

Literatur

- 1 12. Mitt. über Heterocyclus; 11. Mitt.: H. Paul, R. Wessel und G. Huschert, *Monatsh. Chem.*, **112**, 209 (1981).
- 2 H. Paul, A. Sitte und R. Wessel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314**, 359 (1981).
- 3 S. 11. Mitt.
- 4 A. Sitte, H. Paul und G. Hilgetag, *Z. Chem.* **7**, 341 (1967).
- 5 A. E. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **57**, 1168 (1924).
- 6 M. Shur und S. S. Israelstam, *J. Org. Chem.* **33**, 3015 (1968).
- 7 M. Otha, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **71**, 1428 (1951); *C. A.* **46**, 8099 (1952).
- 8 E. J. Masters und M. T. Bogert, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2709 (1942); *C. A.* **37**, 644 (1943).
- 9 G. Tsatsas und E. Costakis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 991.
- 10 M. Sélim, O. Tétu, M. Sélim und P. Rumpf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3403.
- 11 Mo. Sélim, Ma. Sélim und G. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3272.
- 12 13. Mitt. über Heterocyclus: H. Paul, U. Richter und G. Huschert, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 17 (1982).

[Ph 389]

Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 017-022 (1982)

Zur Synthese einiger N-heterocyclisch substituierter Pyrrolidone-(2)

Heinz Paul*, Ulrich Richter und Günter Huschert¹⁾

Sektion Chemie der Humboldt-Universität Berlin, Hessische Straße 1-2, DDR-1040 Berlin
Eingegangen am 18. Februar 1981

Die Cyclisierungen von 2-(4-Chlorbutyrylamino)-thiazolen sowie des 2,5-Di-(4-chlorbutyrylamino)-1,3,4-thiadiazols führen in Gegenwart von Piperidin oder Ammoniak zu 1-[Thiazolyl-(2)]-pyrrolidonen-(2) bzw. dem 2,5-Di-(2-oxo-pyrrolidino)-1,3,4-thiadiazol in Analogie zur Synthese von 1-Arylpyrrolidonen-(2)¹⁶⁾. Die nach ²⁾ zu erwartende Bildung heterocyclisch kondensierter 1,3-Diazepinone wurde nicht beobachtet.

Syntheses of Some 2-Pyrrolidones Carrying N-Heterocycles as Substituents

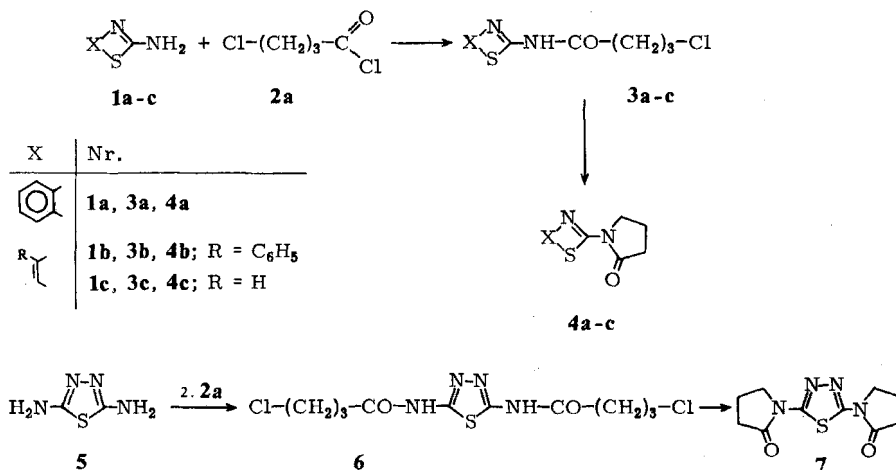
Cyclisations of 2-(4-chlorobutyrylamino)thiazoles or 2,5-bis(4-chlorobutyrylamino)-1,3,4-thiadiazole in the presence of piperidine or ammonia lead to 1-[2-thiazolyl]-2-pyrrolidones and 2,5-bis(2-oxopyrrolidino)-1,3,4-thiadiazole, in analogy to the synthesis of 1-aryl-2-pyrrolidone¹⁶⁾. The formation of 1,3-diazepinones according to ²⁾ was not observed.

