebenfalls nicht zu III, sondern zu einer weitgehend abgebauten Molekel.

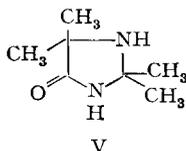
Bei Versuchen zur katalytischen Hydrierung von III in schwach alkalischer Äthanollösung in Gegenwart von Palladiumkohle oder in Eisessig in Gegenwart von Platinoxid blieb III unverändert.

Die Anwesenheit der laut IR.-Spektrum in III zu erwartenden sekundären Aminogruppe liess sich durch Acylierung in der Wärme bestätigen (in der Kälte blieb das Ausgangsmaterial unverändert), wobei ein kristallines Acylderivat $C_9H_{15}O_3N_3$ (IV) vom Smp. 54–55° entstand.

Im IR.-Spektrum von IV ist keine NH-Bande mehr vorhanden, dagegen sind zwei Carbonylbanden bei 1760 und 1728 cm^{-1} (Imid) sichtbar. Das UV.-Spektrum zeigt zwei Maxima, bei 215 $m\mu$ ($\epsilon = 12600$) und bei 235 $m\mu$ ($\epsilon = 5500$).

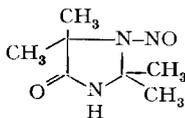
Durch Verseifung von IV mit methanolischer Kaliumhydroxidlösung in der Wärme erhielten wir das Ausgangsprodukt III zurück.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Hydrierungsversuchen konnten wir III jedoch mit RANEY-Nickel unter Abspaltung von Ammoniak zu einer neuen kristallinen Verbindung $C_7H_{14}ON_2$ vom Smp. 169,5° hydrieren, deren IR.-Spektrum Banden bei 3440 (NH), 3198 (NH) und 1712 cm^{-1} (Fünfringlactam) zeigte. Diese Absorptionen gestatten der bei der Hydrierung erhaltenen Verbindung unter Vorbehalt die Struktur eines 2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinons-(4) (V) zuzuteilen.

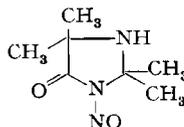


In Übereinstimmung mit dieser Formulierung liess sich V auch aus I durch Oxydation mit Wasserstoffperoxid erhalten. Bildet man nun die Differenz der Bruttoformeln von III zu V, so liegt es nahe, die Anwesenheit einer Nitrosogruppe in III zu postulieren. Tatsächlich gelang es, durch Nitrosierung von V mittels Distickstofftetroxid zu III zu gelangen (bei Behandlung mit Natriumnitrit und Salzsäure blieb V unverändert). Die Isolierung erfolgte durch chromatographische Auftrennung des Reaktionsgemisches. Die Identität des isolierten Produktes mit III wurde anhand des Smp., Misch.-Smp. und der IR.-Absorption festgestellt.

Die erwähnten Reaktionen gestatten uns nun, für III eine Strukturformel aufzustellen. Prinzipiell könnte die Nitrosogruppe an jedes der beiden N-Atome gebunden sein (IIIa und IIIb), doch ist IIIb unwahrscheinlich, da das Acetylierungsprodukt IV die IR.-Absorption eines Imides und nicht eines Amides zeigt und da das Stickstoffatom 1 (vgl. I) weit basischer ist als das Stickstoffatom 3.

