Stehen bei 25° war das Gemisch neutral geworden. Die Abscheidung des gebildeten K-Methansulfonats wurde durch Zugabe von 150 ml Benzol vervollständigt. Die weitere Aufarbeitung des Gemisches erfolgte wie oben beschrieben. Das erhaltene Produkt erwies sich als identisch mit dem Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro-β-L-*threo*-hexopyranosid-uronsäure-methylester (II), welcher bei der ähnlichen Methansulfonat-β-Eliminierungsreaktion aus dem isomeren Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (I) erhalten worden war.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *A. Linker, P. Hoffmann, K. Meyer, P. Sampson & E. D. Korn,* J. biol. Chemistry *235,* 3061 (1960); *J. Preiss & G. Ashwell, ibid. 238,* 1571 (1963), Literaturverzeichnis ebenda; *P. Albersheim, H. Neukom & H. Deuel,* Helv. *43,* 1422 (1960).
[2] *A. Haug, B. Larsen & O. Smidsröd,* Acta chem. scand. *17,* 1466 (1963).
[3] *J. Kiss,* 5th Intern. Symp. Chemistry Natural Prod., London 1968, Abstracts, E9, 249.
[4] *E. A. Davidson,* Biochim. biophysica Acta *101,* 121 (1965); *P. J. Stoffyn & R. W. Jeanloz,* J. biol. Chemistry *235,* 2507 (1960).
[5] *P. Hoffmann, A. Linker, V. Lippman & K. Meyer,* J. biol. Chemistry *235,* 3066 (1960).
[6] *G. O. Aspinall & J. M. McNab,* Chem. Commun. *1965,* 565.
[7] *A. Waczek, F. Leitinger & P. Hochbahn,* Mh. Chem. *90,* 562 (1959).
[8] *J. Kiss,* Carbohydrate Res. *10,* 328 (1969).
[9] *L. D. Hall,* J. org. Chemistry *29,* 297 (1964); *D. Hall & L. F. Johnson,* Tetrahedron *20,* 883 (1964).
[10] *H. C. Brown, H. J. Brewster & H. Shechter,* J. Amer. chem. Soc. *76,* 467 (1954); J. org. Chemistry *22,* 439 (1957).
[11] *R. Fleck,* J. org. Chemistry *22,* 439 (1957).
[12] *J. Kiss & F. Burkhardt,* Helv. *52,* 2622 (1969); *H. W. H. Schmidt & H. Neukom,* Tetrahedron Letters *1969,* 2011.
[13] *J. Kiss & K. Noack,* Helv., in Vorbereitung.
[14] *O. Lüderitz, A. M. Staub & O. Westphal,* Bacteriol. Rev. *30,* 192 (1966).
[15] *E. Sorkin & T. Reichstein,* Helv. *28,* 1 (1945).
[16] *K. Heyns & H. Paulsen,* Angew. Chem. *69,* 600 (1957); Advances Carbohydrate Chem. *17,* 169 (1962).
[17] *C. W. McCleary, D. A. Rees, J. W. B. Samuel & I. W. Steele,* Carbohydrate Res. *5,* 492 (1967).
[18] *M. Frankel & E. Katchalski,* J. Amer. chem. Soc. *66,* 763 (1944).

118. L'isomérie géométrique d'amidines mono-substituées de l'acide benzothiazole-carboxylique-2

Isomères *anti* à carboxyle normal, isomères *syn* à carboxyle énolisé

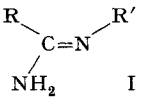
par **Pierre Baudet** et **Dinesh Rao**

Laboratoire de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université de Genève

En hommage au Dr *O. Isler* à l'occasion de son 60e anniversaire

(15 V 70)

Summary. The condensation of methyl benzothiazole-2-iminicarboxylate with α-amino-acetic esters gives rise to amidines possessing only one (I) of the two possible tautomeric structures.



I

Both *syn* and *anti* isomers have been characterized of the single tautomer. This is the first demonstration of geometrical isomerism around the imine group in amidines.

The carboxylic esters and the free acids of the *syn* form exist exclusively as the enol, whereas the *anti* derivatives prefer the carboxyl structure. The existence of these isomers has been confirmed by their IR., UV., and NMR. spectra as well as by the inversion of their configuration and the formation of cyclic derivatives.

L'isomérie géométrique des amidines du type R–C(=N–R′)–NH_2 n'a jamais été démontrée en raison des phénomènes de tautomérie représentés dans le schéma 1, contrairement aux oximes [1] et aux composés azoïques [2]. Il faudrait donc, pour étudier l'isomérie géométrique des amidines, stabiliser la paire de tautomères A-A′ ou B-B′. *Prevorsek*

Schéma 1

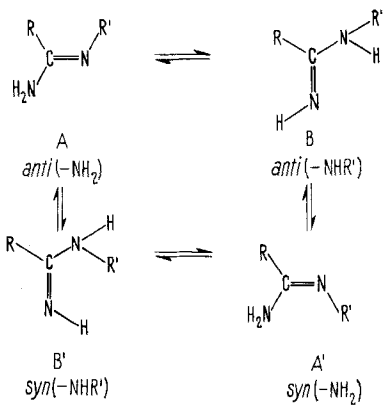
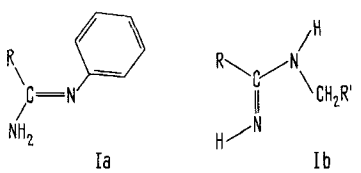


Schéma 2

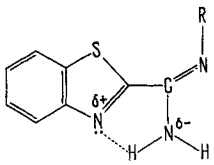


[3], dans une étude de spectroscopie IR., indique que chez les amidines mono-substituées, un reste aryle (voir schéma 2) sur un azote tend à stabiliser la double liaison à cet azote (forme Ia), alors qu'un groupement alkyle favorise les tautomères à double liaison sur l'azote non substitué (Ib).

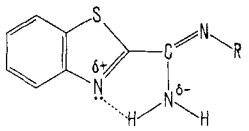
Cet auteur observe que la nature du reste R (–C_6H_5, –CH_2–C_6H_5, –CH_3) a peu d'influence sur cet équilibre tautomérique. Cependant cette conclusion ne peut être généralisée; en effet, si l'azote de la fonction amino de la paire de tautomères A-A′ est rendu plus négatif par liaison d'un des deux hydrogène du groupe NH_2 avec un azote hétérocyclique d'un reste R, créant un système cyclique intramoléculaire plan, cet azote retiendra plus fortement son second hydrogène. Par le fait même, cette liaison hydrogène stabilisera les tautomères C-C′ (voir schéma 3).

Partant de cette considération, nous avons préparé plusieurs amidines où R est le reste benzothiazolyle-2. Il permet par son azote une liaison hydrogène conduisant à

Schéma 3



C *anti* ($-NH_2$)



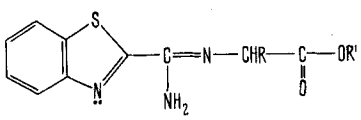
C' *syn* ($-NH_2$)

un système tricyclique plan. Toutes ces amidines se présentent sous forme des tautomères C-C'.

La paire de tautomères C-C' est caractérisée par des absorptions infra-rouges que l'on rencontre dans le spectre IR. des amidines A-A' [3]: ν_{as} (>C=N–) proche de 1640 cm^{-1}, δ (NH_2) entre 1510 et 1520 cm^{-1}, ν_{as} (NH_2) et ν_s (NH_2) respectivement proches de 2400 et de 3300 cm^{-1}. Ces tautomères à double liaison >C=N– sur l'azote substitué pouvaient exister sous forme des isomères géométriques C et C'. L'isolement de ces isomères apporterait la preuve de l'existence de la tautomérie en question.

Nous avons préparé des amidines N-monosubstituées de l'acide benzothiazol-carboxylique-2 (formule générale v. schéma 4), et nous avons obtenu les isomères respectivement *anti* et *syn* de ces amidines. Les isomères *anti* ont le carboxyle ester dans sa forme normale, alors que les isomères *syn* ont ce carboxyle énolisé (schéma 5).

Schéma 4

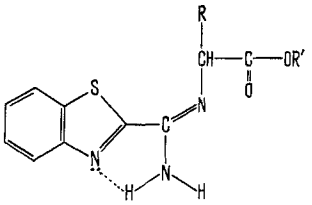


R: H, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C_6H_5$
R': H, $-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$

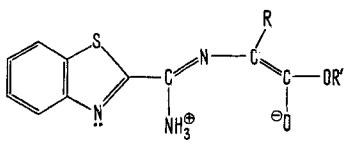
Les amidines sont préparées par réaction entre l'ester de l'α-amino-acide et le méthyl-imino-éther de l'acide benzothiazol-carboxylique-2 ou de son chlorhydrate. On peut effectuer la condensation en partant du nitrile de cet acide (cyano-2-benzothiazole), mais dans ce cas le méthanol est nécessaire; en effet, l'α-amino-ester par catalyse basique aide à la formation de l'imino-éther par addition d'une molécule de méthanol à la fonction nitrile.