1967 haben Tsatsas und Costakis²⁾ durch Reaktion von 2-Aminobenzthiazol (**1a**) mit 4-Chlorbutyrylchlorid (**2a**) und Cyclisierung des entstandenen 4-Chlorbutyrylamino-benzthiazols (**3a**) ein Produkt erhalten, dem aufgrund des NMR-Spektrums die Struktur eines Diazepinons zugeordnet

wurde. Unabhängig haben *Sélim*, *Tétu*, *Sélim* und *Rumpf*³⁾ ein Jahr später analoge Umsetzungen des 4-Phenyl-2-aminothiazols mit **2a** unternommen, die zum 1-[4-Phenylthiazolyl-(2)]-pyrrolidon-(2) (**4b**) führten, wie durch spektroskopische Befunde eindeutig bewiesen wurde.

Wir haben bei Arbeiten zur Synthese potentiell virustatisch wirksamer Verbindungen festgestellt, daß es sich bei dem von *Tsatsas* und *Costakis*²⁾ postulierten Diazepinon nicht um ein solches, sondern um ein γ -Laktam handelt. Es erfolgt bevorzugt eine extracyclische Kondensation zum Fünfring, so daß dieser Verbindung die Struktur des 1-[Benzthiazolyl-(2)]-pyrrolidon-(2) (**4a**) zukommt.

Dazu haben wir 2-Aminobenzthiazol (**1a**), 2-Amino-4-phenylthiazol (**1b**) und 2-Aminothiazol (**1c**) sowie das 2,5-Diamino-1,3,4-thiadiazol (**5**) mit **2a** zu den 2-(4-Chlorbutyrylamino)-thiazolen (**3a-c**) bzw. dem 2,5-Bis-(4-chlorbutyrylamino)-1,3,4-thiadiazol (**6**) acyliert. **3a** wurde von *Tsatsas* und *Costakis*²⁾ nicht charakterisiert und **3b** von *Sélim* et al. in einer späteren Arbeit beschrieben⁴⁾. **3a-c** wurden zur Cyclisierung drei Stunden in Piperidin gekocht. Aus **3a** entstanden, wie erwartet, gelbe Kristalle von **4a** in 31 % Ausbeute vom Schmp. 180–181° (Lit.²⁾: 177–178°). **3b** lieferte hierbei nach dem Umlösen aus Ethanol 20 % **4b**^{3,4)}. Für **3c** ergab sich ein unreines Produkt. Es erwies sich als vorteilhaft, die Cyclisierungen von **3b,c** in 25-proz. ethanol. Ammoniaklösung vorzunehmen. So wird **4b** mit 57 % Ausbeute, **4c** nach Umkristallisieren aus n-Heptan rein erhalten.



Die doppelte Cyclisierung am Thiadiazol **6** erfolgte bereits durch Schütteln in Piperidin zu **7**. Diese glatten Ringschlüsse zu **7** stehen im Gegensatz zur Reaktionsweise des 2,5-Diamino-1,3,4-thiadiazols, dessen beide Amidinsysteme mit geeigneten Reagenzien nur nacheinander und beim zweiten Ringschluß in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie z.B. PPA zu biscarbazikondensierten Systemen reagieren⁵⁾. Es spricht stark für die Bildung von **7**.

Zum Beweis der Pyrrolidonstrukturen in **4a,c** und **7** wurden Vergleiche der Spektraldaten mit **4b** und geeigneten Thiazol- bzw. Thiazolinverbindungen herangezogen, wie es *Sélim* et al.^{3,4)} im Falle von **4b** getan haben.

Die Carbonylabsorptionen der Thiazolylpyrrolidone **4a–c** bei 1706–1715 cm^{-1} sind gegenüber denen der Amidbande I der Carbonsäureamide **3a–c**, die bei 1693–1704 cm^{-1} im Erwartungsbereich liegen, infolge der Ringspannung hypsochrom verschoben.

Für 2-Carbonylaminothiazole werden Absorptionsbanden von 1650–1690 cm^{-1} und 1553–1550 cm^{-1} angegeben, während für 2-Acetylimino-3,4-dimethylthiazolin nur eine Bande bei 1588 cm^{-1} erwähnt wird⁶⁾. Wir fanden für das 2-Acetylimino-3-methylthiazolin (**11**) eine Bande bei 1600 cm^{-1} , deren Zuordnung schwierig ist.

Die NMR-Spektren der Thiazolylpyrrolidone **4a–c** ähneln sich stark. So findet man bei $\delta = 2,0\text{--}2,8$ ppm das Multipllett der 3 Methylengruppen der Pyrrolidonringe, weiterhin ein Triplett um $\delta = 4,1$ ppm. Die Benzolprotonen von **4a, b** liegen zwischen $\delta = 7,2$ und 8,0 ppm. Die beiden Protonen des Thiazolringes von **4c** in 4- und 5-Stellung rufen je ein Dublett bei $\delta = 6,9$ bzw. 7,4 ppm hervor⁴⁾.