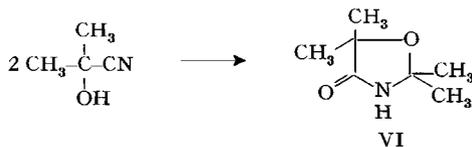


IIIa

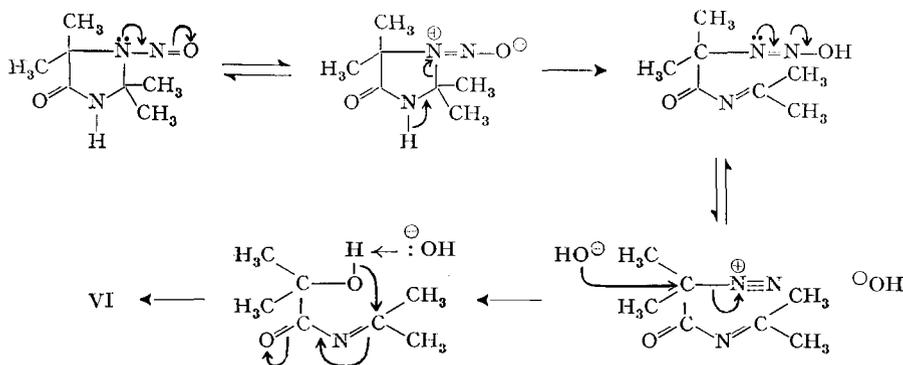


IIIb

Die Richtigkeit der Struktur eines 1-Nitroso-2,2,5,5-tetramethylimidazolidinons-(4) (IIIa) liess sich durch folgende Reaktionen bestätigen. Durch zweistündiges Kochen von III mit wässriger 2N Natronlauge erhält man eine Verbindung $C_7H_{13}O_2N$ (VI) vom Smp. 166–166,5° [IR.-Spektrum Banden bei 3510 (NH) und 1718 cm^{-1} (Fünfringlactam)]. VI ist anhand Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit dem 2,2,5,5-Tetramethyloxazolidinon-(4), das bei der Behandlung von Acetoncyanhydrin mit Polyphosphorsäure bei 85°⁸⁾ entsteht.

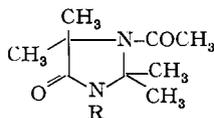
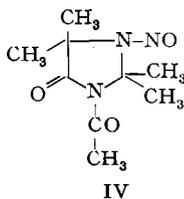


Die Bildung von VI bei der Behandlung von IIIa mit Lauge lässt sich durch folgenden Mechanismus erklären:



Die Eliminierung von einer Molekel Stickstoff erfolgt auch pyrolytisch, wenn man III in Nitrobenzol kocht.

Anhand der Struktur IIIa ist es möglich, für das Acylderivat IV eine Struktur, die mit dem IR.-Spektrum im Einklang steht, zu schreiben:

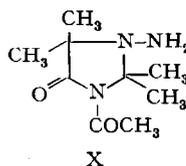
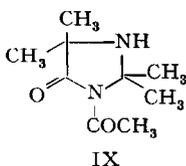


VII: R = H
VIII(?): R = COCH₃

Einen weiteren Hinweis für die Lage der Nitrosogruppe in IIIa bietet die Acylierung von V bei Zimmertemperatur zu einem Monoacylderivat VII [Smp. 227–228°, IR.-Absorptionsbanden bei 3390 (NH), 1729 (Fünfringlactam) und 1648 cm^{-1} (N-Acetat)]. Demgegenüber liess sich III, wie schon erwähnt, bei Zimmertemperatur nicht acylieren, da der basische Stickstoff in Stellung 1 nitrosiert ist (eine Di-acylierung von V (zu VIII?) konnte jedoch in der Wärme erreicht werden, vgl. exp. Teil).

⁸⁾ H. R. SNYDER & C. T. ELSTON, J. Amer. chem. Soc. 76, 3040 (1954).

Die katalytische Reduktion der Acylverbindung IV in Gegenwart von RANEY-Nickel gibt eine Mischung von 2 Verbindungen, die in Rhomboedern bzw. Nadeln kristallisieren, die sich jedoch nicht durch fraktionierte Kristallisation trennen liessen (das Gemisch weist IR.-Banden bei 3480 und 3365 (NH_2 und NH), 1734 und 1700 cm^{-1} (Imid) auf). Es handelt sich dabei sehr wahrscheinlich um die Verbindungen IX und X.



Alle Versuche, IX und X chromatographisch auf Aluminiumoxid zu trennen, schlugen fehl, weil die Säureimidgruppe auf der Säule verseift wurde, so dass lediglich eine als V identifizierte Verbindung isoliert werden konnte (Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und Analyse).

Der Mechanismus der Bildung IIIa, dessen Struktur nach den vorangehenden Versuchen festgelegt wurde, liess sich noch nicht abklären. Berücksichtigt man jedoch die Tatsache, dass das Imidazolidinon V mit 25-proz. Salpetersäure kein III liefert, so müssen wir wohl annehmen, dass die Anwesenheit des Schwefelatoms in der Molekel I für die Nitrosierung des Stickstoffatoms 1 von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Experimenteller Teil⁹⁾

2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinthion-(4) (I): 42 g Aceton und 10 g Blausäure wurden unter Rühren zu 123,5 g 22,6-proz. wässriger Ammoniumsulfidlösung getropft. Das Gemisch wurde 1 Std. auf 50–60° erhitzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, mit H_2O gewaschen und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert (38,2 g). Smp. 156–157°. Im IR.-Spektrum Banden bei 3420, 3160 und 1492 cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ Ber. C 53,12 H 8,92 N 17,70% Gef. C 53,22 H 8,94 N 17,79%

1-Nitroso-2,2,5,5-tetramethylimidazolidinon-(4) (III) aus I: Zu 70 ml 25-proz. Salpetersäure wurden portionenweise unter Rühren bei 60–70° 10 g 2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinthion-(4) (I) gegeben (exotherme Reaktion, Entwicklung von nitrosen Gasen). Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert (5,5 g). Smp. 196–197°. IR.-Banden bei 3435 und 1730 cm^{-1} . UV.-Maximum bei $235\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5850$).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ Ber. C 49,11 H 7,65 N 24,55 O 18,69%
Gef. „ 49,24 „ 7,88 „ 24,80 „ 18,75%

