

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 357–361 (1980)

Über die Reaktion von Benzylisothiocyanat mit Glyoxal-di(*tert*-butylnitron)

Elisabeth Eghtessad und Gerwalt Zinner*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 25. Juli 1979

Glyoxal-di(*tert*-butylnitron) (**1**) reagiert mit Benzylisothiocyanat (**2**) außer zu **3** und **5** zu dem benzylthiocarbamoylierten Derivat **10** eines 2-(*tert*-Butylimino)-acetamidins, das authentisch aus dem mono-Desoxygenierungsprodukt **6** und der Amidin-Zwischenstufe **9B** synthetisiert werden kann.

Reaction of Glyoxal Di(*tert*-butylnitron) with Benzyl Isothiocyanate

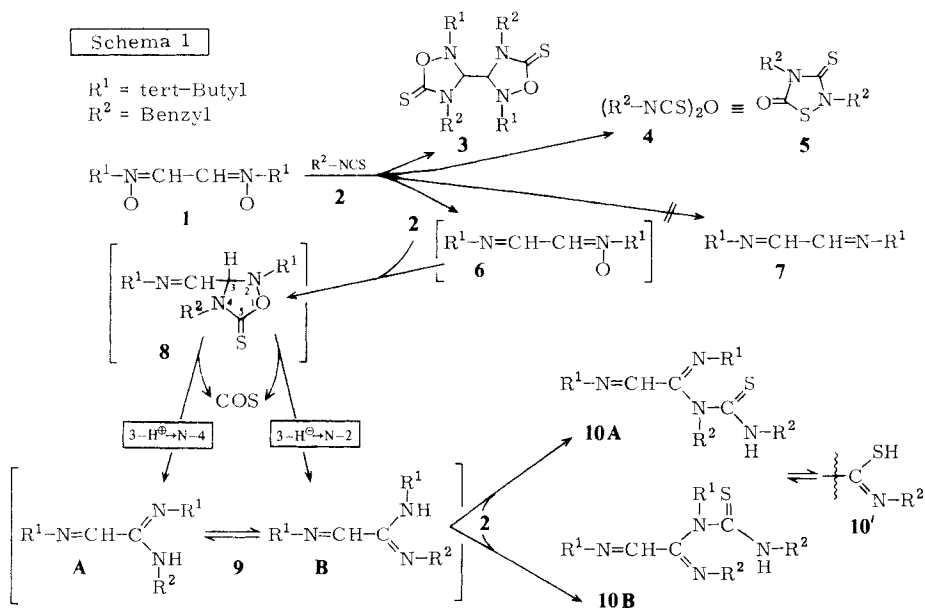
This reaction leads to the formation of three products: the expected compound **3**, a 3-thioxo-1,2,4-thiadiazolidin-5-one **5**, and the thiocarbamoylated derivative **10** of a substituted acetamidine derivative, which was indepently prepared from the postulated intermediates **6** and **9B**.

Aus der Umsetzung von Glyoxal-di(*tert*-butylnitron) (**1**) und Benzylisothiocyanat (**2**) isolierten wir das erwartete Produkt **3** einer zweifachen [3 + 2]-Cycloaddition in nur 2proz. Ausbeute¹⁾; als Hauptprodukt wurde hingegen ein „Senföloxid“ **4** in Form des 2,4-Dibenzyl-3-thioxo-1,2,4-thiadiazolidin-5-on (**5**) erhalten²⁾, dessen O-Atom aus dem Nitron **1** stammen mußte. An Stelle der denkbaren Desoxygenierungsprodukte **6**^{**} und **7**³⁾ wurde eine Substanz **10** isoliert, die auf folgendem Wege entstanden sein könnte (Schema 1): Unter Bildung von **5**^{***} entsteht das *mono*-desoxygenierte Nitron **6**, das mit der intakt gebliebenen zweiten Nitron-Gruppe die übliche 1,3-dipolare Cycloaddition mit der (C=N)-Bindung des Isothiocyanats **2** zu **8** gibt. Dieses Cycloaddukt spaltet Kohlenstoffoxidsulfid ab, während 3-H entweder als Proton auf N-4 oder (wahrscheinlicher) als Hydrid-Ion auf N-2 übertragen wird, was zu den tautomeriefähigen Amidinen **9A** bzw. **9B** führt, die mit einer weiteren Molekel **2** zu **10A** bzw. **10B** thiocarbamoyliert werden.