Die UV-Spektren von **4a–c** ordnen sich zwanglos in die einer Reihe weiterer 2-Carbonylaminothiazole ein:

	λ_{max} (nm)	ν_{CO} (cm^{-1})	Lit.
3b	268	1693	
3c	273	1694	
6	265	1704	
4a	281(291,301)	1715	2)
4b	272	1709	3)
4c	273	1706	
2-Acetylamino-4-phenylthiazol	263	1645	7)
2-Acetylaminothiazol	266		8)
2-Butyrylaminothiazol	270		8)
2-(β -Chlorpropionylamino)-benzthiazol	275		2)

Sie weisen Absorptionen zwischen 263–281 nm auf, während diese Bande für vergleichbare 2-Carbonyliminothiazolinstrukturen nach 299–315 nm verschoben ist:

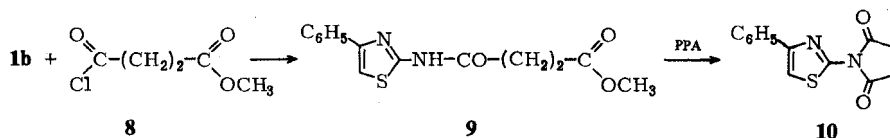
	λ_{max} (nm)	IR (cm^{-1})	Lit.
2-Acetylimino-3-methylthiazolin (11)	299	1600	
2-Acetylimino-3-methyl-4-phenylthiazolin	302		8,9)
7-Methylthiazolo[3,2-a]-pyrimidon-(5)	315		10)
Benzthiazolo[3,2-a]pyrimidon-(7)	310	—	2)
2-Acetylimino-3-acetyl-4-phenylthiazolin (13)		1698 1625	

Damit ist für **4a** und **4c** eine Diazepinonstruktur ebenfalls auszuschließen.

Bemerkung zur Darstellung von **11**: *Sélim*⁹⁾ methyliert 2-Acetylamino-4-phenylthiazol mit Dimethylsulfat zum 2-Acetylimino-3-methyl-4-phenylthiazolin. Wir konnten auf diesem Weg oder nach anderen Angaben^{11,12)} **11** nicht erhalten. Dagegen ließ sich **1c** mit Methyljodid in 3-Stellung methylieren¹³⁾ und mit Acetanhydrid zum 2-Acetylimino-3-methylthiazolin (**11**) acylieren. – Dieses Vorgehen konnte nicht auf **1b** übertragen werden. Nach *Tsuda* und *Sakamoto*¹⁴⁾ wird durch einen Phenylrest in 4-Stellung die Reaktion am endocyclischen Stickstoff – wie im vorliegenden Falle – stark behindert. Im Gegensatz dazu steht die Beobachtung, daß **1b** bereits bei der Acylierung mit Acetanhydrid zum 2-Acetylamino-4-phenylthiazol (**12**), das 2-Acetylimino-3-acetyl-4-phenylthiazo-

lin (**13**) als Nebenprodukt (19 %) liefert, obwohl nach⁸⁾ dazu die Anwesenheit von Schwefelsäure notwendig sein soll.

Weiter wurde **1b** mit Bernsteinsäuremonomethylesterchlorid (**8**) glatt zum N-[4-Phenylthiazolyl-(2)]-bernsteinsäuremonomethylesteramid (**9**) umgesetzt, dessen Ringschluß in Polyphosphorsäure (PPA) das bereits bekannte N-[4-Phenylthiazolyl-(2)]-succinimid (**10**) lieferte, das von Arnold und Searle¹⁵⁾ aus Bernsteinsäureanhydrid und **1b** dargestellt wurde. Es tritt keine Kondensation am endocyclischen Stickstoffatom unter Bildung eines Siebenringssystems ein, vielmehr läuft auch hier die Bildung eines γ -Laktams ab, wie bei den oben geschilderten Ringschlüssen, die ähnlich verlaufen, wie z.B. die 1-Arylpyrrolidon-(2)-Synthese nach Hopff, Spänig und Triem¹⁶⁾.



