

Dithio- und Thionester, 54. Mitt.¹⁾:

Versuche zur Darstellung von α -Aminodithiosäureestern mit der Bislactimether-Methode

Klaus Hartke* und Andreas Brutsche

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 23. Januar 1992

Dithio and Thiono Esters, LIV¹⁾: Attempted Synthesis of α -Amino Dithio Esters by the Bislactim Ether Method

Die Sulphydrolyse von 2,5-Bis(methylthio)-3,6-dihydropyrazin (**5**) liefert 2,5-Piperazindithion (**8**) und nicht Glycindithiomethylester (**6**). Die durch Alkylieren von **5** erhaltenen Iminiumsalze **9** werden von H_2S in die 1,4-Dialkyl-2,5-piperazindithione **10** übergeführt. **5** bildet mit Chlorameisensäuremethylester 2,5-Bis(methylthio)-pyrazin (**11**) und mit Acetanhydrid das 1,4-Dihydropyrazin **12**. Die Sulphydrolyse der 6- und 7-Ring-Iminiumsalze **14** führt zu den Thiolactamen **15**.

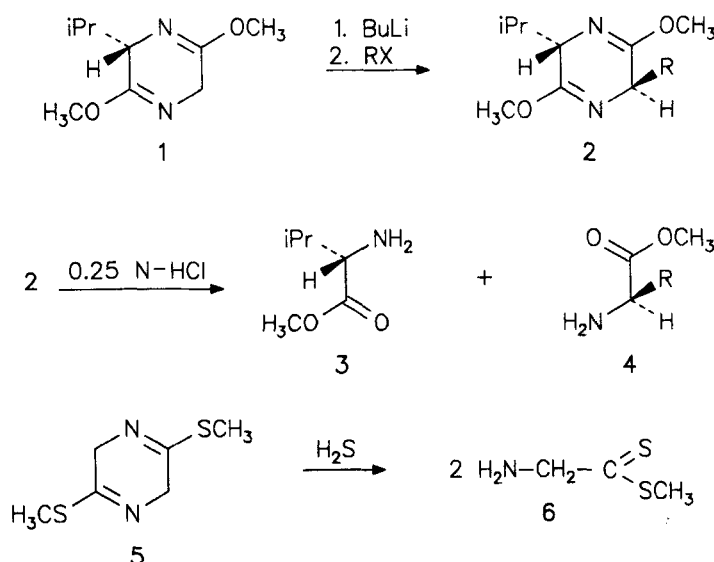
Sulphydrolysis of 2,5-bis(methylthio)-3,6-dihydropyrazine (**5**) gives rise to 2,5-piperazinedithione (**8**) and not to glycine dithiomethylester (**6**). The iminium salts **9**, obtained by alkylation of **5**, add H_2S to form the 1,4-dialkyl 2,5-piperazinedithiones **10**. **5** reacts with methyl chloroformate to give 2,5-bis(methylthio)-pyrazine (**11**), and with acetic anhydride to give the 1,4-dihydropyrazine **12**. Sulphydrolysis of the 6-membered and 7-membered iminium salts **14** leads to the thiolactames **15**.

Als eines der vielseitigsten Verfahren zur Synthese chiraler α -Aminosäuren gilt heute die Bislactimether-Methode nach Schöllkopf^{2,3)}. Dabei wird der aus einem Diketopiperazin durch *O*-Methylierung erhaltene Bislactimether [z.B. **1** aus Cyclo(L-Val-Gly)] über sein Lithiumsalz alkyliert und das gebildete 3,5-Dihydropyrazin **2** anschließend mit 0.25N-HCl bei Raumtemp. in die beiden Aminosäureester **3** und **4** hydrolytisch gespalten.

Wie wir in früheren Mitteilungen über Dithio- und Thionester¹⁾ immer wieder gezeigt haben, lassen sich Dithioester

in meist hervorragender Ausbeute und hoher Reinheit erhalten, wenn man Thiolimidoester sulphydrolysiert. Die Reaktionsbedingungen der Sulphydrolyse müssen den Gegebenheiten der Substanzklasse angepaßt werden, doch sind uns regelrechte Versager für diesen Syntheseweg noch nicht bekannt geworden. Von daher war zu erwarten, durch Sulphydrolyse von Bislactimthioethern wie **5** α -Aminodithiosäureester wie **6** erhalten zu können (Schema 1).