Die Bildung von Amidinen ist bei dieser Reaktion nicht überraschend: In der Reihe der 1,3-Cycloadditionen von Heterocumulenen mit offenkettigen Nitronen wurden schon von Beckmann⁴⁾ Amidine erhalten, die durch Kohlenstoffdioxid-Abspaltung der Isocyanat-Cycloaddukte

** Bisher noch unbekannt; Herstellung und Eigenschaften nachfolgend beschrieben.

*** Über den Mechanismus siehe Lit.²⁾.



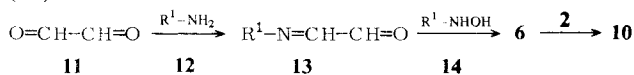
anfielen. *Komatsu* und Mitarb.⁵⁾ isolierten Amidine aus den Cycloaddukten der Nitrone mit Carbodiimiden, wobei Isocyanat abgespalten wurde. *Stark* und *Ratcliffe*⁶⁾ setzten *N*-Sulfinyl-benzol-sulfonamid $[Ph-SO_2-N=S=O]$ mit *N*-Methyl-*C*-phenylnitron um und isolierten auch hier ein durch Abspaltung von Schwefeldioxid aus einem nicht isolierten Zwischenprodukt gebildetes Amidin-Derivat. Keiner der Autoren spricht aber die Problematik der Tautomerie von *N,N'*-disubstituierten Amidinen an; die von ihnen erhaltenen Reaktionsprodukte müßten ihrer Struktur nach jeweils durch Hydridionen-Wanderung entstanden sein.

Welches der beiden Amidine gebildet wird, oder ob ein Tautomeriegleichgewicht vorherrscht, dürfte nicht zuletzt auch vom Einfluß der jeweiligen Substituenten abhängen. Bei **9** spricht die höhere Basizität des *tert*-Butylamins [pK_B 3,32] gegenüber Benzylamin [pK_B 4,38] für die Ausbildung von **9B**.

Synthese und Einsatz von Intermediaten

1. Nitron-Zwischenstufe 6

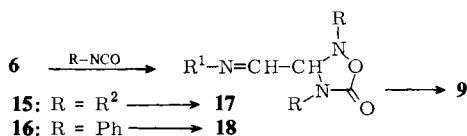
Die Herstellung gelang ausgehend von Glyoxal (**11**) in wäßriger Lösung durch Umsetzung mit zunächst *tert*-Butylamin (**12**) und anschließend *tert*-Butylhydroxylamin (**14**):



Umsetzung von **6** mit Benzylisothiocyanat (**2**) führte bei Raumtemperatur nicht zur Reaktion, und bei höherer Temperatur (80°) wurde das Endprodukt **10** (**A** bzw. **B**) der Hauptreaktion isoliert.

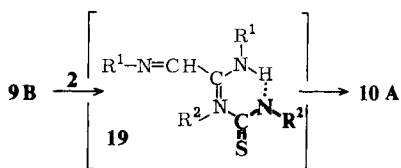
2. Amidin-Zwischenstufe **9**

Zu ihrer Herstellung bot sich der schon von *Beckmann*⁴⁾ in einfachen Fällen beschriebene Weg durch Decarboxylierung des Cycloaddukts aus Nitron und Isocyanat an, hier also von **17** aus Nitron **6** und Benzylisocyanat (**15**):



Die Cycloaddition von **6** und **15** erforderte höhere Temperatur (75°), während sie mit dem reaktiveren Phenylisocyanat (**16**) (**zu 18**) schon bei Raumtemperatur ablief.

