

*1,3-Diphenyl-4-formimidoyl-pyrazolon-(5) (7)*

Durch Einengen des in der vorhergehenden Reaktion erhaltenen Filtrats A i. Vak. wurde ein dunkelgelber Niederschlag erhalten, der nach Umkristallisieren aus Cyclohexan hellgelbe Plättchen vom Schmp. 176–177° lieferte. Ausbeute 4,3 g (55,1 % d. Th.). Die Substanz war mit einer nach einer anderen Methode hergestellten Substanzprobe<sup>13)</sup> identisch.

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (263,3) Ber.: C 72,98, H 4,98, N 15,96; Gef.: C 73,11, H 4,76, N 15,72.

IR: 3350, 3120 (NH-Valenz); 1680, 1650 (NH-Deformation); 1610, 1590 (C=N-Valenz); 1490 (C=C-Valenz); 1380, 1340 (C-N-Valenz).

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreutzberger, 1 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Str. 2–4 [Ph 409]

## K. Fickentscher

**Stereospezifische N-Acylierung von  $\alpha$ -Aminosäuren mit N-Carbäthoxy-3,6-dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalimid**

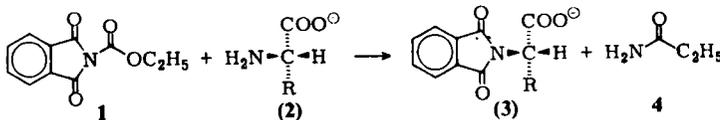
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 26. Februar 1974)

N-Carbäthoxy-3,6-dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalimid (**6**) eignet sich zur stereospezifischen N-Acylierung von  $\alpha$ -Aminosäuren. **6** reagiert mit  $\alpha$ -Aminoglutarimid bei Raumtemperatur zum Thalidomid-Analogen **22**.

**Stereospecific N-Acylation of  $\alpha$ -Amino Acids by N-Carboethoxy-3,6-dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide**

N-carboethoxy-3,6-dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide (**6**) is suited for N-acylation of  $\alpha$ -amino acids with retention of the optical configuration. **6** reacts with  $\alpha$ -aminoglutarimide at room temperature to the thalidomide analogue **22**.

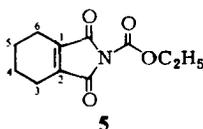
Nefkens<sup>1)</sup> beschreibt eine Methode zur schonenden Phthalylierung von  $\alpha$ -Aminosäuren mittels N-Carbäthoxy-phthalimid (**1**) unter Erhalt der optischen Aktivität:



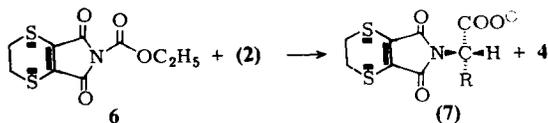
1 G.H.L. Nefkens, G.I. Tesser und R.F. Nivard, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 79, 688 (1960).

Die Acylierung wird in soda-alkalischer Lösung bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Alkalität muß ausreichend sein, damit die Aminosäure quantitativ als Anion vorliegt; in zu stark alkalischer Lösung treten jedoch teilweise Spaltungen der Säureamidbindungen sowie Razemisierungen ein. Zur Erzielung optimaler Ausbeuten an optisch aktiven N-Phthalyl-aminosäuren existiert somit für jede Aminosäure ein bestimmtes pH des Reaktionsmediums.

Zum Ablauf dieser Reaktion scheint der aromatische Charakter des 6-Rings in **1** eine entscheidende Rolle zu spielen, da mit der entsprechenden 3,4,5,6-Tetrahydroverbindung **5** keine Acylierung erfolgt.



Indessen erwies sich das 3,6-Dithia-analoge **6** als sehr gutes Reagens für solche stereospezifischen N-Acylierungen von  $\alpha$ -Aminosäuren:



Der 6-Ring-1,2-dicarboxy-Rest in **6** verhält sich dem Phthalyl-Rest in **1** analog; auch die chemischen Eigenschaften der zugrundeliegenden Säureimide bzw. Säureanhydride entsprechen einander weitgehend<sup>2)3)</sup>.