Der einfachste Bislactimthioether **5** ist durch Kondensation von 2 Molekeln Glycinmethylester zum Diketo-



Schema 1

piperazin⁴⁾, Schwefelung mit *Lawessons* Reagenz⁵⁾ und anschließende *S*-Methylierung⁵⁾ mit Methyljodid leicht zugänglich. Entgegen allen bisherigen Erfahrungen erfolgt bei der Sulphydrolyse von **5** in Tetrahydrofuran unter Zusatz von etwas Pyridin jedoch keine Spaltung der C=N-Doppelbindung unter Bildung von zwei Molekeln Dithioglycinmethylester (**6**), sondern es wird lediglich das Dithio-oxo-piperazin **8** gebildet. Auch andere Reaktionsbedingungen (H_2S /Essigsäure; H_2S , Essigsäure, Pyridin; H_2S , Trifluoressigsäure) ändern nichts an diesem unerwarteten Ergebnis (Schema 2).

Geht man von der plausiblen Annahme aus, daß sich im ersten Reaktionsschritt Schwefelwasserstoff an die C=N-Doppelbindung addiert unter der Bildung der Zwischenstufe **7**, so zerfällt diese offensichtlich unter Austritt von HSCH_3 zum Thioamid und nicht unter Austritt von $\text{H}_2\text{N-R}$ zum Dithioglycinester **6**. Saure Reaktionsbedingungen oder eine positive Ladung auf dem N-Atom sollten einen Bruch der C-N-Bindung begünstigen. Daher haben wir **5** zu den Iminiumsalzen **9** alkyliert und diese unter verschiedenen Bedingungen sulphydrolysiert. Aber auch so entstanden nur die Dithio-oxo-piperazine **10**.

Ferner sollte eine N-Acylierung von **5** die Spaltung der C=N-Bindung beim H_2S -Einleiten begünstigen. Mit Chlorameisensäuremethylester erhielten wir jedoch nicht das erwartete *N,N'*-Bisacylprodukt, sondern in einer Redoxreaktion 2,5-Bis(methylthio)pyrazin (**11**), mit Acetanhydrid unter Verschiebung der Doppelbindungen das 1,4-Dihydropyrazinderivat **12**. Da letzteres keine C=N-Doppelbindung mehr besitzt, ist es für Sulphydrolysen ungeeignet.

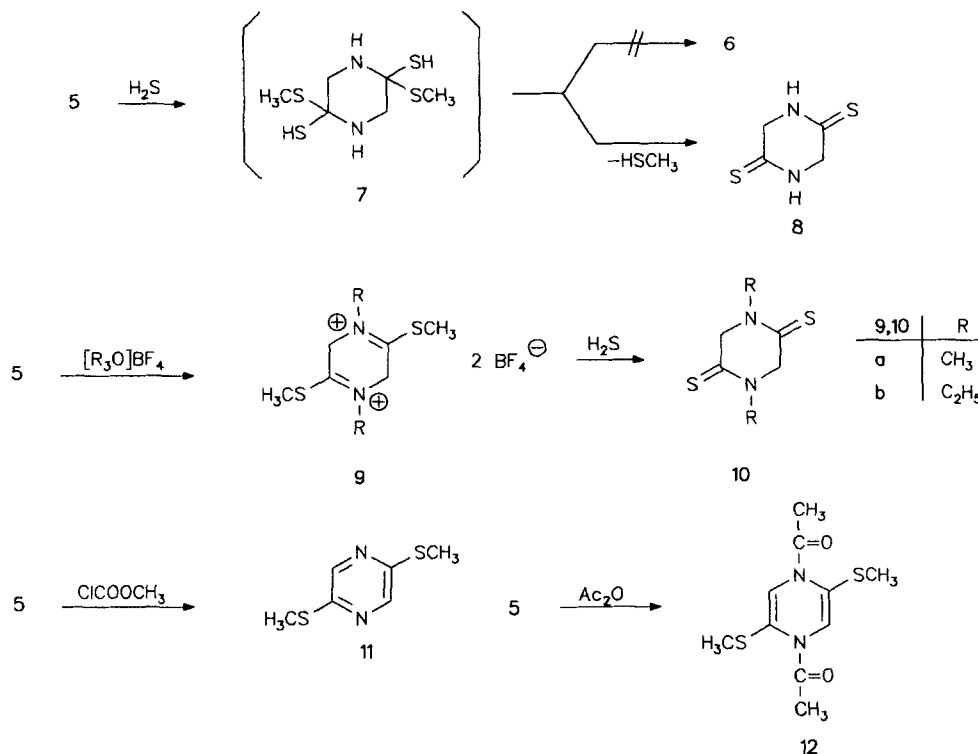
Die negativen Sulphydrolyse-Ergebnisse deuten daraufhin, daß die Thiolimidoesterfunktion mit der C=N-Doppelbindung in einem ungespannten Ring durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff offensichtlich nicht in eine Dithioesterfunktion übergeführt werden kann. Um diese Vermutung zu prüfen, haben wir noch mit **13a**⁶⁾ den einfachsten 6-Ring-Lactimthioether und mit **13b**⁷⁾ den einfachsten 7-Ring-Lactimthioether untersucht. Beide lassen sich mit Trimethyloxoniumtetrafluorborat zu den Iminiumsalzen **14a,b** alkylieren. Deren Sulphydrolyse in verschiedenen Varianten führt wiederum nicht zu Dithioestern unter Spaltung der C=N-Bindung sondern zur Substitution von SCH_3 und Bildung der bekannten Thiolactame **15a**⁸⁾ und **15b**⁹⁾. Die N-Acylierung von **13** mit Acetylchlorid liefert **16** und verläuft auch hier unter Wanderung der Doppelbindung (Schema 3).