Thermische Decarboxylierung von **17** (bei 0,1 Torr) führte zu **9**, einer nur in der Kälte über einen längeren Zeitraum haltbaren Substanz, der wir außer durch die bereits diskutierte höhere Basizität der *tert*-Butylaminogruppe auch auf Grund des ¹H-NMR-Spektrums die Struktur **9B**^{****} zuordnen. Auch von hier aus führte die Umsetzung mit **2** zum Endprodukt **10** der Hauptreaktion, dessen ¹H-NMR-Spektrum durch das Auftreten aller 18 *tert*-Butyl-Protonen in nur 1 Singulett für die Struktur **10A** spricht, deren Bildung durch einen Angriff von **2** auf Amidin-N² von **9B** und einen cyclischen Übergangszustand **19** erklärbar ist.



Das Endprodukt **10** gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine Blaufärbung, die sich den tautomeren Isothioharnstoff-Strukturen **10'** (siehe Schema 1) mit Chelatisierung zu Amidin-N² zuschreiben läßt.

**** Siehe auch die Untersuchung von *Schwenker* und *Bösl*⁷⁾ über „Prototrope Tautomerie in Amidinsystemen“.

Experimenteller Teil

Von allen mit Summenformel und Mol.-Masse beschriebenen Substanzen wurden zutreffende elementaranalytische Daten (C, H, N; gegebenenfalls S) erhalten.

1. Umsetzung von Glyoxal-di(*tert*-butylnitron) (**1**) mit Benzylisothiocyanat (**2**)

10 mmol **1** und 40 mmol **2** in 10 ml trockenem Benzol wurden 5 d auf 75–80° erhitzt; Aufarbeiten mit Petrolether ergab 2 % 4,4'-Dibenzyl-2,2'-di(*tert*-butyl)-[3,3'-bi(1,2,4-oxadiazolidin)]-5,5'-dithion (**3**)¹ und 65 % 2,4-Dibenzyl-3-thioxo-1,2,4-thiadiazolidin-5-on (**5**)², aus dem Rückstand der Mutterlauge nach SC (Aluminiumoxid basisch, Akt. St. I, Benzol/Chloroform (10 + 1)) 6 % N bzw. N'-benzylthiocarbamoyliertes N-Benzyl-N'-(*tert*-butyl)-2-(*tert*-butylimino)-acetamidin (**10**; für **10A**: N = N^I, N' = N² und an N^I benzylthiocarbamoyliert), Schmp. 103–104° (n-Hexan), Blaufärbung mit FeCl₃ (5 % in absol. Ethanol); IR (KBr) 3350, 1630, 1610 cm⁻¹; ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,25 (s; 10 H, Arom.); 5,48 (s; 4 H, CH₂); 1,12 (s; 18 H, t-Bu); MS (70 eV, 82°): m/e 422 (M⁺, 40 %), 365 (19,5), 351 (6), 331 (1), 309 (100), 273 (2), 217 (4), 148 (4,5), 91 (84,5), 57 (23,5), 41 (17); m⁺/e 315,7 (für 422 → 365), m⁺/e 261,6 (für 365 → 309); C₂₅H₃₄N₄S (422,6).

2. N-(*tert*-Butyl)-C-(*tert*-butyliminomethyl)-nitron (**6**)

Zu 0,5 mol Glyoxalhydrat in 300 ml Wasser tropfte man (4 h) 0,45 mol *tert*-Butylamin, rührte 3 h nach, trocknete das Reaktionsprodukt, versetzte es in Benzol mit 56 mmol *tert*-Butylhydroxylamin, erhitze am Wasserabscheider und gab nach dem Erkalten Ether hinzu. Isoliert wurden: 2 % Glyoxal-di(*tert*-butylnitron) (**1**)¹, nach Destillation des Rückstands (8 Torr, 80° Bad-Temp.) 15 % N,N'-Di(*tert*-butylglyoxaldiimin) (**7**)³, nach Rückflußerhitzen des Dest.-Rückstands in n-Hexan durch fraktionierte Kristallisation 8 % N-(*tert*-Butyl)-C-(*tert*-butyliminomethyl)-nitron (**6**), Schmp. 103–106° (n-Hexan); IR (KBr) 1630, 1610 cm⁻¹; C₁₀H₂₀N₂O (184,3).