A moins de posséder un R' à encombrement stérique qui conduise de toute façon la réaction vers la forme transoïde, les esters des α-amino-acides fournissent seulement les isomères *anti*($-NH_2$) à température ordinaire et seulement les isomères *syn*($-NH_2$)-énol(OR') dans le méthanol à reflux (65°). La température d'ébullition de l'éther n'est

Schéma 5

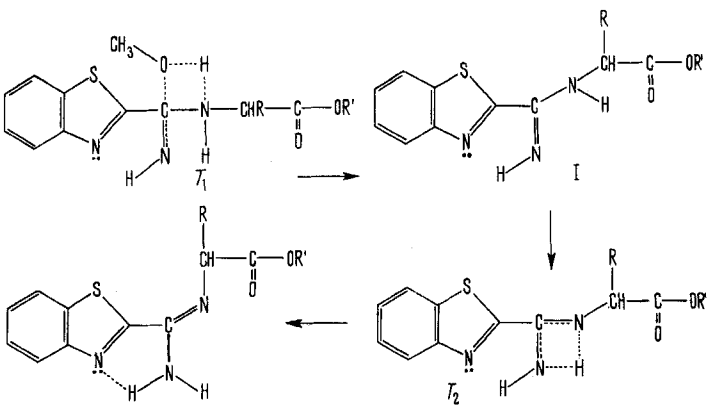


isomère *anti*(-NH_2)



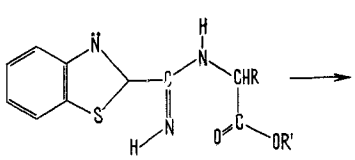
isomère *syn*(-NH_2)-énol-*trans*(-OR')

Schéma 6

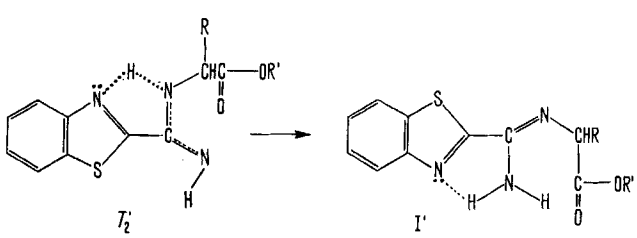


isomère *anti*(-NH_2)

Schéma 7

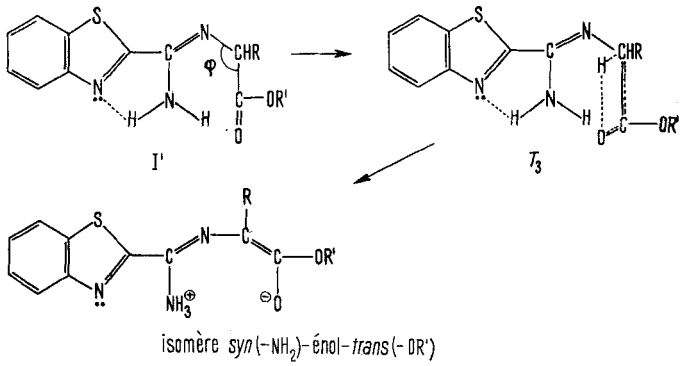


I



pas suffisante pour que la réaction surmonte les barrières d'énergie sur le chemin qui conduit à l'énol; seuls les isomères *anti* sont alors produits. Il est probable que les deux isomères resp. *syn* et *anti* sont formés à partir d'un intermédiaire commun qui, selon

Schéma 8



l'énergie fournie à la réaction, évolue vers l'isomère *anti*(-NH_2) ou vers l'isomère *syn*(-NH_2)-énol. Cet intermédiaire I – provenant de l'état de transition T_1 caractéristique de l'addition nucléophile ($B_{AC}2$ [4]) de la fonction amine primaire sur l'imino-éther – ne fournit à température ordinaire que l'isomère *anti* par l'état de transition T_2 (fig. 1) (schéma 6). Dans le méthanol bouillant, l'intermédiaire I se transforme par l'état de transition T_2' en un nouvel intermédiaire I' que nous formulons avec la structure de l'isomère cisoïde (*syn*(-NH_2)-carbonyle) que la contrainte stérique rend peu stable (schéma 7). Mais l'acidité du carbone α ainsi que la disposition favorable du reste de la molécule (conjugaison, neutralisation de l'énol) rend l'isomère *syn*(-NH_2)-carbonyle capable d'énolisation. Celle-ci conduit à l'isomère cisoïde stable, le *syn*-(-NH_2) énolisé, par l'état de transition T_3. Cette prototropie abaisse l'énergie de l'ami-

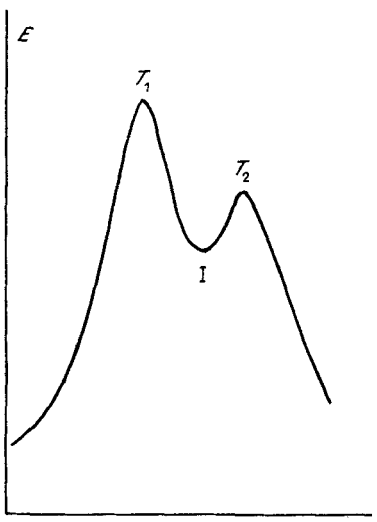


Fig. 1. *Diagramme schématique des énergies relatives pour l'obtention des isomères* anti(-NH_2)

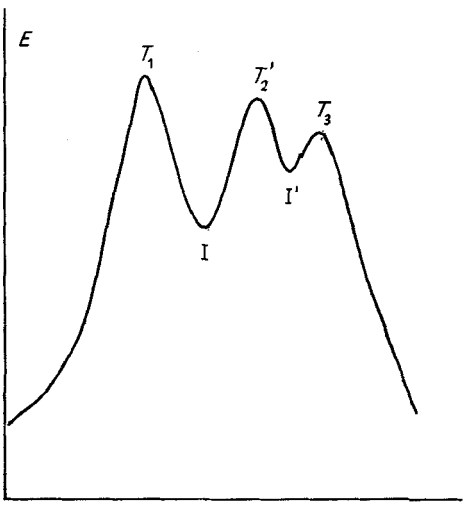


Fig. 2. *Diagramme schématique des énergies relatives pour l'obtention des isomères* syn(-NH_2)-*énol*

dine *syn* par effet de résonance et diminue la contrainte stérique par l'élargissement de l'angle de liaison φ (voir schéma 8). L'intermédiaire I fournit les isomères *anti*(-NH_2) optiquement actifs; cela signifie que le carbone α du reste imino-acétique de l'intermédiaire demeure sp^3 à travers T_2 (comme nous l'indiquons dans la structure de I, schéma 7). Les isomères *syn*(-NH_2)énol(-OC_2H_5) sont optiquement inactifs du fait même de la disparition de l'asymétrie du carbone α.

Un produit d'intense couleur jaune cristallise (à raison d'env. 10%) dans le milieu de réaction (méthanol, à température ordinaire) lors de la condensation du L-phénylalaninate d'éthyle avec l'imino-éther. Son carboxyle estérifié est énolisé. En solution méthanolique bouillante, ce produit se transforme irréversiblement en l'isomère *syn*(-NH_2)-énol(-CO_2H_5). Il peut s'agir soit d'un intermédiaire de réaction fournissant l'isomère *syn*(-NH_2)-énol(-CO_2H_5), soit encore d'un produit de structure voisine de celle de cet isomère. Dans le cas de la réaction entre L-alaninate d'éthyle et l'imino-éther de l'acide benzothiazol-carboxylique-2, on l'isole cristallisé (à raison de 50%) de la solution méthanolique. La liqueur-mère contient l'isomère *anti*(-NH_2). A ébullition du solvant, ce produit se transforme en l'isomère cisoïde énolisé de l'amidine formée. Les spectres UV. de ces produits ne sont pas identiques à ceux des amidines *syn*(-NH_2)-énol(-OC_2H_5) correspondantes. Il ne s'agit donc pas de forme polymorphe de celles-ci. L'absence d'absorption IR. carbonyle, (NH) à 3250 cm^{-1}, δ_{as} (NH_3^+) à 1538 cm^{-1}, l'intégrité des δ(C–H) du cycle du benzothiazole à 762 et 730 cm^{-1} laissent supposer pour ces corps une structure énolisée et dipolaire, à double liaison >C=N sur l'azote non substitué. Cette structure serait donc celle de l'intermédiaire I, mais énolisé et dipolaire (schéma 9). Lorsqu'on condense le L-phénylalaninate d'éthyle ou le L-alaninate d'éthyle avec l'imino-éther ou son chlorhydrate dans l'éther ou dans le mélange méthanol-éther (1:3 vol.), à température ordinaire ou à reflux, ces produits ne sont pas décelables.