Somit scheint es nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht möglich zu sein, α -Aminodithioester über die Bislactimthioether herstellen zu können.

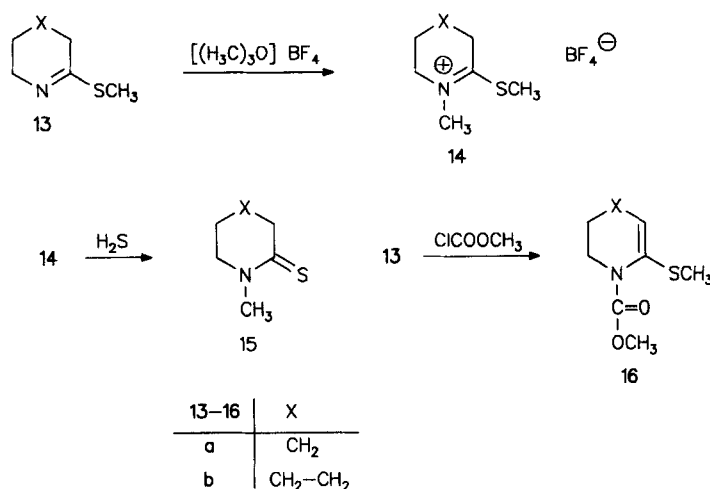
Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Gerät 398 der Fa. Perkin-Elmer.- NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Geräte T 60 (Meßtemp. 37°C) der Fa. Varian und INM-FX-100 (25°C) sowie INM-GX-400 (20°C) der Fa. Jeol.- Massenspektren: Gerät Vacuum Generators 70-70 bei 70 eV.- Schmelzpunkte (unkorrigiert): Leitz Heitzschmikroskop HM-Lux.



Schema 2



Schema 3

2,5-Piperazindithion (8)

1.74 g (10 mmol) 2,5-Bis(methylthio)-3,6-dihydropyrazin (**5**)⁵⁾ werden bei 0°C in einer mit H₂S gesättigten Mischung aus 5 ml trockenem Pyridin und 100 ml wasserfreiem THF suspendiert. Unter Rühren wird 3 h lang H₂S eingeleitet, dann wird filtriert und i.Vak. weitgehend eingedampft. Den Rückstand nimmt man in 100 ml Chloroform auf, schüttelt die Lösung zweimal mit je 50 ml 2proz. HCl und zweimal mit je 50 ml Wasser aus und dampft sie nach Trocknen über Na₂SO₄ i.Vak. ein. Die zurückbleibenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert: 0.93 g (64%), Schmp. 285°C (Lit.¹⁰⁾: 284°C).- MS (150°C): m/z = 146 (100%, M⁺).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.23 (bs, 2H, NH), 4.22 (s, 4H, CH₂).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 193.7 (C=S), 54.1 (CH₂).

2,5-Bis(methylthio)-1,4-dimethyl-3,6-dihydropyrazindium-bis(tetrafluoroborat) (9a)

Zu einer Lösung von 1.74 g (10 mmol) **5**⁵⁾ in 150 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gibt man unter Rühren 3.00 g (20 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß und 14stdg. Rühren bei Raumtemp. wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert: 2.3 g (61%) farblose Kristalle vom Schmp. 79°C.- C₈H₁₆B₂F₈N₂S₂ (377.9) Ber. C 25.4 H 4.24 N 7.4 Gef. C 25.4 H 4.38 N 7.6.- ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 4.91 (s, 4H, CH₂), 3.59 (s, 6H, NCH₃), 2.82 (s, 6H, SCH₃).- ¹³C-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 183.9 (C-2, -5), 56.6 (C-3, -6), 44.1 (NCH₃), 16.1 (SCH₃).