Unter Normalbedingungen ließ sich **1b** mit 4-Chlorbuttersäureethylester (**2b**) selbst in Acetonitril nicht in üblicher Weise¹⁷⁾ am endocyclischen Stickstoff alkylieren; möglicherweise übt die Phenylgruppe in 4-Stellung einen hemmenden Einfluß aus¹⁴⁾. Die exocyclische Amidbildung unterbleibt ebenfalls. Erhitzt man dagegen äquimolare Mengen von **1b** und **2b** im Bombenrohr, dann wurde neben **1b**·HCl das Pyrrolidon **4b** erhalten. Diese Cyclisierung wird wahrscheinlich durch Bildung des Säureamids eingeleitet und durch γ -Laktambildung vollendet. In Gegenwart von Triethylamin erfolgte im Bombenrohr keine Reaktion. Ein Diazepinon ließ sich auch hierbei nicht auffinden.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mikro-Heiztisch „Boetius“; IR-Spektren: UR-20 (KBr); UV-Spektren: Specord UV/Vis; NMR-Spektren: (TMS), 60 MHz ZKR 60 VEB Carl Zeiss, Jena.

2-(4-Chlorbutyrylamino)-benzthiazol (**3a**), 2-(4-Chlorbutyrylamino)-4-phenylthiazol (**3b**), 2-(4-Chlorbutyrylamino)-thiazol (**3c**)

Die 2-Aminothiazole **1a,b** werden mit einer äquimol. Menge 4-Chlorbutyrylchlorid (**2a**) in absol. Benzol, **1c** in CHCl_3 unter Rückfluß gekocht, **1a,b** 5–7 h, **1c** 2 h. Nach Einengen i. Vak. werden **3a,b** aus wäßrigem Ethanol, **3c** aus i-Propanol umkristallisiert; farblose Kristalle:

Nr.	Schmp.°	Rein- ausb. %		Ber.: Gef.:			
				C	H	N	S
3a	166	66	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}$ (254,75)	51,9	4,35	11,0	12,6
				52,2	4,17	11,0	12,6
3b	169–170,5	76	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$ (281,79)	55,4	5,01	9,9	11,4
				55,6	4,81	9,9	11,7
3c	131–133	32	$\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$ (204,79)	41,1	4,43	13,7	15,7
				40,9	4,23	14,0	16,3

2,5-Bis-(4-Chlorbutyrylamino)-1,3,4-thiadiazol (6)

5,8 g (0,05 mol) **5** und 14,1 g (0,1 mol) **2a** werden in 100 ml abs. Benzol suspendiert und 5 h unter Rückfluß gekocht. Das Rohprodukt wird aus 80proz. Ethanol umgelöst. 11,3 g (70 %) **6** vom Schmp. 185–186°; ν_{CO} 1704 cm^{-1} . $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (325,24) Ber.: C 36,9 H 4,34 N 17,2 S 9,9 Cl 21,8 Gef.: C 37,1 H 4,48 N 17,5 S 9,4 Cl 21,4.

**1-[Benzthiazolyl-(2)]-pyrrolidon-(2) (4a), 1-[4-Phenylthiazolyl-(2)]-pyrrolidon-(2) (4b),
1-[Thiazolyl-(2)]-pyrrolidon-(2) (4c)**

3a wird 3 h in Piperidin, **3b** und **c** 2 h in 25-proz. ethanol. Ammoniak unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen bzw. Eindampfen werden **4a,b** mit H_2O gewaschen und aus Ethanol, **4c** aus n-Heptan umgelöst.

Nr.	Schmp.°	Rein- ausb. %		Ber.: Gef.:			
				C	H	N	S
4a	180–181	31	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (218,28)	60,5	4,61	12,8	14,7
				60,5	4,71	13,0	14,7
4b	163–164	57	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (244,32)	63,9	4,95	11,5	13,1
				64,1	4,85	11,7	13,7
4c	86,5–87,5	48	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (168,22)	50,0	4,79	16,7	19,1
				49,9	4,68	16,8	19,4

4b: 12,3 g (0,07 mol) **1b** werden mit 10,5 g (0,07 mol) **2b** im Bombenrohr 6 h bei 185° erhitzt. Die entstandenen Kristalle werden mit H_2O gewaschen und aus Ethanol umgelöst. 5,1 g (26 %) gelbe Rhomben **4b**, Schmp. 164–166°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (244,32) Ber.: C 63,9 H 4,95 N 11,5 S 13,1 Gef.: C 63,9 H 4,94 N 11,7 S 13,5.

2,5-Di-(2-oxo-pyrrolidino)-1,3,4-thiadiazol (7)

3,25 g **6** werden in 20 ml Piperidin gelöst und 30 min geschüttelt. Man löst in 40 ml H_2O und schüttelt weitere 10 min. Der farblose Niederschlag wird aus H_2O umgelöst. 0,63 g (25 %) **7** vom Schmp. 229–231°. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (252,30) Ber.: C 47,6 H 4,79 N 22,2 Gef.: C 47,5 H 4,75 N 22,8.