Alors que les transformations tautomériques et isomériques des amidines à fonction ester éthylique évoluent – selon la chaleur fournie au milieu de réaction – suivant

Schéma 9

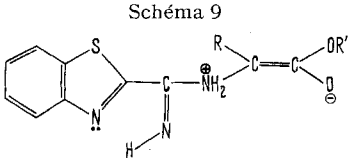
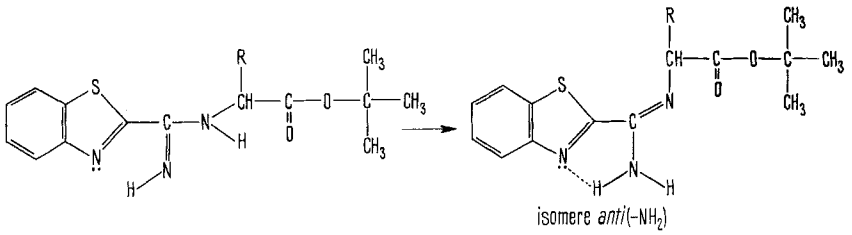


Schéma 10



les diagrammes d'énergie (voir fig. 1 et 2), les amidines à fonction ester *t*-butylique ne fournissent que les isomères *anti*. L'intermédiaire I' et les états de transition T_2 et T_3 proposés seraient donc sensibles à l'effet stérique (schéma 10).

Le (benzothiazolyl-2)-3-éthoxy-carbonyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**2**)[1]) n'existe que sous forme *anti*(-NH_2).

Pour obtenir les acides correspondants des amidines avec reste alkoxycarbonyle étudiées dans ce mémoire, nous avons soumis les esters *t*-butyliques (*anti*(-NH_2)) à l'acidolyse par HBr dans l'acide acétique glacial (l'hydrolyse alcaline ou acide des esters conduirait à la rupture de la liaison >C=N–). Nous obtenons toujours les iso-

Schéma 11

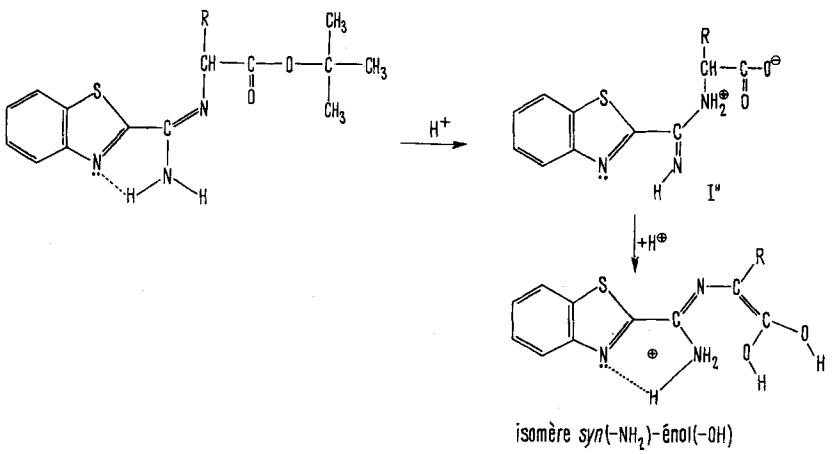
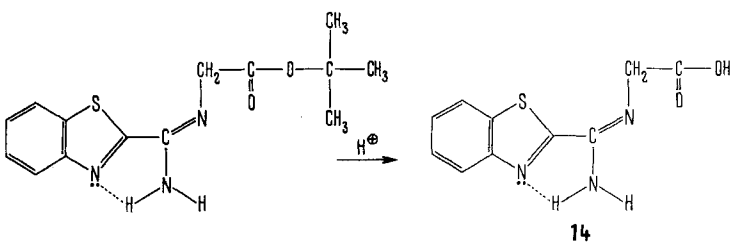


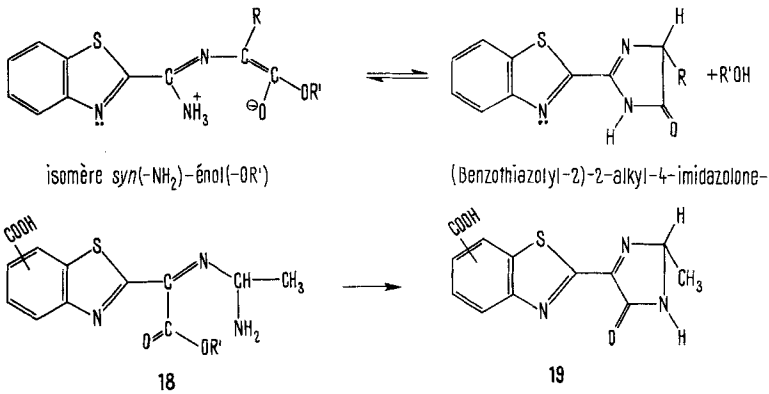
Schéma 12



mères *syn*(-NH_2) des acides carboxyliques, mais là encore le carbonyle est énolisé (*syn*(-NH_2)-énol(-OH)). Les amidines dérivées de la glycine font toutefois exception puisqu'elles conservent leur configuration *anti*. L'acidolyse, dans le cas général, a donc été accompagnée d'une isomérisation de la forme *anti* en *syn*. Nous expliquons son mécanisme par formation de I'', intermédiaire à structure bipolaire qui n'est autre que l'intermédiaire I dont la fonction ester est hydrolysée en fonction carboxyle (schéma 11); I'' fournirait le dérivé *syn*(-NH_2)-énol(OH), produit de l'acidolyse. Comme nous l'avons dit, l'acidolyse du (benzothiazolyl-2)-3-*t*-butoxycarbonyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**8**) donne seulement l'acide *anti*(-NH_2), avec le fonction carboxylique à structure normale (schéma 12). Chez cet acide **14** et son ester éthylique **2**, l'absence de reste alkyle sur le carbone α ne favorise pas l'énolisation. La barrière d'énergie vers l'état de transition T_3 devient trop élevée, et l'isomérisation ne peut avoir lieu.

[1]) Les chiffres gras entre parenthèses renvoient aux numéros des produits dans la partie expérimentale.

Schéma 13



Les isomères *syn*(-NH_2)-énol(OCC_2H_5) se cyclisent aisement en (benzothiazolyl-2)-2-imidazolones-5 (schéma 13). Cette cyclisation prouve leur configuration *syn*. La cyclisation est réversible, c'est-à-dire qu'en solution éthanolique bouillante l'imidazolone fournit par éthanolyse l'isomère *syn*(-NH_2)-énol(OC_2H_5) de départ. La cyclisation en question est beaucoup plus rapide que la lactamisation de l'acide saramycétoïque (**18**) – structure voisine de celle des amidines étudiées dans ce mémoire, mais à carboxyle normal – en acide saramycétique A (**19**) [5] (schéma 13).

Schéma 14

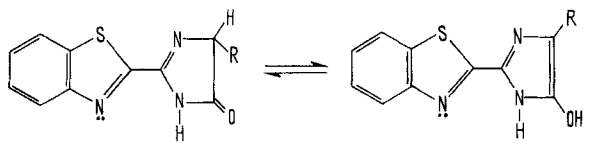
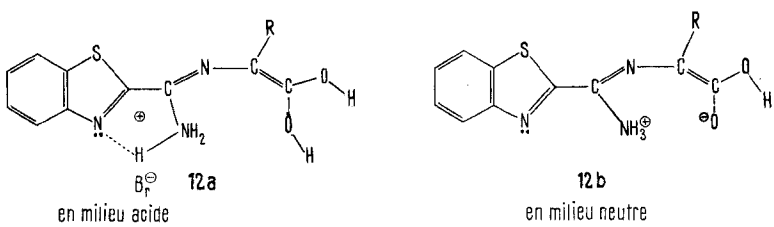


Schéma 15



Les F. observées pour les isomères *syn*(-NH_2)-énol(OC_2H_5) et *syn*(-NH_2)-énol(-OH) comme zwitterion, sont donc en réalité celles de leurs (benzothiazolyl-2)-2-imidazolones-5.

Les isomères *anti*(-NH_2) sont stables et fondent sans changer de configuration. Mais au-dessus de leur température de fusion (à 156° pour le (benzothiazolyl-2)-3-L-éthoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**5**)) ils se cyclisent. Cela signifie qu'ils se sont préalablement isomérisés. L'isomère *anti* de l'amidine **5** est stable en

solution dans le méthanol, mais après plus d'une semaine de repos à la lumière du jour, de petites quantités de son isomère *syn*(-NH_2)-énol(OC_2H_5) **6** commencent à cristalliser. Cette transformation est accélérée par l'irradiation UV.; c'est donc une réaction photochimique. Il est probable que son mécanisme suive la voie inverse du mécanisme fournissant l'isomère *anti*: l'état de transition T_2 conduit à l'intermédiaire I, qui – l'énergie lumineuse apportée le permettant –, par l'état de transition T_2' et I', forme le nouvel isomère *syn* énolisé.

