

Zur sauren Hydrolyse von 1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)-5-methyl-3,3-diphenyl- pyrrolidin-2-imin*

Von

Siegfried H. Weber, Wolf Arnold, Lucien H. Chopard-dit-Jean
und Marc Montavon

Chemische und physikalisch-chemische Forschungsabteilungen,
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, Schweiz

(Eingegangen am 25. November 1974)

The Acid Hydrolysis of 1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)- 5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidin-2-imine

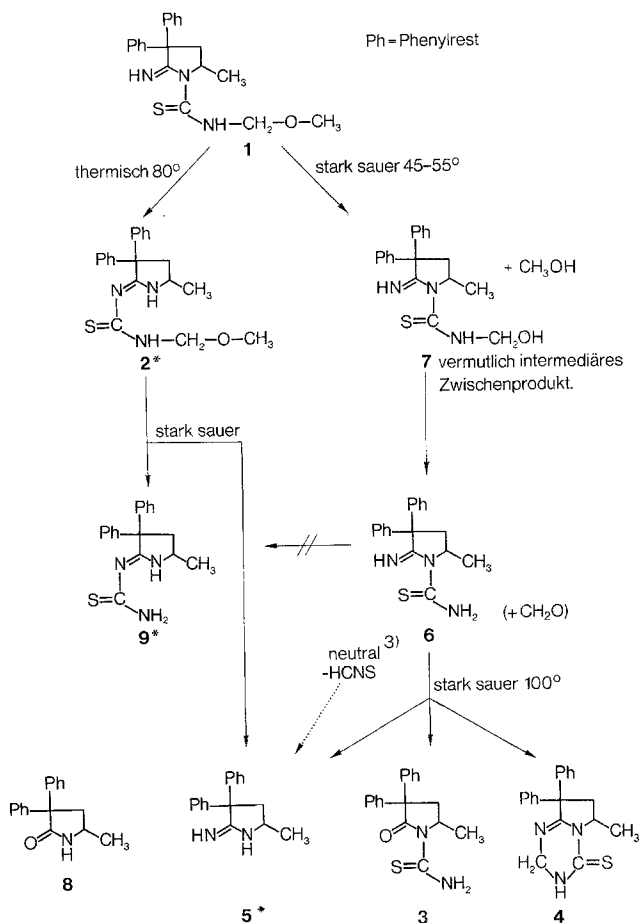
The title compound (**1**) is hydrolysed at pH = 0–2 to the new compounds 1-thiocarbamoyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidin-2-one (**3**) and the tetrahydrotriazine derivative (**4**). These compounds, together with 5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidin-2-imine (**5**), are the stable end-products of the reaction. The expected 5-methyl-3,3-diphenyl-1-thiocarbamoyl-pyrrolidin-2-imine (**6**) is formed either as an intermediate or an end-product according to the conditions of hydrolysis. Its formation is analogous to that of the isomeric 5-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinylidene-thiourea (**9**) from 1-(N-methoxymethyl)-3-(5-methyl-3,3-diphenyl)-2-pyrrolidinylidene-thiourea (**2**) by cleavage of the methoxymethyl group.

Die thermische Umlagerung des 1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)-5-methyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin-2-imins (**1**) zum 1-(N-Methoxymethyl)-3-(5-methyl-3,3-diphenyl)-2-pyrrolidinyliden)-thioharnstoff (**2**) bei 80 °C in inerten Lösungsmitteln ist aus der Literatur bekannt^{1, 2}. Beim Kochen in Wasser bei neutralem und alkalischem pH ist die gleiche Umlagerung zu beobachten**. Wird dagegen **1** in stark saurer wäbr. Lösung (pH 0–2) bei 45–100 °C gehalten, so entstehen je nach Bedingungen mehrere, bisher nicht beschriebene Zersetzungsprodukte (siehe Formelschema).