N-[4-Phenylthiazolyl-(2)]-bernsteinsäuremonomethylesteramid (9)

10 g (0,06 mol) **1b** werden mit 4,8 g (0,06 mol) Pyridin in 50 ml absol. Chloroform unter Erwärmen gelöst. Unter Rühren werden 9 g (0,06 mol) **8** langsam zugetropft und 3 h gekocht. Nach Einengen Kristalle. Aus Ethanol hellgelbe Nadeln, Schmp. 178–179°, 9 g (52 %) **9**. ν_{CO} 1700, 1723 cm^{-1} . $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (290,34) Ber.: C 57,9 H 4,86 N 9,7 S 11,0 Gef.: C 57,9 H 4,52 N 9,9 S 11,5.

2-Acetylimino-3-methylthiazolin (11)

3 g (0,03 mol) **1c** und 10 g Methyljodid werden 2 h in 25 ml absol. Ethanol gekocht. Man saugt das Hydrojodid ab, setzt die Base mit Kaliumcarbonatlösung frei, schüttelt mit Chloroform aus und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Abdestillieren wird das 2-Imino-3-methylthiazolin mit 10 ml Acetanhydrid 3 h zum Sieden erhitzt, i. Vak. eingeengt und aus n-Heptan umgelöst. 0,2 g (5 %) **11** vom Schmp. 116–117°. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (156,21) Ber.: C 46,1 H 5,16 N 17,9 S 20,5 Gef.: C 46,0 H 5,19 N 17,8 S 20,4.

2-Acetylamino-4-phenylthiazol⁷⁾ (12)**2-Acetylimino-3-acetyl-4-phenylthiazolin⁸⁾ (13)**

10 g (0,06 mol) **1b** werden in 25 ml Acetanhydrid 2 h gekocht. Nach Abkühlen werden Kristalle isoliert, mit heißem Ethanol wird **12** herausgelöst, das nach Zugabe von H₂O kristallisiert; farblose Blättchen aus verd. Ethanol, 5,75 g (46 %), Schmp. 213–214°; ν_{CO} 1645 cm⁻¹. Der ungelöste Rückstand von **13** wird gut mit Ethanol gewaschen, gelbliche Kristalle, 2,8 g (19 %), Schmp. 298–300°; ν_{CO} 1625, 1698 cm⁻¹. C₁₃H₁₂N₂O₂S (260,32) Ber.: C 60,0 H 4,65 N 10,8 S 12,3 Gef.: C 59,8 H 4,68 N 10,6 S 12,2.

Literatur

- 1 13. Mitt. über Heterocyclen; 12. Mitt.: H. Paul und R. Wessel, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 12 (1982).
- 2 G. Tsatsas und E. Costakis, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1967, 991.
- 3 M. Sélim, O. Tétu, M. Sélim und P. Rumpf, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 2117.
- 4 Mo. Sélim, Ma. Sélim und G. Martin, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 3272.
- 5 H. Paul, A. Sitte und R. Wessel, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 359 (1981).
- 6 C.G. Bogomolow, Y.N. Schenker und I.Y. Postowski, Ber. Akad. Wiss. UdSSR (russ.) 93, 277 (1953); C.A. 48, 3143 f (1954).
- 7 V. Traumann, Justus Liebigs Ann. Chem. 249, 31 (1888).
- 8 O. Tétu, M. Sélim, M. Sélim und P. Rumpf, Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 342.
- 9 M. Sélim, O. Tétu, M. Sélim und P. Rumpf, Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 3403.
- 10 H. Antaki, J. Org. Chem. 27, 1371 (1962).
- 11 D.J. Brown und N.W. Jacobson, J. Chem. Soc. 1965, 3770.
- 12 H. Lund, Acta Chim. Scand. 27, 291 (1973).
- 13 W. Wilson und R. Woodger, J. Chem. Soc. 1955, 2947.
- 14 K. Tsuda und Sh. Sakamoto, J. Pharm. Soc. Jpn. 68, 105 (1948); C.A. 47, 7453 (1953).
- 15 U.S. 2.462.835 (E.I. du Pont de Nemours & Co.), Erf. H.W. Arnold und N.E. Searle; C.A. 43, 4422 b (1949).
- 16 DBP 850.007 (1950), BASF, Erf. H. Hopff, G. Triem und H. Spänig; C. 1954I, 1354; C.A. 52, 11124 g (1958).
- 17 J. Goerdeler und W. Roth, Chem. Ber. 96, 534 (1963).

[Ph 390]