1,4-Dimethylpiperazin-2,5-dithion (10a)

Aus 1.89 g (5 mmol) **9a** analog **8**. Das Rohprodukt wird sc an Kieselgel (CHCl₃) gereinigt: 0.67 g (78%) hellbraune Kristalle vom Schmp. 149°C (Lit.^{5,11)}: 149°C).- MS (100°C): m/z = 174 (100%, M⁺).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.79 (s, 4H, CH₂), 3.51 (s, 6H, NCH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 188.7 (C=S), 62.6 (CH₂), 40.8 (NCH₃).

1,4-Diethylpiperazin-2,5-dithion (10b)

4.06 g (10 mmol) 2,5-Bis(methylthio)-1,4-diethyl-3,6-dihydro-pyrazindium-bis(tetrafluoroborat) (**9b**)¹²⁾ und 1.12 g (20 mmol) NaHS werden in 200 ml CH₂Cl₂ 4 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird filtriert, i.Vak. eingedampft und das Rohprodukt sc an Kieselgel (CHCl₃) gereinigt: 1.5 g

(74%) fahlgelbe Kristalle vom Schmp. 144°C (CHCl₃).- C₈H₁₄N₂S (202.3) Ber. C 47.5 H 6.93 N 13.9 S 31.7 Gef. C 47.6 H 6.98 N 13.7 S 31.4.- MS (100°C): m/z = 202 (100%, M⁺).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.94 (s, 4H, 3-, 6-H), 4.45 (q, 4H, NCH₂CH₃), 1.72 (t, 6H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 183.3 (C=S), 60.6 (C-3, -6), 47.9 (NCH₂CH₃), 10.7 (CH₃).

2,5-Bis(methylthio)-pyrazin (11)

In eine Lösung von 1.74 g (10 mmol) **5**⁵⁾ in 100 ml CH₂Cl₂ tropft man bei 0°C 0.65 g (10 mmol) Chlorameisensäuremethylester in 20 ml CH₂Cl₂. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemp. wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc (CHCl₃) gereinigt: 1.1 g (65%) zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 103°C (Acetonitril), Lit.⁵⁾: 102°C.- MS (25°C): m/z = 172 (97%, M⁺), 139 (100%).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.32 (s, 2H, 3-, 6-H), 2.65 (s, 6H, SCH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 151.5 (C-2, -5), 142.2 (C-3, -6), 13.1 (SCH₃).

1,4-Bis(acetyl)-2,5-bis(methylthio)-1,4-dihydropyrazin (12)

Zu einer Lösung von 1.74 g (10 mmol) **5**⁵⁾ in 20 ml CHCl₃ gibt man unter Rühren 4.14 g (70 mmol) Essigsäureanhydrid und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Der nach Stehenlassen im Eisschrank ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus CHCl₃ umkristallisiert: 2.08 g (75%) fahlgelbe Kristalle vom Schmp. 132°C.- C₁₀H₁₄N₂O₂S₂ (258.3) Ber. C 46.5 H 5.42 N 10.85 S 24.8 Gef. C 46.4 H 5.26 N 10.64 S 24.6.- MS (80°C): m/z = 258 (15%, M⁺), 173 (100%).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.62 (s, 2H, 3-, 6-H), 2.58 (s, 6H, SCH₃), 2.43 (s, 6H, COCH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.7 (CO), 129.3 (C-2, -5), 122.4 (C-3, -6), 23.5 (SCH₃).

N-Methyl-2-methylthio-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluoroborat (14a)

Eine Lösung von 2.58 g (20 mmol) 2-Methylthio-3,4,5,6-tetrahydropyridin (**13a**)⁶⁾ in 100 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ wird mit 2.98 g (20 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat 14 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird das Lösungsmittel weitgehend i.Vak. abgedampft und der gebildete Niederschlag abfiltriert: 1.99 g (43%) farblose Kristalle vom Schmp. 76°C. Aufgrund der Instabilität und Hygroskopizität von **14a** konnten keine weiteren analytischen Daten erhalten werden.

N-Methyl-2-methylthio-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-azepinium-tetrafluoroborat (**14b**)

Aus 2.86 g (20 mmol) 2-Methylthio-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-azepin (**13b**)⁷⁾ und 2.98 g (20 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat analog **14a**: 2.50 g (51%) farlose Kristalle vom Schmp. 74°C.