Der komplizierte Reaktionsverlauf scheint für die Struktur von **1**

* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

** Eigene, unveröffentlichte Arbeiten.



* Die Zuordnung von tautomeren Strukturen mit NH- und NH₂-Gruppen kann nach *Katritzky*⁴ durch Aufnahme der IR-Spektren der deuterierten Verbindungen und Beobachtung der gegebenenfalls entstehenden NHD-Banden erfolgen. Das IR-Spektrum der deuterierten Verbindung **5** zeigt keine NHD-Banden, so daß diesem die im Formelschema eingezeichnete Struktur zuzuweisen ist.

Bei den Verbindungen **2** und **9** ist keine Zuordnung möglich, da bei der Tautomerie keine NH₂-Gruppen mitspielen. Im Formelschema wurde der Einfachheit halber nur eine der beiden möglichen Strukturen¹ angegeben.

spezifisch zu sein, denn der stellungsisomere 1-(N-Methoxymethyl)-3-(5-methyl-3,3-diphenyl)-2-pyrrolidinyliden-thioharnstoff (**2**) zeigt keine analogen Umlagerungsreaktionen. Beim Kochen in 0,1N-HCl wird **2** hauptsächlich zum 5-Methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinyliden-

thioharnstoff (9) und zum 5-Methyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin-2-imin (5) hydrolysiert. Noch einfacher verläuft die Reaktion, wenn in 1 die Methoxymethylgruppe durch eine n-Butylgruppe ersetzt ist. Neben dem thermischen Umlagerungsprodukt 1-n-Butyl-3-(5-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinylden)-thioharnstoff wird 5 als einziges Hydrolysenprodukt gefunden.

Der erste Schritt bei der Hydrolyse von 1 besteht wahrscheinlich in der Ätherspaltung der Methoxymethylgruppe unter Bildung von Methanol und dem vermutlichen Zwischenprodukt 1-(N-Hydroxymethyl-thiocarbamoyl)-5-methyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin-2-imin (7).

Während Methanol in deutlicher Menge nach 2 Tagen bei 45 °C in 1*N*-HCl nachgewiesen werden konnte, entzog sich 7 allen Versuchen zu seiner Isolierung und war nur dünnschichtchromatographisch nachweisbar. Ein Signal bei 5,05 ppm im PMR-Spektrum, das direkt vom Hydrolysenmisch von 1 in *DMSO* aufgenommen wurde, kann der N—CH₂OH-Gruppe zugeordnet werden. In neutralem Milieu geht 7 mit großer Leichtigkeit in das stabilere 5-Methyl-3,3-diphenyl-1-thiocarbamoyl-pyrrolidin-2-imin (6) über, das bereits von Klötzer und Mitarb.³ beschrieben worden ist. 6 ist stellungsisomer zu der Verbindung 9³, die ihrerseits durch Hydrolyse aus dem 1-(N-Methoxymethyl)-3-(5-methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinylden)-thioharnstoff (2) gewonnen wird. 6 ist kein stabiles Endprodukt, denn es wird beim mehrstündigen Kochen in 0,1*N*-HCl zu etwa 25% 1-Thiocarbamoyl-5-methyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin-2-on (3) und zu etwa 20% 5 hydrolysiert.

Wird 1 unter schärferen Bedingungen hydrolysiert, so findet man unter den Reaktionsprodukten vor allem die Verbindungen 3, 5 und das Tetrahydro-triazin-derivat 4. Diese drei Produkte sind die stabilen Endprodukte der hydrolytischen Spaltung von 1 und fallen je nach den gewählten Bedingungen neben 6 in wechselnden Mengenverhältnissen an.

Das 5-Methyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin-2-on (8) wurde weder als Hydrolysenprodukt von 1 noch von 3 gefunden.

Die Bildung des Tetrahydro-triazin-derivates 4 hängt wahrscheinlich mit der intermediären Freisetzung von Formaldehyd zusammen: aus dem rohen Hydrolysat von 1 konnte Formaldehyd abdestilliert und nachgewiesen werden. Zusatz eines zehnfachen Überschusses an Formaldehyd bei der sauren Hydrolyse von 1 bewirkte eine Verdoppelung der Ausbeute an 4 von 10 auf 20%. Aus der Verbindung 6 entsteht 4 beim Kochen in 0,1*N*-HCl in Gegenwart der äquimolaren Menge Formaldehyd in 25% Ausbeute.