Les isomères syn(-NH_2)-*énol*-trans(OC_2H_5). L'étude des isomères *syn*-énol doit être faite de préférence avec les isomères *syn*(-NH_2)-énol(-OH) dont la stabilité vis-à-vis de la cyclisation est grande. Il est difficile, en effet, de conserver les *syn*(-NH_2)-énol(-OC_2H_5) aisément cyclisables à l'état pur; ils sont contaminés progressivement par la (benzothiazolyl-2)-2-imidazolone-5 correspondante.

1) Les dérivés *syn*(-NH_2)-énol(-OC_2H_5) examinés immédiatement après leur isolement se présentent comme des solides de couleur jaune intense.

Le spectre UV. de ces isomères montre deux maximums caractéristiques de la structure conjuguée des molécules: $\varepsilon_{227} = 19350$, $\varepsilon_{349} = 13250$ pour le (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**6**) et $\varepsilon_{225} = 12180$ et $\varepsilon_{360} = 16150$ pour le (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-isobutyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**7**) (fig. 3).

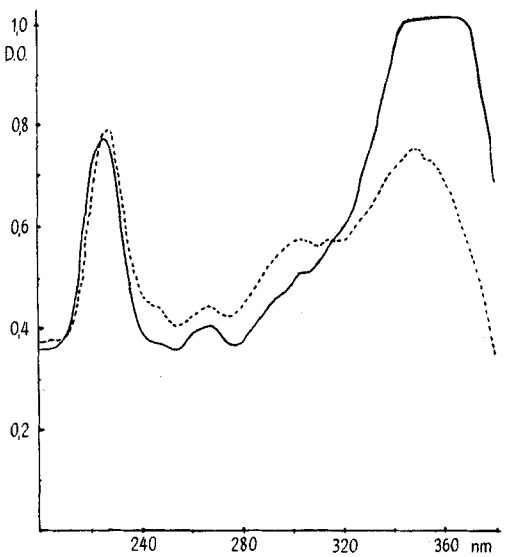


Fig. 3. *Spectres UV.*

– – – – – (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**6**);
——— (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-isobutyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (7)

Les spectres IR. des isomères sont caractérisés par l'absence d'absorption carbonyle, la présence des absorptions amidines (forme A-A') et l'absorption δ_{as} (NH_3^+) qui montre le caractère ionisé de l'énol dans un ion dipolaire (fig. 4) (v. tableau III, p. 1027).

L'examen en spectroscopie de RMN. de ces amidines n'est pas aisé: leur solubilité dans les solvants habituels est insuffisante ou si elle est suffisante, comme dans le

$(CD_3)_2SO$, il y a cyclisation rapide de l'isomère *syn* en (benzothiazolyl-2)-2-imidazolone-5 correspondante qu'on isole sous sa forme énol. Cette étude spectroscopique a donc été réservée aux isomères *syn*(-NH_2)-énol(-OH) qui comme bromhydrates sont stables dans le $(CD_3)_2SO$.

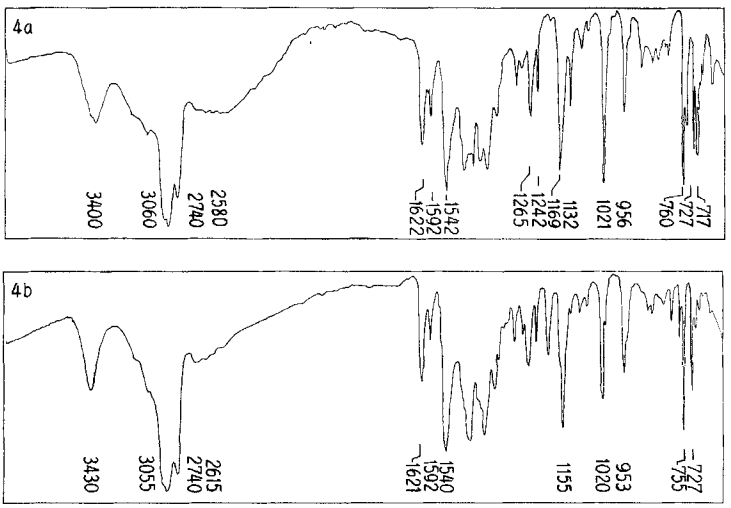


Fig. 4. *Spectres IR.*

a) (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**6**); b) (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-isobutyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**7**)

Les amidines *syn*(-NH_2)-énol(-OC_2H_5) sont optiquement inactives. Cependant comme l'énolisation de leur produit de cyclisation détruit également l'asymétrie du carbone α, nous avons limité l'examen polarimétrique aux bromhydrates stables en la forme *syn*(-NH_2)-énol(-OH).

2) Les imidazolones qui contaminent progressivement ces amidines n'ont pas d'absorption au delà de 300 nm: pourtant ces γ-lactames cristallisent dans des solvants protiques polaires sous la forme énolique, d'un (benzothiazolyl-2)-2-hydroxy-5-imidazole (schéma 14) dont l'absorption UV. est proche de 360 nm. Si donc ils ne gênent pas l'identification des isomères syn-énols c'est qu'en solution alcoolique très diluée – telles qu'on les utilise pour la prise des spectres UV. – l'équilibre prototropique est complètement déplacé en faveur de la forme carbonyle-lactame (fig. 5 et schéma 14). Les liaisons hydrogène qui stabilisent l'énol de l'imidazolone sont probablement rompues par les alcools.

Les isomères syn(-*NH_2*)-*énol*(-*OH*). Comme on l'a vu plus haut, l'acidolyse des amidines *anti*(NH_2)-ester-*t*-butylique fournit des amidines *syn* dont la fonction acide carboxylique est énolisée (*syn*(-NH_2)-énol(-OH)) (formules du schéma 15).

Comme bromhydrate **12a** ou comme ion dipolaire **12b** ces amidines sont des corps intensément jaunes. Leur spectre UV. est très semblable à celui des amidines *syn*-(-NH_2)-énol(-OC_2H_5), mais leur coefficient d'extinction moléculaire est 4 fois plus élevé: $\varepsilon_{210} = 41440$, $\varepsilon_{354} = 46720$ pour le bromhydrate du (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12a**), R = $CH_2C_6H_5$); ε_{213} =

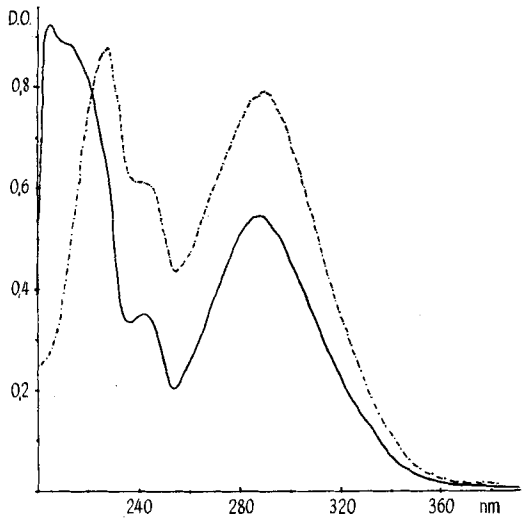


Fig. 5. *Spectres UV.*

–·–·–·– (Benzothiazolyl-2)-2-benzyl-4-imidazolone-5 (**15**); ——— (Benzothiazolyl-2)-2-méthyl-4-imidazolone-5 (**16**)

42610 et $\varepsilon_{357} = 41320$ pour le zwitterion correspondant **12b** (Fig. 6). Le spectre IR. de ces amidines révèle l'absence de l'absorption carbonyle, et les bandes caractéristiques de la structure des *syn*-énols déjà indiquées (fig. 7 et tableau III, p. 1027).

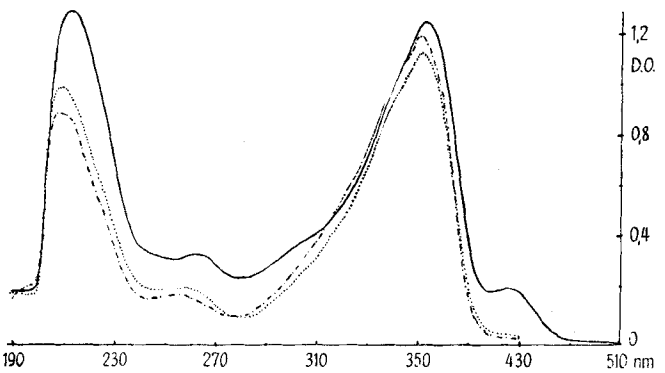


Fig. 6. *Spectres UV.*

····· Bromhydrate de (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12a**); ——— (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12b**); –·–·–·– Bromhydrate de (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-isobutyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**13**)

Le spectre de RMN. (v. tableau I) du (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12a**) indique l'absence de proton sur le carbone α et la présence de 5 protons mobiles à 5,00 ppm. Les protons du méthylène $-CH_2-C_6H_5$ ne sont pas couplés.