Der Grund für diese Übereinstimmung muß in dem besonderen „pseudo-aromatischen“ Charakter des 3,6-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalimid-Rings gesehen werden: Je zwei 3p-Elektronen der Schwefelatome bilden mit den  $\pi$ -Elektronen der C=C-Doppelbindung eine Art aromatisches System und verleihen dem über die Positionen 1–2–3–6 nahezu planaren 6-Ring eine ungewöhnliche Stabilität sowie die zur Acylierung nötige Aktivität von **6**.

2 W. Wolf, E. Degener und S. Petersen, *Angew. Chem.* 72, 963 (1960).

3 R.H. Schweizer, *Helv. chim. Acta* 52, 2221 (1969).



## Beschreibung der Versuche

**Geräte:** Schmp.: Kofler-Schmp.-Mikroskop (unkorr.). Drehwinkel: Zeiss-Kreispolarmeter 0,01° (DMF).

### *N*-Carbäthoxy-3,4,5,6-tetrahydrophthalimid (5)

7,0 g (46 mmol) 3,4,5,6-Tetrahydrophthalimid<sup>7)</sup> werden in 10 ml DMF mit Hilfe von 7,0 g (70 mmol) Triäthylamin gelöst. Die Mischung wird in Eis gekühlt, und unter Rühren werden tropfenweise 5,4 g (50 mmol) Chlorameisensäureäthylester so zugefügt, daß die Temp. 10° nicht übersteigt. Man rührt noch 30 min und gießt unter Rühren in 200 ml Wasser. Die ausgefallene kristalline Masse wird abfiltriert, kurz mit Wasser gewaschen und bei 50° getrocknet. Ausb. an 5: 6,1 g (59 % d. Th.). Farblose Nadeln (Äthanol), Schmp. 67–68°.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (223,2) Ber.: C 59,19, H 5,87, N 6,28; Gef.: C 58,80, H 6,00, N 6,14.

### *N*-(3,6-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalyl)-glycin (9)

1,2 g (16 mmol) 8 und 4,6 g (16 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10H<sub>2</sub>O löst man in 20 ml Wasser, fügt unter kräftigem Rühren 5,2 g (20 mmol) feingepulvertes 6 und nach 15 min. kräftigem Rühren 10 ml DMF dazu. Man rührt noch 1 h weiter, filtriert vom ungelösten 6 ab, wäscht das Filter kurz mit Wasser und säuert das Filtrat mit konz. HCl an. Nach 1 stdg. Stehen bei 0° filtriert man den gelben Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 60°. Ausb. an 9: 2,35 g (60 % d. Th.). Gelbe Prismen oder Nadeln (Eisessig), Schmp. 236–238°.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (245,3) Ber.: C 39,17, H 2,88, N 5,71; Gef.: C 39,16, H 3,02, N 5,77.

### *N*-(3,6-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalyl)-β-alanin (11)

Analog 9 aus: 0,5 g (5,6 mmol) 10, 1,6 g (5,6 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10H<sub>2</sub>O, 10 ml Wasser, 1,6 g (6,0 mmol) 6, 5 ml DMF. Trocknen des Niederschlags i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ausb. an 11: 1,4 g (96,6 % d. Th.). Gelbe Nadelchen (Eisessig/Wasser), Schmp. 189°.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (259,3) Ber.: C 41,69, H 3,50, N 5,40; Gef.: C 41,54, H 3,51, N 5,58.

### *N*-(3,6-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalyl)-L-α-alanin (L-15)

Analog 9 aus: 1,0 g (11,2 mmol) L-12, 3,2 g (11,2 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10H<sub>2</sub>O, 3,1 g (12 mmol) 6. Filtrat mit konz. HCl auf pH 2,0 bringen. Klebrige Masse, die bei 12 stdg. Stehen bei 0° unter öfterem Umrühren fest wird. Trocknen des Niederschlags i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ausb. an L-15: 1,6 g (54 % d. Th.). Umfällen aus DMF/Wasser liefert lange Nadeln vom Schmp. 80–81° (L-15 · DMF).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (408,4) Ber.: C 52,94, H 4,94, N 6,86; Gef.: C 52,87, H 4,91, N 6,48.