Die von den Verbindungen 1, 3, 4, 5, 6, 8 und 9 in CDCl₃ aufgenommenen PMR-Spektren entsprechen den angegebenen Strukturen:

die aromatischen H werden ebenso wie beim Ausgangsmaterial **1** im Bereich 7—7,5 ppm beobachtet und die beiden H der 4-CH₂-Gruppe geben Signale bei 2,2—2,5 und 2,7—3,1 ppm (J_{gem} etwa 13 Hz). Die Signale von 5-CH und 5-C—CH₃ erscheinen bei 3,6—4,9 ppm bzw. bei 1,2—1,5 ppm, wobei die jeweils tieferen Werte dann beobachtet werden, wenn, wie z. B. in **4**, der Substituent am 1-N durch sterisch günstige Anordnung einen großen „deshielding“-Effekt auf die genannten Protonen ausüben kann. Die chemische Verschiebung der NH-Signale reicht von \approx 5,1 ppm (in **5**) bis etwa 13 ppm (in **1**); Kopplungen J_{CH-NH} wurden, soweit beobachtbar (z. B. in **1**, **4**), durch Doppelresonanz und/oder D₂O-Austausch bewiesen.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Mettler FP 2-Heiztischmikroskop bestimmt, Aufheizgeschwindigkeit 2 °C/min.

Die UV-, IR-, PMR- und Massenspektren wurden mit den Geräten Unicam SP 800, Beckman IR 9 (Preßlinge mit 1 mg Substanz in 300 mg KBr), Varian HA 100 und A 60 D und MS 9 (AEI, Manchester, Ionenquellentemperatur 250 °C/70 V, direkte Probeneinführung) aufgenommen.

Die dünn-schichtchromatographischen R_f -Werte und Nachweisreaktionen sind in einer Tabelle zusammengefaßt.

Dünn-schichtchromatographie

Adsorbens: Merck-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄, 10 cm, Kammer-sättigung.

Laufmittel	R_f -Werte der Verbindungen								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chloroform—Ben- zol—Diäthylcarbonat 90 : 5 : 5	0,59	0,44	0,56	0,21	0	0,50	0,47	0,20	0,40
Butylacetat—Eis- essig—Wasser 30 : 20 : 10	0,65	0,71	0,75	0,70	0,46	0,69	0,57	0,69	0,67
Isopropyläther	0,53	0,40	0,55	0,26	0	0,51	0,40	0,10	0,43
Benzol—Eisessig 98 : 2	0,16	—	0,30	0,04	0,02	0,16	0,10	0,04	—
Chloroform	0,60	—	0,54	0,15	0	0,50	0,44	0,16	—

Nachweisreaktionen

Fluoreszenzauslöschung: **1—4**, **6**, **7**, **9** stark dunkel, **5**, **8** schwach dunkel.
 Chlor/o-Tolidin-Reaktion: **1**, **2**, **5—9** stark blau, **3** gelborange, **4** blaugrün.
 Jodplatinat: **1** stark gelb, **2** graubeige, **3**, **4** gelb, **5** violett.
 Dragendorff—Schute-Reagens: **1**, **2** orangegelb, **3** schwach orange, **4** negativ,
5 gelb
 Turnbull-Reagens: **1**, **2** stark blau, **3**, **4** blau, **5** weißlich.

Die präparative Auftrennung erfolgte durch Säulenchromatographie über der 30fachen Menge Kieselgel „Merck“ (0,05—0,2 mm); die Eluentien sind beim betreffenden Versuch angegeben.

Hydrolyse von 1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidin-2-imin (1) zum 1-Thiocarbamoyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidin-2-on (3) und dem 2,6,7,8-Tetrahydro-6-methyl-8,8-diphenylpyrrolo[1,2-a]-s-triazin-4(3H)-thion (4)

29 g **1** wurden 4 Tage in 2000 ml 0,1*N*-HCl bei 65 °C gerührt. Das Reaktionsprodukt, eine gelbliche, wachsartige Masse, wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Die 20 g roher Extrakte wurden säulenchromatographisch mit Benzol—Essigester 95 : 5 in zwei Hauptfraktionen aufgetrennt:

1. Fraktion: 8,3 g Kristalle **3**, Schmp. 132—133 °C (aus Isopropyläther—CH₂Cl₂).

C₁₈H₁₈ON₂S (310,42). Ber. C 69,65, H 5,85, N 9,02, S 10,33.
Gef. C 69,65, H 5,80, N 8,90, S 10,33.