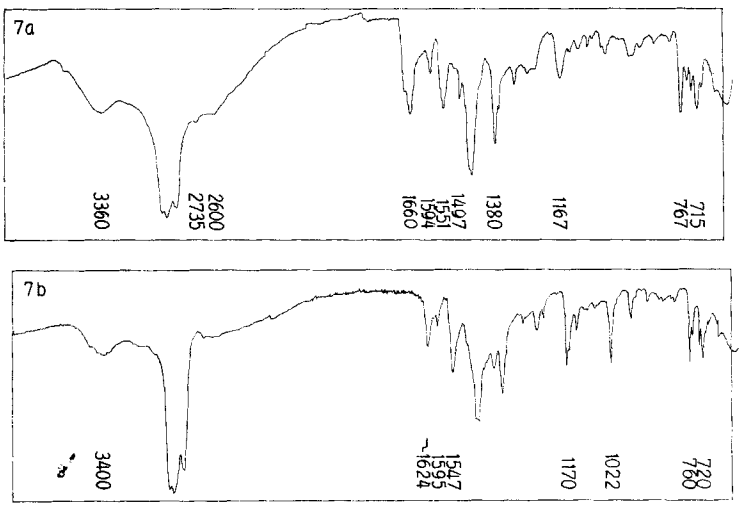


Fig. 7. *Spectres IR.*

7a) Bromhydrate du (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12a**); 7b) (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12b**)

Tableau I. *Déplacements chimiques et signaux du spectre de RMN. de l'amidine* syn(-NH_2)-*énol*(-*OH*) (**6**), *solvant* D_3COD

Groupement	Nombre de protons	ppm	signaux
$-CH_2$-benzyle	2	4,07	singulet
$-NH_3^+$ } –O–H }	5	5,00	singulet
benzothiazolyle	4	7,35–8,03	multiplet
phényl	5	7,25	singulet

L'amidine **12a** est optiquement inactive. Elle fournit par hydrolyse chlorhydrique de la phénylalanine racémique. L'inactivation optique provient de l'énolisation du carboxyle qui détruit l'asymétrie du carbone α.

Les isomères anti(-NH_2). Les amidines *anti*(-NH_2) à fonction ester éthylique (v. schéma 5) sont préparées dans le méthanol ou l'éther à température ordinaire par réaction des L-phénylalaninate d'éthyle, L-leucinate d'éthyle et glycinate d'éthyle avec l'imino-éther de l'acide benzothiazole-carboxylique-2. Quelle que soit la température à laquelle on opère, les esters *t*-butyliques des amidines **8**, **9**, **10** et **11** ne sont obtenus que comme isomères *anti*(-NH_2).

La vitesse de la condensation entre l'imino-éther et l'ester α-aminé est augmentée considérablement par catalyse acide, c'est-à-dire si on utilise le chlorhydrate du méthyl-imino-éther de l'acide benzothiazole-carboxylique-2. Dans le méthanol les réactions sont beaucoup plus rapides que dans l'éther.

Les amidines *anti*(-NH_2) forment des cristaux incolores qui fondent sans isomérisation. Leurs absorptions UV. ne dépassent pas 280 nm et sont semblables à celles des benzothiazoles substitués au carbone 2 par des restes qui ne se conjuguent pas avec le reste hétérocyclique (fig. 8).

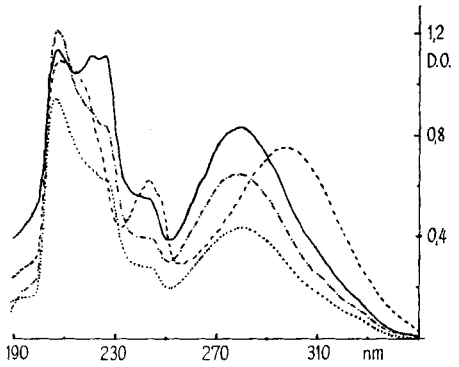


Fig. 8. *Spectres UV.*

——— (Benzothiazolyl-2)-3-DL-éthoxycarbonyl-1-isobutyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**4b**);
–·–·–· (Benzothiazolyl-2)-3-L-éthoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**5**);
····· (Benzothiazolyl-2)-3-L-*t*-butoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**9**);
– – – – – Bromhydrate de (benzothiazolyl-2)-3-carboxy-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**14**)

Le spectre IR. de ces isomères montre l'absorption normale du carbonyle ester et les bandes des amidines (forme A-A'). On remarque que dans ces spectres les vibrations γ_s (NH_2) et γ_{as} (NH_2) sont à 3260 et 3390 cm^{-1}, fréquences plus basses que celles des vibrations chez les amidines monosubstituées étudiées par *Prevorsek* [3]. Cela tient probablement à la liaison hydrogène du reste amino de la fonction amidine avec l'azote hétérocyclique (fig. 9 et tableau IV, p. 1028).

Les spectres de RMN. des amidines *anti*(-NH_2) sont en accord avec la structure non énolisée du carboxylate (v. tableau II).

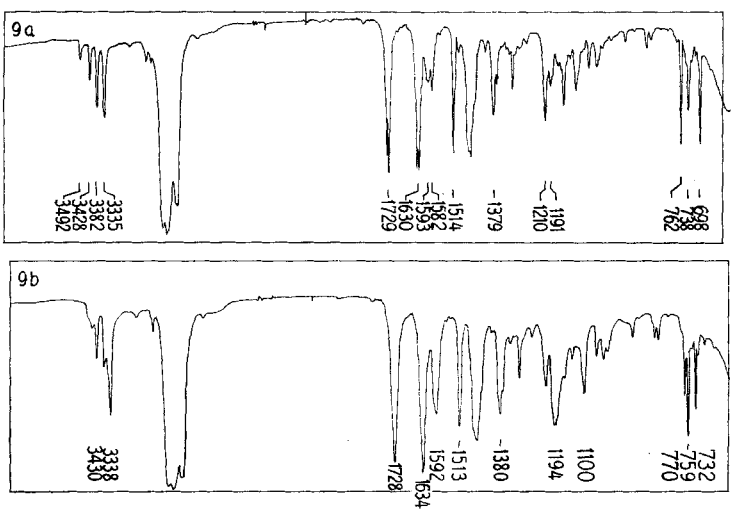


Fig. 9. *Spectres IR.*

9a) (Benzothiazolyl-2)-3-L-éthoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**5**); 9b) (Benzothiazolyl-2)-3-DL-éthoxycarbonyl-1-isobutyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**4b**)

Tableau II. *Déplacements chimiques et signaux des spectres de RMN. d'amidines* anti(-NH_2)

Groupements	Amidines (solvant)			
	5 ($CDCl_3$)	**8** ($CDCl_3$)	**9** ($(CD_3)_2SO$)	**11** ($CDCl_3$)
$-C(CH_3)_2$				0,92 (*m*) (6H)
$-CH_2-$		4,04 (*s*) (2H)		
$-CH-CH_2-$	3,21 (*d*) (2H)		3,04 (*d*) (2H)	1,78 (*m*) (2H)
$-CH-CH_2-$	4,09 (*m*) (1H)		4,62 (*t*) (1H)	5,79 (*l*) (1H)
$-C-NH_2$	5,61 (*l*) (2H)	5,94 (*l*) (2H)	6,70 (*l*) (2H)	6,62 (*l*) (2H)
phényle	7,15 (*s*) (5H)		7,19 (*s*) (5H)	
$-C(CH_3)_3$		1,47 (*s*) (9H)	1,32 (*s*) (9H)	1,43 (*s*) (9H)
$-CH(CH_3)_2$				4,12 (*l*) (1H)
$-CH_2-CH_3$	1,18 (*t*) (3H)			
$-CH_2-CH_3$	4,09 (*m*) (2H)			
benzothiazole	7,39–7,78 (*d–m*) (4H)	7,7–8,14 (*m*) (4H)	7,28–7,96 (*m*) (4H)	7,37–7,90 (*m*) (4H)

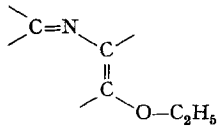
s = singulet; *d* = doublet; *t* = triplet, *m* = multiplet, *d–m* = doublet de multiplet, *l* = large, H = proton

Nous avons surtout étudié l'isomérisation des amidines *anti*(-NH_2) chez le (benzothiazolyl-2)-3-L-éthoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**5**). Ce dernier fond à 138–140° sans isomérisation, mais à 156°, il se cyclise en (benzothiazolyl-2)-2-benzyl-4-imidazolone-5 (**15**). Cette cyclisation indique la préalable transformation de la configuration *anti* de l'amidine en *syn* **6**. Comme on l'a dit plus haut, l'amidine **5** s'isomérise également dans sa solution méthanolique exposée à la lumière du jour progressivement en *syn*(-NH_2)-énol(OC_2H_5).