Drehung s. Tab. 1. L-15 · DMF verliert bei mehrwöchigem Aufbewahren an der Luft langsam das Kristall-DMF und geht in gelbe Nadeln (L-15) vom Schmp. 178° über.

### *N*-(3,6-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalyl)-glutaminsäure (L-17)

Analog 9 aus: 1,2 g (8,2 mmol) L-16, 4 g (14 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10H<sub>2</sub>O, 10 ml Wasser, 2,3 g (9 mmol) 6. 2 h weiterrühren, Filtrat mit konz. HCl auf pH 2,0 bringen. Öliges Niederschlag wird nach mehrwöchigem Stehen bei 0° kristallin. Trocknen des Niederschlags i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

7 P. Volkov und N.F. Shugal, *Pharmac. Chem. J.* (New York) 1967, 147.

Ausb. an L-17: 0,64 g (24,6 % d. Th.). Orangefarbene Kristalle, Schmp. 184°. Versuche zum Umfällen aus DMF/Wasser sind erfolglos.

$C_{11}H_{11}NO_6S_2$  (317,3) Ber.: C 41,63, H 3,49, N 4,41; Gef.: C 41,34, H 3,67, N 4,25.

Drehung s. Tab. 1.

*N*-(3,6-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalyl)-L-glutamin (L-19)

Analog 9 aus: 1,2 g (8,2 mmol) L-18, 5,8 g (20 mmol)  $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$ , 10 ml Wasser, 2,3 g (9 mmol) 6. 2 h weiterrühren. Filtrat i. Vak. unterhalb 40° auf das halbe Vol. bringen, mit konz. HCl auf pH 2,0 ansäuern, 12 h bei 0° stehen lassen. Trocknen des Niederschlags i. Vak. über  $P_2O_5$ . Ausb. an L-19: 0,75 g (28,8 % d. Th.). Gelbe Nadeln (Wasser), Schmp. 192–194°.

$C_{11}H_{12}N_2O_5S_2$  (316,4) Ber.: C 41,76, H 3,82, N 8,86; Gef.: C 41,94, H 4,00, N 8,79.

Drehung s. Tab. 1.

*N*-(3,6-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalyl)-L-glutaminsäureanhydrid (L-20)

0,16 g (0,5 mmol) L-17 werden mit 5 ml Acetanhydrid übergossen und 5 min auf 100° erwärmt. Danach zieht man das Lösungsmittel unterhalb 50° fast völlig ab, sammelt die orangefarbenen Kristalle auf einem Filter und trocknet i. Vak. über  $P_2O_5$ . Ausb. an L-20: 0,09 g (60 % d. Th.). Gelborangefarbene Kristalle (aus trockenem  $CHCl_3$ ); Schmp. 251°.

$C_{11}H_9NO_5S_2$  (299,3) Ber.: C 44,14, H 3,03, N 3,72; Gef.: C 44,28, H 3,24, N 3,86.

*N*-(3,5-Dithia-3,4,5,6-tetrahydrophthalyl)-glutaminsäureimid (22)

Ein Gemisch aus 1,65 g (10 mmol) 21-HCl<sup>5</sup>, 1,0 g (10 mmol) Triäthylamin, 2,6 g (10 mmol) feingepulvertes 6, 10 ml DMF und 10 ml Wasser rührt man bei Raumtemp. 45 min, filtriert vom ungelösten 6 ab, wäscht das Filter kurz mit Wasser und säuert das Filtrat mit konz. HCl an. Den gelben Niederschlag filtriert man nach 1stdg. Stehen bei 0° ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 60°. Ausb. an 22: 0,85 g (28,3 % d. Th.). Zitronengelbe Blättchen (Dioxan/Wasser), Schmp. 269°.

$C_{11}H_{10}N_2O_4S_2$  (298,3) Ber.: C 44,29, H 3,38, N 9,39; Gef.: C 44,41, H 3,48, N 9,06.