MS: *m/e* 310 (90%, *M*).

IR: 3324, 3230, 3150, 1594 cm⁻¹ (—NH₂).

1705 cm⁻¹ (5-Ring—N—C=O).

UV (Äthanol): Sch. 231 nm (ε 11 500) Min. 249 nm (ε 4 020), Max. 281 nm (ε 11 910).

2. Fraktion: 5,7 g Kristalle **4**, Schmp. 208—212 °C (aus CHCl₃—Methanol).

C₁₉H₁₉N₃S (321,45). Ber. C 71,00, H 5,96, N 13,07, S 9,98.
Gef. C 71,25, H 5,96, N 12,99, S 9,92.

MS: *m/e* 321 (100%, *M*).

IR: 3208 cm⁻¹ (—NH); 1678 cm⁻¹ (C=N).

1532 cm⁻¹ (—HN—C=S).

UV (Äthanol): Max. 211 nm (ε 15 000), Min. 238 nm (ε 3 060), Max. 270 nm (ε 13 920).

Ein drittes Hydrolyseprodukt von **1** wurde durch CH₂Cl₂-Extraktion der auf pH = 10 gestellten wäbr. salzsauren Schicht erhalten:

0,8 g Kristalle **5**, Schmp. 145—147 °C, *MS*: *m/e* 250 (60%, *M*), identisch in *R_f*-Werten und Anfärbereaktionen mit authent. 5-Methyl-3,3-diphenylpyrrolidin-2-imin (**5**).

Hydrolyse vom 1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidin-2-imin (1) zum 5-Methyl-3,3-diphenyl-1-thiocarbamoylpyrrolidin-2-imin (6)

10 g **1** wurden 2 Stdn. in 2000 ml 1*N*-HCl unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wurde mit 20proz. NaOH auf pH = 10—11 gestellt und mit 2 × 1000 ml CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt bestand aus etwa 40% **6** neben 30—40% **3**, 10—20% **4** und 10% **5**; er wurde säulenchromatographisch in seine Komponenten zerlegt. Die Komponenten **6** und **3** traten mit Isopropyläther als erste aus. Aus den nachfolgenden Fraktionen gewannen wir 1,5 g Kristalle (aus CHCl₃—Hexan 1 : 3), die im *IR* und in den *R_f*-Werten mit dem Tetrahydro-triazin **4** identisch waren.

Durch wiederholte Säulenchromatographie der ersten Fraktionen erhielten wir nach Umkristallisieren aus CHCl_3 —Isopropyläther 0,8 g **6**, stark doppelbrechende, balkenartige Kristalle, Schmp. 114—119 °C*.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ (309,43). Ber. C 69,87, H 6,19, N 13,58, S 10,36.

Gef. C 69,41, H 6,05, N 13,23, S 10,30.

MS (Ionenquelle bei 140 °C): m/e 309 (45%, M).

IR: 3306 cm^{-1} , 3266 cm^{-1} , 1594 cm^{-1} ($-\text{NH}_2$); 1640 cm^{-1} (C=N).

UV (Äthanol): Max. 212 nm (ϵ 16 000), Sch. 235 nm (ϵ 5 840), Min. 249 nm (ϵ 4 230), Max. 275 nm (ϵ 15 660).