Acylierung von III zu 1-Nitroso-2,2,5,5-tetramethyl-3-acetyl-imidazolidinon-(4) (IV): Die Lösung von 4,2 g III in 30 ml Pyridin und 30 ml Acetanhydrid wurde $1\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach $4\frac{1}{2}$ Tagen Stehen bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Acetanhydrid mit Methanol zerstört, das Gemisch auf Eis gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit verd. Salzsäure und Natriumcarbonatlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand (6,5 g) wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 54–55°. IR.-Banden bei 1760 und 1728 cm^{-1} und UV.-Maxima bei $215\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12600$) und bei $235\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5500$).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$ Ber. C 50,69 H 7,09 N 19,71 %
Gef. „ 50,85; 50,86 „ 7,31; 7,20 „ 19,69; 19,45%

Verseifung von IV zu III: Zu 1 g IV in 30 ml Methanol gelöst wurden 0,8 g Kaliumhydroxid in 10 ml Methanol gegeben. Nach 2-stündigem Kochen unter Rückfluss wurde die Lösung mit verd. Salzsäure neutralisiert, mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Der Chloro-

⁹⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Wenn nichts anderes angegeben, wurden die IR.-Spektren in Methylenchlorid und die UV.-Spektren in Feinsprit aufgenommen.

formextrakt (670 mg) wurde aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Smp. 196–197°; Misch-Smp. mit authentischem III ohne Depression; IR.-Spektrum identisch mit dem von III.

Hydrierungsversuch von III: 1,71 g III in 50 ml Eisessig und 100 mg Platindioxid wurden 9 Std. in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde nur Ausgangsmaterial (Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum) zurückgewonnen.

Hydrierung von III mit RANEY-Nickel zum 2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinon-(4) (V): 5 g III in 75 ml Äthanol wurden in Gegenwart von 5 g RANEY-Nickel 11 Std. lang mit Wasserstoff behandelt. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Smp. 169,5°. IR.-Banden u. a. bei 3440, 3198 und 1712 cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ON}_2$ Ber. C 59,12 H 9,92 N 19,70% Gef. C 59,13 H 9,86 N 19,54%

Oxydation von 2,2,5,5-Tetramethylimidazolidinon-(4) (I) mit Wasserstoffperoxid zu V: Zu einer Lösung von 15,8 g I in 125 ml 2N Natronlauge wurden unter Rühren bei 5–10° 57 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid getropft. Nach 36 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch mit 2N Salzsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformrückstand liefert aus Methylenchlorid-Hexan Kristalle vom Smp. 170°, die sich mit V (siehe oben) als identisch erwiesen (Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

Versuch einer Nitrosierung von V mit salpetriger Säure: Die Behandlung von 2,84 g V in 5 ml 2N Salzsäure mit 1,5 g Natriumnitrit in 5 ml H_2O gelöst und anschliessend mit 0,2 ml konz. Salzsäure, führte nur zum Ausgangsmaterial V.

Nitrosierung von V zu III mit Distickstofftetroxid: Zu einer Lösung von 6,9 g Distickstofftetroxid in 115 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 12,3 g wasserfreies Natriumacetat gegeben. Bei 0° wurden unter Rühren 7,1 g V zugefügt, die Reaktionsmischung nach 15 Min. Stehen bei 0° auf Eis und Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Von 4,32 g Chloroformrückstand wurde 1,62 g auf neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Mit 300 ml Benzol-Methylenchlorid 9:1 und 300 ml der gleichen Lösungsmittel 4:1 wurden 245,4 mg eluiert, die sich nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther als III erwiesen (Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

Alkalische Umsetzung von III zu 2,2,5,5-Tetramethyloxazolidinon-(4) (VI): 2 g III wurden in 50 ml 2N Natronlauge 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die mit 2N Salzsäure neutralisierte Lösung wurde mit 750 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroformrückstand (170 mg) wurde aus Methylenchlorid-Hexan (105 mg) umkristallisiert. Smp. 166–166,5°. IR.-Banden u. a. bei 3150 und 1718 cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 58,72 H 9,15 N 9,78% Gef. C 58,77 H 9,09 N 9,92%

2,2,5,5-Tetramethyloxazolidinon-(4) (VI) aus Aceton-cyanhydrin: Ein Gemisch von 255 g Polyphosphorsäure und 45 g Aceton-cyanhydrin wurde einige Min. bei Zimmertemperatur gerührt, bis es homogen war, dann immer unter Rühren langsam auf 85° erhitzt und 25 Min. lang bei dieser Temperatur gehalten. Man gab darauf 400 ml Eiswasser zu und neutralisierte die Lösung mit Ammoniak. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Essigester umkristallisiert: nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit VI aus der alkalischen Behandlung von III identisch.