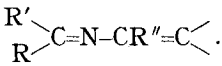
Comme nous le savons, les amidines à fonction carboxyle préparées par acidolyse des esters *t*-butyliques *anti*(-NH_2) s'isomérisent en leurs isomères *syn*(-NH_2) à carboxyle énolisé. Seuls l'amidine **12** *anti*(-NH_2), préparée par condensation de l'imino-éther et le glycinate de *t*-butyle fournit après l'acidolyse une amidine carboxylique qui conserve la configuration *anti*(-NH_2) dont la fonction acide carboxylique n'est pas énolisée.

Les deux isomères géométriques des amidines monosubstituées de l'acide benzothiazole-carboxylique-2 existent du fait de la stabilité élevée de la forme dans laquelle la double liaison >C=N< est sur l'azote substitué (formes C-C'). Nous avons attribué cette stabilité principalement à la liaison hydrogène du reste amino de la fonction amidine avec l'azote du benzothiazole. L'existence de l'isomère cisoïde, par lui-même peu stable, est rendu possible par l'énolisation du carboxyle. Cette prototropie abaisse considérablement l'énergie de cet isomère par effet de résonance. Les conditions pour l'énolisation: conjugaison, effet hyperconjugatif du reste alkyle sur le carbone α, ion dipolaire de l'énol avec la fonction amino voisine, sont réalisées (v. schéma 5) chez les amidines où R sont les restes méthyle, isobutyle et benzyle; elles ne le sont pas dans le cas du (benzothiazolyl-2)-3-éthoxycarbonyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 et de son acide (R=H), qui, incapables de s'énoliser, existent seulement sous la forme *anti*(-NH_2). La stabilisation de la structure *syn* dans l'énolate exclut un arrangement parallèle des

deux doubles liaisons; elle impose une disposition à angle droit. Il en résulte une configuration *trans*(-imino) pour le reste $-O-C_2H_5$.

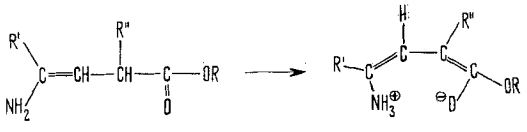


On peut prévoir que les isomères cisoïdes énolates (seule forme isolable: *cis*) existeront toutes les fois qu'une structure aza-allylique (amidinique) $\left(\begin{matrix}R'\\R\end{matrix}\!\!>\!C{=}N{-}CHR''R'''\right)$ pourra se transformer par prototropie en structure aza-butadiénique



Les facteurs nécessaires à cette conjugaison sont les suivants: R = fonction basique (NH_2, NHR.); R′ = reste hétérocyclique à caractère fortement aromatique, capable par son azote sp^2 de former une liaison hydrogène avec R′; R″ = restes alkyles ou alkyles-aryles, R‴ = carbonyle (ester, acide, cétone, aldéhyde). Dans le schéma 16, on représente le cas particulier où R = NH_2 et R‴ = $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-$alkyle.

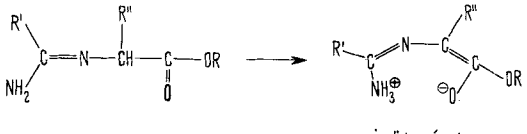
Schéma 16



cisoïde-énol butadiénique-1,3

On peut étendre ces considérations à un système allylique $\begin{matrix}R'\\R\end{matrix}\!\!>\!C{=}CH{-}CHR''R'''$ où les substituants ont les mêmes caractéristiques sauf que R′ peut être un reste aromatique ne pouvant recevoir de liaison hydrogène. La prototropie fournira un système *cis*-butadiénique-1,3-énol, bipolaire (v. schéma 17).

Schéma 17



cisoïde-énol aza-butadiénique-1,3

Il va sans dire que les isomeres *anti* pourront être obtenus pratiquement stéréospécifiquement si dans un solvant convenable on ne fournit au milieu de réaction que l'énergie nécessaire pour atteindre T_2, l'état de transition des amidines *anti*(-NH_2) (système aza-allylique) ($E_{T_2'} > E_{T_2}$). On peut prévoir que les isomères *cis*(-NH_2) du

système butadiénique-1,3-énol (voir schéma 17) seront un peu plus stables que leurs isomères *trans*(-NH_2) et que par cyclisation ils fourniront la Δ^2-γ-lactame correspondante.

Partie expérimentale[2])

1. **Les méthodes analytiques.** – Pour les analyses centésimales[3]), les produits ont été séchés à temp. ord. 0,05 Torr. Les F. (corrigés) ont été déterminés sur la platine chauffante du microscope de *Kofler*. Les spectres IR. ont été établis avec un spectromètre *Perkin-Elmer* 257; les spectres UV., avec l'appareil automatique *Perkin-Elmer* 402; les spectres RMN., avec le spectromètre *Perkin-Elmer* R-12; les spectres de masse, avec le spectromètre *M.A.T.* Atlas CH4. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés avec le polarimètre *Perkin-Elmer* 401.

2. **Synthèses.** – 2.1. *Méthyl-imino-éther de l'acide benzothiazole-carboxylique-2.* Dans une solution de 4,80 g (30 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 50 ml de méthanol, on fait passer à température ordinaire du gaz ammoniac sec durant 5 min et laisse reposer le mélange 10 min. Par évaporation, on obtient un résidu cristallin de 5,7 g (100% de la th.) de l'imino-éther. F. 90–92°.

$C_9H_8N_2OS$	Calc.	C 56,26	H 4,16	N 14,58	S 16,66%
(192,94)	Tr.	,, 56,18	,, 4,13	,, 14,56	,, 16,80%

2.2. *Amidines* syn(-NH_2)-*énol*-trans(-OC_2H_5). – 2.2.1. *(Benzothiazolyl-2-)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3* (**6**). 0,48 g (3 mmoles) de cyano-2-benzothiazole sont dissous dans 15 ml de méthanol *puriss.* contenant 0,687 g (3 mmoles) de chlorhydrate de L-phénylalaninate d'éthyle et 0,30 g (3 mmoles) de $(C_2H_5)_3N$. La solution est chauffée 22 h à reflux. Par refroidissement, **6** cristallise; après filtration et lavage au méthanol, on obtient 0,762 g (72,3%); après recristallisation à partir du méthanol bouillant, F. 184–188° (F. de la benzothiazolyl-2-benzyl-4-imidazolone-5 (**15**) formé par cyclisation thermique). UV. (méthanol), λ_{max}: 227 (13950); 349 (13250) nm (ε).

$C_{19}H_{19}N_3O_2S$	Calc.	C 64,58	H 5,38	N 11,89	S 9,06%
(353,45)	Tr.	,, 64,46	,, 5,52	,, 11,96	,, 9,21%

2.2.2. *(Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-isobutyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3* (**7**). A une solution de 0,8 g (5 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 20 ml de méthanol, on ajoute 0,97 g (5 mmoles) de chlorhydrate de DL-leucinate d'éthyle et 0,506 g (5 mmoles) de $(C_2H_5)_3N$. Après reflux de 12 h on évapore le solvant et reprend le résidu par de l'eau. **7** constitue l'insoluble cristallisé, 1,28 g (80,5%). L'analyse centésimale indique pour cette amidine une contamination par la (benzothiazolyl-2)-2-isobutyl-4-imidazolone-5 (**17**), produit de cyclisation (v. 2.5.3). UV. (méthanol), λ_{max}: 225 (12280), 360 (16130) nm (ε).

2.3. *Amidines* syn(-NH_2)-*énol*(*OH*). – 2.3.1. *Bromhydrate de (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3* (**12a**). 0,5 g (1,3 mmoles) de (benzothiazolyl-2)-3-L-*t*-butoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**9**) sont dissous dans 39 ml de HBr à 10% dans de l'acide acétique glacial. La solution est gardée à l'abri de l'humidité, à température ordinaire durant la nuit. Le précipité formé est filtré et lavé à l'éther sec (0,423 g; 84%) et recristallisé trois fois dans un mélange méthanol-éther. F. 202–204°; pas d'activité optique. UV. (méthanol), λ_{max}: 210 (41440), 354 (46720) nm (ε). – L'hydrolyse par HCl 6N à 105° fournit la DL-phénylalanine.