N-Methyl-piperidin-2-thion (**15a**)

Weg A: 2.31 g (10 mmol) **14a** werden bei 0°C in einer mit H₂S gesättigten Mischung aus 5 ml trockenem Pyridin und 100 ml wasserfreiem THF suspendiert. Unter Rühren leitet man 3 h H₂S ein, filtriert und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform gelöst, die Lösung zweimal mit je 50 ml 2proz. HCl und zweimal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die org. Phase nach Trocknen über Na₂SO₄ i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Ethylacetat chromatographiert: 0.59 g gelbe Kristalle von **15a**, dessen analytische und spektroskopische Daten mit denen in Lit.⁸⁾ übereinstimmen.

Weg B: 2.31 g (10 mmol) **14a** werden bei Raumtemp. in einer mit H₂S gesättigten Mischung aus 135 ml wasserfreiem Eisessig und 15 ml trockenem Pyridin suspendiert. Anschließend wird 6 h H₂S eingeleitet und analog Weg A aufgearbeitet: 0.53 g (41%) gelbe Kristalle von **15a**⁸⁾.

Hexahydro-*N*-methyl-2*H*-azepin-2-thion (**15b**)

Aus 2.45 g (10 mmol) **14b** analog **15a**.

Weg A: 0.60 g (42%) hellgelbe Kristalle von **15b**. Weg B: 0.57 g (40%) hellgelbe Kristalle von **15b**. Die analytischen und spektroskopischen Daten von **15b** stimmen mit denen in Lit.⁹⁾ überein.

N-Methoxycarbonyl-2-methylthio-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**16a**)

Zu einer Lösung von 2.58 g (20 mmol) 2-Methylthio-3,4,5,6-tetrahydropyridin (**13a**)⁶⁾ in 200 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ tropft man bei 0°C 1.90 g (20 mmol) Chlorameisensäuremethylester in 20 ml CH₂Cl₂. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wird der Niederschlag (0.35 g Hydrochlorid von **13a**) abfiltriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert: 1.6 g (44%) farbloses Öl vom Sdp. 138°C/0.1 Torr.- C₈H₁₃NO₂S (187.2) Ber.

C 51.3 H 6.95 N 7.48 S 17.1 Gef. C 51.3 H 6.64 N 7.50 S 17.4.- MS (25°C): m/z = 187 (100%, M⁺).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.34 (t, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (m, 2H, 6-H), 2.48 (s, 3H, SCH₃), 2.25 (m, 4H, 4-, 5-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 156.0 (C=O), 138.4 (C-2), 118.1 (C-3), 54.2 (OCH₃), 46.4, 34.1, 23.4 (C-6, -4, -5), 19.6 (SCH₃).

N-Methoxycarbonyl-2-methylthio-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-azepin (**16b**)

Aus 2.86 g (20 mmol) 2-Methylthio-3,4,5,6-tetrahydro-7*H*-azepin (**13b**)⁷⁾ und 1.9 g (20 mmol) Chlorameisensäuremethylester analog **16a**: 1.4 g (35%) farbloses Öl vom Sdp. 143-146°C/0.1 Torr.- C₉H₁₅NO₂S (201.2) Ber. C 53.7 H 7.46 N 6.96 Gef. C 53.7 H 7.18 N 7.00.- MS (30°C): m/z = 201 (100%, M⁺).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.76 (t, 1H, 3-H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (m, 2H, 7-H), 2.34 (s, 3H, SCH₃), 1.77 (bs, 6H, 4-, 5-, 6-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 154.0 (C=O), 140.1 (C-2), 124.8 (C-3), 52.0 (OCH₃), 48.1, 29.3, 27.1, 24.1 (C-7, -4, -6, -5), 15.5 (SCH₃).

Literatur

53. Mitt.: A. Kohrt und K. Hartke, Liebigs Ann. Chem., 1991, 595.
- U. Schöllkopf, W. Hartwig und U. Groth, Angew. Chem. 91, 922 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 863 (1979).
- Sammelreferat: U. Schöllkopf, Top. Curr. Chem. 109, 65 (1983).
- E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 453 (1906).
- R. Gompper und W. Breitschaft, Angew. Chem. 95, 727 (1983); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 22, 717 (1983).
- B.M. Trost, M. Vaultier und M.L. Santiago, J. Am. Chem. Soc. 102, 7929 (1980).
- H. Nyshiyama, H. Nagase und K. Ohno, Tetrahedron Lett. 48, 4671 (1979).
- I.D. Rae, Aust. J. Chem. 32, 567 (1979).
- J. Perregaard, J. Scheibye, H.J. Meyer, I. Thomsen und S.-O. Lawesson, Bull. Soc. Chim. Belg. 86, 679 (1977).
- A. Blade-Font, An. Quim. Ser. C 78, 266 (1982); C.A. 97, 182 141e (1982).
- W. Breitschaft, Dissertation München 1980.

[Ph 18]