3. Umsetzung von **6**

3.1. 3 mmol **6** und 6 mmol Benzylisothiocyanat (**2**) (17 h auf 75° Erwärmen, Anreiben mit n-Hexan): 52 % **10** (s. 1).

3.2. 2,5 mmol **6** und 2,5 mmol Phenylisocyanat (**16**) (18 h bei Raumtemp. in 10 ml Ether): 60 % 2-(*tert*-Butyl)-3-(*tert*-butyliminomethyl)-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (**18**), Schmp. 118–120° (Ethanol/Wasser); IR(KBr) 1760, 1680 cm⁻¹; C₁₇H₂₅N₃O₂ (303,4).

3.3. 10 mmol **6** und 10 mmol Benzylisocyanat (**15**)⁸ (17 h auf 80° Erwärmen): 82 % 4-Benzyl-3-(*tert*-butyliminomethyl)-2-(*tert*-butyl)-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (**17**), Schmp. 106–108° (Benzol/Petrolether); IR(KBr) 1750, 1680 cm⁻¹; C₁₈H₂₇N₃O₂ (317,4).

4. N²-Benzyl-N^I-(*tert*-butyl)-2-(*tert*-butylimino)-acetamidin (**9B**)

3 mmol **17** wurden bei 0,1 Torr aus der Retorte destilliert (Bad-Temp. 110°, beim 2. Mal 90°); Ausb. 85 %; Schmp. 68–70°; IR (KBr) 3400, 1635, 1620 cm⁻¹; ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,12 (s; 1H, -CH=); 7,13–7,40 (m; 5H, Arom.); 4,82 (s; 2H, CH₂); 1,42 (s; 9H, t-Bu[NH]); 1,13 (s; 9H t-Bu[N=CH]); C₁₇H₂₇N₃ (273,4).

5. Umsetzung von **9B** mit **2** (4 h auf 80°) führte zu **10** (siehe 1. und 3.1).

Literatur

- 1 G. Zinner und E. Eghtessad, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 907 (1979).
- 2 E. Eghtessad und G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 1027 (1979).
- 3 W. D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 79, 5739 (1957).
- 4 E. Beckmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 1957 (1894).
- 5 M. Komatsu, Y. Ohshiro und T. Agawa, J. Org. Chem. 37, 3192 (1972).
- 6 B. P. Stark und M. H. G. Ratcliffe, J. Chem. Soc. 1964, 2640.
- 7 G. Schwenker und K. Bösl, Pharmazie 24, 653 (1969).
- 8 V. F. Mironov, V. D. Sheludyakov, V. P. Kozyukov und G. D. Khantuntsev, Dokl. Akad. Nauk. SSSR 181, 115 (1968); C. A. 70, 4189 m (1969).

[Ph 145]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 361–368 (1980)

¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Zuordnung der cis- und trans-Isomere einiger 1-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin-3-carbonsäuren bzw. deren Methylester

Ulf Pindur

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

Eingegangen am 26. Juli 1979.

An Hand der chemischen Verschiebungen des C-1-Protons in den ¹H-NMR- und der C-1 und C-3-Kohlenstoffe in den ¹³C-NMR-Spektren werden die durch fraktionierte Kristallisation erhaltenen Isomere von **3** und **4** den cis- und trans-Formen zugeordnet.

¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopic Assignment to the *cis* and *trans* Isomers of Some 1-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline-3-carboxylic Acids and their Methyl Esters

The *cis* and *trans* isomers of the tetrahydro-β-carbolines **3** and **4** were assigned on the basis of the shifts of the NMR signals of the proton at C-1 and of the carbon atoms C-1 and C-3.

Bei der säure-katalysierten Kondensation von Tryptophan mit Aldehyden lassen sich die C-1-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolin-3-carbonsäuren **3** erhalten^{1–10}. Diese Pictet-Spengler-Reaktion^{6,11} führt beim Einsetzen von racemischem Tryptophan (**1a**) mit den Aldehyden **2a–2d** zu den racemischen Gemischen der cis- und trans-Isomere von **3**.

0365–6233/80/0404–0361 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980