$C_{17}H_{16}BrN_3O_2S$	Calc.	C 50,24	H 3,94	Br 19,70	N 10,34	S 7,88%
(406,32)	Tr.	,, 50,44	,, 4,07	,, 19,75	,, 10,22	,, 7,84%

2.3.2. *(Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3* (**12b**). A une solution de 0,2 g de **12a** (0,49 mmole) dans 15 ml de méthanol on ajoute 0,199 g (0,49 mmole) de $(C_2H_5)_3N$. L'amidine cristallise, on filtre les cristaux, et les lave trois fois par peu de méthanol: 0,14 g (87%). F. 184–186° (F. de la (benzothiazolyl-2-)-2-benzyl-4-imidazolone-5 formée par cyclisation thermique). UV. (méthanol), λ_{max}: 213 (46610), 357 (41320) nm (ε).

$C_{17}H_{15}N_3O_2S$	Calc.	C 62,78	H 4,81	N 12,92	S 9,84%
(325,39)	Tr.	,, 62,95	,, 4,66	,, 12,86	,, 9,66%

[2]) L'élimination des solvants est toujours effectuée sous pression réduite dans un évaporateur rotatif.

[3]) Effectuées par le Dr *K. Eder* au Laboratoire de micro-chimie du Laboratoire de Chimie analytique de l'Université de Genève.

2.4. *Amidines* anti(-NH_2). – 2.4.1. *(Benzothiazolyl-2)-3-éthoxycarbonyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**2**). A une solution de 0,76 g (5 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 30 ml de méthanol, on ajoute 0,627 g (5 mmoles) de chlorhydrate de glycinate d'éthyle et 0,48 g (5 mmoles) de $(C_2H_5)_3N$. Après 3 h de repos à l'obscurité, on évapore le solvant et extrait le résidu par de l'éther. Par évaporation de l'éther on obtient 0,89 g (68,4%) de résidu cristallin qui est lavé 3 fois par de l'éther sec. F. 114–118°. UV. (méthanol), λ_{max}: 227 (12480), 277 (13060) nm (ε). SM.: $M^+ = 263$.

$C_{12}H_{13}N_3O_2S$	Calc. C 54,75	H 4,94	N 15,97	S 12,12%
(263,32)	Tr. ,, 54,70	,, 4,97	,, 16,13	,, 12,08%

2.4.2. *Chlorhydrate de (benzothiazolyl-2)-3-*DL*-éthoxycarbonyl-1-isobutyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**4a**). A une solution de 1,29 g (10 mmoles) de méthylimino-éther de l'acide benzothiazole-carboxylique-2 dans 30 ml de méthanol et 10 mmoles de HCl, on ajoute 1,60 g de DL-leucinate d'éthyle dans 100 ml d'éther sec. Après 2 jours à température ordinaire, à l'obscurité, on évapore le solvant: 0,139 g (35%) de **4** cristallisent qui sont recristallisés 3 fois dans du méthanol-éther à 4°. F. 122–125°. UV. (méthanol), λ_{max}: 244 (9194), 290 (10950) nm (ε).

$C_{16}H_{22}ClN_3O_2S$	Calc. C 54,01	H 6,23	Cl 9,96	N 11,81	S 9,01%
(355,88)	Tr. ,, 53,98	,, 6,10	,, 10,03	,, 11,87	,, 9,00%

2.4.3. *(Benzothiazolyl-2)-3-*DL*-éthoxycarbonyl-1-isobutyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**4b**). 0,2 g (0,56 mmole) de **4a** sont neutralisés dans 2 ml de méthanol par 0,73 ml (0,56 mmoles) de $(C_2H_5)_3N$. De la solution refroidie **4b** cristallise; 0,139 g. Recristallisé 3 fois dans méthanol-eau, à 4°. F. 78–80°; UV. (méthanol), λ_{max}: 207,5 (22350), 280 (16350) nm (ε).

$C_{16}H_{21}N_3O_2S$	Calc. C 60,16	H 6,62	N 13,15	S 10,03%
(319,43)	Tr. ,, 60,20	,, 6,59	,, 13,05	,, 10,15%

2.4.4. *(Benzothiazolyl-2)-3-*L*-éthoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**5**). – 2.4.4.1. *Chlorhydrate du méthyl-imino-éther de l'acide benzothiazole-carboxylique-2.* Dans une solution 10,2 g (63,2 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 20 ml de méthanol anhydre et 50 ml d'éther sec, on

Tableau III. *Amidines* syn(-NH_2)-*énol*(-OC_2H_5) *et amidines* syn(-NH_2)-*énol*(-*OH*)

ν (N–H)	ν (NH_3^+)	ν (C=N) et amidine-1	δ (NH_3^+)	ν (C–O)	ν (C–OH)	δ (C–H) benzothiazole
(Fig. 5a)						
2.2.1. (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**6**)						
3400 *m, l*	2740 / 2580 *m, l*	1622 *m* 1592 *m*	1542 *F*	1169 *F* 1132 *m*	1021 *F*	760 *F* 727 *m* 717 *m*
(Fig. 5b)						
2.2.2. (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-isobutyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**7**)						
3430 *m, l*	2740 / 2615 *m, l*	1621 *m* 1592 *f*	1542 *F*	1155 *F*	1020 *m* 953 *m*	755 *m* 727 *m*
(Fig. 7a)						
2.3.1. Bromhydrate de (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12a**)						
3360 *f, l*	2735 / 2600 *f, l*	1660 *m* 1594 *f*	1551 *m*	1167 *f*	–	767 *m* 715 *m*
(Fig. 7b)						
2.3.2. (Benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-dihydroxy-4,4-butadiène-1,3 (**12b**)						
3400 *f, l*	2730 / 2620 *f, l*	1624 *f* 1595 *f*	1547 *m*	1170 *m*	1022 *m*	760 *m* 720 *m*

Tableau IV. *Amidines* anti(-NH_2)

ν (N–H)	ν (C=O)	ν (amidine-1)	ν (amidine-2)	ν (C–O)	δ (C–H) benzothiazole
(Fig. 9a)					
2.4.4. (Benzothiazolyl-2)-3-L-éthoxy-carbonal-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**5**)					
3492 *f* 3428 *f* 3382 *m* 3335 *m*	1732 1726 } *F, d*	1633 1627 } *F, d* 1593 1582 } *m, d*	1514 *F*	1210 *m* 1191 *f*	762 *m* 738 *m* 698 *m*
(Fig. 9b)					
2.4.3. (Benzothiazolyl-2)-3-DL-éthoxy-carbonyl-1-isobutyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**4b**)					
3460 *f* 3430 *f* 3380 *m* 3338 *m*	1728 *F*	1634 *F* 1592 *m*	1513 *F*	1194 *F*	770 *m* 759 *F* 732 *m*
(Benzothiazolyl-2)-3-L-*t*-butoxy-carbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**9**)					
3460 3445 } *m, d* 3355 *m*	1718 *F*	1635 *F* 1597 *m*	1513 *m*	1232 *m* 1160 *F* 1108 *m*	761 *m* 743 *m* 732 *m* 700 *m*
(Benzothiazolyl-2)-3-L-*t*-butoxy-carbonyl-1-isobutyl-1-aza-2-amino-3-propène-2 (**11**)					
3462 3440 } *f, d* 3365 3338 } *m, d*	1722 *F*	1633 *F* 1600 *m*	1515 *m*	1245 *m* 1162 *m*	760 *m* 738 733 } *m, d*

fait passer un courant de HCl sec, puis laisse reposer 22 h à 4°. Le chlorhydrate est cristallisé par évaporation du solvant. Instable, il doit être utilisé immédiatement après sa préparation.

2.4.4.2. *Condensation du chlorhydrate 2.4.4.1 avec le* L-*phénylalaninate d'éthyle dans du méthanol-éther.* On dissout 1,71 g (7,5 mmoles) du chlorhydrate dans un mélange de 30 ml de méthanol et 100 ml d'éther contenant 1,36 g (7,5 mmoles) de L-phénylalaninate d'éthyle. Après 2 jours à température ordinaire, à l'obscurité, on évapore le solvant. Le résidu, 2,51 g (95%) de **5**, F. 132–138°, est recristallisé 3 fois à partir du méthanol à reflux. F. 138–140°. $[\alpha]_D^{24} = 142{,}52$ (c = 2, $CHCl_3$). UV. (méthanol), λ_{max}: 207,5 (30980), 280 (16900) nm (ε).