Herstellung von 5-Methyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinyliiden-thioharnstoff (9) aus 1-(N-Methoxymethyl)-3-(5-methyl-3,3-diphenyl)-2-pyrrolidinyliiden)-thioharnstoff (2)

500 mg **2** wurden in 50 ml 0,1N-HCl 1 Stde. unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit 2N-NaOH alkalisch gestellt und mit 50 ml CHCl_3 extrahiert. Der Extrakt bestand nach dem DS-Chrom. aus etwa 60% **9** neben etwa 15% **5** und etwa 25% nicht identifizierten Verbindungen. Der Eindampfrückstand wurde mit Benzol—Isopropyläther säulenchromatographisch gereinigt. Aus den Hauptfraktionen erhielten wir 200 mg Kristalle, Schmp. 134,3 °C (aus CHCl_3 —Hexan). Die Substanz ist in den Spektren und im Mischschmp. mit dem von Klötzer und Mitarb.³ auf anderem Wege hergestellten Präparat **9** identisch.

9 blieb beim Kochen in 0,1N-HCl weitgehend unverändert; es wurde ein wenig **5** gebildet.

Versuche zum Nachweis des intermediären Zersetzungsproduktes 1-(N-Hydroxymethyl-thiocarbamoyl)-5-methyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin-2-imin (7)

Alle Versuche, **7** durch Säulenchromatographie, Gegenstromverteilung oder Umkristallisieren rein herzustellen, scheiterten an dessen Instabilität. In neutraler Lösung geht **7** sehr leicht in **6** über; es scheint nur in stark saurer Lösung beständig zu sein.

Spektroskopische Ergebnisse

1 g **1** wurde 24 Stdn. bei 55 °C in 1N-HCl hydrolysiert. Das unveränderte **1** wurde abfiltriert und das Filtrat bei 11 Torr und 40 °C zur Trockne eingedampft. Der rohe Rückstand (mit etwa 50% **7** neben **6**) wurde massenspektroskopisch untersucht. Ein Pik mit $m/e = 339$ (50%) kann von **7** herrühren. Die Bande bei 1084 cm^{-1} im IR-Spektrum ist möglicherweise einer endständigen CH_2 —OH-Gruppe zuzuordnen.

Das PMR-Spektrum des getrockneten Hydrolyseproduktes (in $\text{DMSO}-d_6$ und in $\text{DMSO}-d_6 + \text{DCl}$) zeigte bei $\approx 5,05$ ppm ein Signal mit dem Integralwert etwa 1 H (bezogen auf CH_3 —CH), das vielleicht durch die Methylprotonen der teilweise vorhandenen N— CH_2 —OH-Gruppe verursacht sein könnte. Dieses Signal verlor mit der Zeit an Intensität, während andere Signale neu auftauchten.

Abspaltung von Methanol

50 ml **1** wurden 24 Stdn. bei 55 °C in 1 ml 1N-DCl in D_2O gehalten. Anschließend wurde davon das PMR-Spektrum aufgenommen.

* Klötzer und Mitarb.³ geben 130 °C an.

Das Singulett der $\text{CH}_3\text{—O}$ -Gruppe von **1** bei 3,40 ppm war fast verschwunden, während bei 3,35 ppm das Signal von *MeOH* in etwa zwei Drittel der ber. Menge beobachtet werden konnte. In einer Lösung von 200 mg **1** in 20 ml 1*N*-HCl konnten nach 2 Tagen bei 45 °C gaschromatographisch 4,9 mg Methanol (ber. 18,6 mg) nachgewiesen werden.

Herrn Dr. *W. Vetter* wird für die massenspektrometrischen Analysen und wertvolle Diskussion und Herrn *H. Felix* für die geschickte experimentelle Mitarbeit gedankt.

Literatur

- ¹ *W. Klötzer* und *R. Franzmair*, Mh. Chem. **102**, 724 (1971).
- ² *R. Franzmair*, Inauguraldissertation, Universität Innsbruck (Juni 1968): C-Substituierte Imino-Pyrrolidine und Reaktionen an den ($\bar{\text{N}}$)-Atomen derselben, S. 28, 31—32, 39.
- ³ *W. Klötzer*, *B. Schmidt*, *R. Franzmair* und *G. Bader*, Mh. Chem. **102**, 627, 631 (1971).
- ⁴ *A. J. Boulton* und *A. R. Katritzky*, Tetrahedron **12**, 51—55 (1961).

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Dr. S. H. Weber
Chemische Forschungsabteilung
F. Hoffmann — La Roche & Co. AG.
CH-4002 Basel
Schweiz