Pyrolyse von III: 10 g III wurden in 85 ml Nitrobenzol unter Rückfluss gekocht. Innerhalb 2 Std. entwickelten sich 1443 cm^3 Stickstoff (ber. für 1 N_2 1430 cm^3). Aus der Lösung wurden nur Harze isoliert.

1-Acetyl-2,2,5,5-tetramethylimidazolidinon-(4) (VII) aus V: Eine Lösung von 1,5 g V in 15 ml Pyridin und 15 ml Acetanhydrid liess man über Nacht stehen. Dann wurde sie auf Eis gegossen, mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalz-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (470 mg) wurde aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert. Es lag das Monoacylprodukt VII vor. Smp. 227–228°, IR.-Banden bei 3390, 1729 und 1648 cm^{-1} . Analyse siehe unten.

Acylierung von V in der Wärme: Eine Lösung von 1,5 g V in 15 ml Pyridin und 15 ml Acetanhydrid, wurde 1½ Std. auf dem Wasserbade erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid wurde mit Methanol zerstört und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert, lieferte zunächst ein Pro-

dukt vom Smp. 227–228°, das mit VII (vgl. oben) anhand des Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrums identisch war.

$C_9H_{16}O_2N_2$ Ber. C 58,67 H 8,75 N 15,21% Gef. C 58,75 H 8,65 N 15,07%

Durch fraktionierte Umkristallisation der Mutterlaugen erhielt man Kristalle, welchen nach dem IR.-Spektrum (Banden bei 1740, 1710 und 1665 cm^{-1} , jedoch keine NH-Absorption) die Formel eines Diacylderivates VIII zukommen musste, die jedoch nicht genügend analysenrein erhalten wurden.

Hydrierung von IV: 1,35 g IV wurde in 40 ml Äthanol mit Wasserstoff in Anwesenheit von 1 g RANEY-Nickel hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert, lieferte ein Gemisch von Rhomboedern und Nadeln (IX + X?), die sich nicht durch fraktionierte Kristallisation trennen liessen. Die Kristallmischung weist im IR.-Spektrum Banden bei 3480, 3365, 1734 und 1700 cm^{-1} auf. Es wurden 920 mg dieses Gemisches auf neutralem Alox (Aktivität II) chromatographiert. Der aus dem Methylenchlorid-Hexan-Eluat gewonnene Teil war anhand Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit V identisch.

SUMMARY

2.2.5.5-Tetramethyl-imidazolidinthione-(4) treated with nitric acid quite unexpectedly yields 1-nitroso-2.2.5.5-tetramethylimidazolidinone-(4) whose structure is elucidated.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

137. Synthese der racemischen und optisch aktiven Formen des 16 α -Strychindols; chemische Ableitung der absoluten Konfiguration des Strychnins

56. Mitteilung über Curare-Alkaloide¹⁾

von K. Nagarajan, Ch. Weissmann, H. Schmid und P. Karrer

Herrn Prof. Dr. K. CLUSIUS zum 60. Geburtstag am 19. 3. 1963 überreicht

(22. III. 63)

In früheren Mitteilungen wurde der Abbau von Strychnin (I) über Dihydrostrychnin (II)²⁾ zu Strychanon (III)³⁾ und dessen durch Cu^{2+} und Essigsäure bewirkte, bemerkenswerte oxydative Umlagerung in Salze von 3-Oxo- $\Delta^4(16)$ -dehydrostrychindol (IV)⁴⁾ beschrieben. IV gab in wässriger Lösung mit Platinoxid und Wasserstoff das Hemiacetal V, das mit Natriumborhydrid zu (+)-VI, dem 3-Hydroxy-16 β -strychindol mit $[\alpha]_D = +74^\circ$ (CH_3OH), reduziert wurde⁴⁾. VI liess sich auch durch direkte Natriumborhydrid-Reduktion von IV erhalten.

Die Base VI haben wir nun zuerst mit Bromwasserstoff und Phosphor allein, und dann bei Gegenwart von Zink auf 120–125° erhitzt, wonach neben Ausgangs-

¹⁾ 55. Mitteilung: J. A. DEYRUP, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 45, 2266 (1962).

²⁾ A. E. OXFORD, W. H. PERKIN jun. & R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* 1927, 2389; M. KOTAKE & T. MITSUWA, *Liebigs Ann. Chem.* 505, 203 (1933).

³⁾ CH. WEISSMANN, O. HESHMAT, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 1165 (1960).

⁴⁾ CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 45, 62 (1962).