$C_{19}H_{19}N_3O_2S$	Calc.	C 64,55	H 5,41	N 11,88	S 9,07%
(353,45)	Tr.	,, 64,70	,, 5,46	,, 11,80	,, 9,20%

2.4.4.3. *Condensation du chlorhydrate 2.4.4.1 avec le* L-*phénylalaninate d'éthyle dans le méthanol.* Cette condensation effectuée à temp. ordinaire donne après 3 h un précipité cristallin jaune (10%). La liqueur-mère contient exclusivement l'isomère *trans* (**5**). Le précipité, lavé au méthanol et dissout dans du méthanol à reflux, donne uniquement l'isomère *syn*(-NH_2)-énol-*trans*(OC_2H_5) de l'amidine.

2.4.5. (*Benzothiazolyl-2*)-*3*-L-t-*butoxycarbonyl-1-benzyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**9**). A une solution de 0,32 g (2 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 10 ml de méthanol anhydre, on ajoute 0,515 g (2 mmoles) de chlorhydrate du L-phénylalaninate de *t*-butyle et 0,202 g (2 mmoles) de $(C_2H_5)_3N$. La solution est chauffée 6 h à reflux puis refroidie à 4°. On recueille 0,650 g (85%) de **9**

qui est recristallisé dans du méthanol à 4°. F. 148–149°. $[\alpha]_D^{25} = -84{,}75°$ ($c = 2$, $CHCl_3$). UV. (méthanol), λ_{max}: 207 (31880), 281 (16540) nm (ε).

$C_{21}H_{23}N_3O_2S$	Calc.	C 66,14	H 6,03	N 11,02	S 8,39%
(381,50)	Tr.	,, 66,18	,, 6,07	,, 11,12	,, 8,33%

2.4.6. (*Benzothiazolyl-2*)-*3*-t-*butoxycarbonyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**8**). A une solution de 0,8 g (5 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 40 ml de méthanol, on ajoute 0,838 g (5 mmoles) de chlorhydrate de glycinate de *t*-butyle et 0,506 g (5 mmoles) de $(C_2H_5)_3N$. Après un reflux de 3 h la solution colorée est évaporée. Le résidu est repris par de l'eau, et l'insoluble, cristallin (1,16 g; 80%), F. 155–160°, est décoloré dans du méthanol à température ordinaire par du charbon actif et recristallisé 3 fois dans du méthanol par dissolution à reflux et refroidissement à 4°. F. 162–163°. SM.: $M^+ = 291$.

$C_{14}H_{17}N_3O_2S$	Calc.	C 57,70	H 5,88	N 14,42	S 11,00%
(291,38)	Tr.	,, 57,80	,, 6,08	,, 14,31	,, 11,05%

2.4.7. (*Benzothiazolyl-2*)-*3*-L-t-*butoxycarbonyl-1-méthyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**10**). A une solution de 0,80 g (5 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 30 ml de méthanol on ajoute 0,908 g (5 mmoles) de chlorhydrate de L-alaninate de *t*-butyle et 0,505 g (5 mmoles) de $(C_3H_5)_3N$. Après un reflux de 16 h le solvant est évaporé. Le résidu est extrait par de l'eau. L'insoluble, constitué par **10** (1,34 g; 88,2%), est cristallisé plusieurs fois à partir d'une solution dans du méthanol bouillant. F. 129–132°.

$C_{15}H_{19}N_3O_2S$	Calc.	C 58,97	H 6,27	N 13,75	S 10,47%
(305,40)	Tr.	,, 59,40	,, 5,72	,, 13,97	,, 10,70%

2.4.8. L-(*Benzothiazolyl-2*)-*3*-L-t-*butoxycarbonyl-1-isobutyl-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**11**). A une solution de 0,4 g (2,5 mmoles) de cyano-2-benzothiazole dans 15 ml de méthanol, on ajoute 0,56 g (2,5 mmoles) de chlorhydrate de L-leucinate de *t*-butyle et 0,252 g (2,5 mmoles) de $(C_2H_5)_3N$. Après 18 h de reflux à l'obscurité, on évapore le solvant et reprend le résidu par H_2O. L'insoluble, constitué par **11**, 0,716 g (82,5%), est recristallisé 2 fois dans du méthanol bouillant. F. 120–121°.

$C_{18}H_{25}N_3O_2S$	Calc.	C 62,21	H 7,25	N 12,08	S 9,20%
(347,48)	Tr.	,, 62,18	,, 7,31	,, 12,18	,, 9,15%

2.4.9. *Bromhydrate de* (*benzothiazolyl-2*)-*3-carboxy-1-aza-2-amino-3-propène-2* (**14**) (*amidine* anti(-NH_2) *à fonction carboxyle*). 0,040 g (0,0137 mmoles) de 8 (v. 2.4.6) sont dissous dans 3,5 ml de HBr à 15% dans CH_3COOH glacial. Après 6 min, la cristallisation du bromhydrate **14** commence. On filtre la solution après 15 h de repos à température ordinaire, à l'obscurité. Les cristaux lavés à l'éther anhydre et recristallisés dans un mélange méthanol-éther: 0,023 g (77,2%) de **14** qui est encore cristallisé 3 fois de la même manière. F. 210–215° (décomp.). UV. (méthanol), λ_{max}: 208 (18750), 298 (12390) nm (ε).

$C_{10}H_{10}BrN_3O_2S$	Calc.	C 37,98	H 3,18	Br 25,27	N 13,28	S 10,13%
(316,19)	Tr.	,, 37,90	,, 3,32	,, 25,22	,, 13,41	,, 10,10%

2.5. (*Benzothiazolyl-2*)-*2-alkyl-4-imidazolones-5*. – 2.5.1. (*Benzothiazolyl-2*)-*2-benzyl-4-imidazolone-5* (**15**). Par sublimation de (benzothiazolyle-2)-1-amino-1-aza-2-benzyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (**6**) à 160°/0,05 Torr on obtient quantitativement le produit de cyclisation **15**. F. 184–186°. UV. (méthanol), λ_{max}: 227 (13450), 290 (12140) nm (ε).

$C_{17}H_{13}N_3OS$	Calc.	C 66,44	H 4,23	N 13,66	S 10,42%
(307,38)	Tr.	,, 66,62	,, 4,33	,, 13,81	,, 10,22%

2.5.2. (*Benzothiazolyl-2*)-*2-méthyl-4-imidazolone-5* (**16**). On l'obtient par sublimation à 150°/0,05 Torr du (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-méthyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-1,3 (v. 2.1.2), obtenu comme le composé **7** et comme lui contaminé déjà par son produit de cyclisation. F. 207–210°.

$C_{11}H_9N_3OS$	Calc.	C 57,14	H 3,89	N 18,18	S 13,85%
(231,28)	Tr.	,, 57,23	,, 4,02	,, 18,06	,, 13,96%

2.5.3. (*Benzothiazolyl-2*)-*2-isobutyl-4-imidazolone-5* (**17**). On l'obtient par sublimation à 160°/0,05 Torr du (benzothiazolyl-2)-1-amino-1-aza-2-isobutyl-3-éthoxy-4-hydroxy-4-butadiène-2,3 (**7**), F. 178–183°. UV. (méthanol), λ_{max}: 230 (11200), 290 (11410) nm (ε), SM: $M^+ = 273$.

$C_{14}H_{15}N_3OS$	Calc.	C 61,53	H 5,49	N 15,38	S 11,72%
(273,36)	Tr.	,, 61,53	,, 5,57	,, 15,44	,, 11,63%

3. *Spectres IR. (nujol): bandes d'absorption caractéristiques* (intensité: *F* = forte, *f* = faible, *m* = moyenne, *l* = large, *d* = doublet). Nombre d'onde (cm^{-1}), v. tableaux III et IV.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* (subside No 4862) dont l'appui a permis la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

[1] *R. E. Lyle & G. G. Lyle*, J. org. Chemistry *24*, 1679 (1959).
[2] *G. S. Hartly*, J. chem. Soc. *1938*, 633.
[3] *D. C. Prevorsek*, J. physic. Chemistry *66*, 769 (1962).
[4] *C. K. Ingold*, «Structure and Mechanism in Organic Chemistry», p. 754, Cornell University Press, Ithaca N.Y. 1953.
[5] *P. Baudet & Cl. Otten*, Naturwiss. *7*, 544 (1968).

---

119. Aminodiacylhydrazin-Umlagerung

5. Mitteilung[1])

Über die Hydrazoessigsäure[2])[3])

von **B. Gisin**[4]) und **M. Brenner**

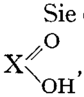
Institut für Organische Chemie der Universität Basel

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(30. VII. 69)

Summary. Hydrazoacetic acid (**7**) and a variety of derivatives by alteration of the hydrazo or the carboxyl groups were synthesized. **7** forms complexes with metal ions. Under certain conditions N-acety-N'-glycyl-hydrazoacetic acid (**17**) undergoes rearrangement into N-(N-acetyl-glycyl)-hydrazoacetic acid (**18**).

Ein von *Brenner & Hofer* beschriebenes Aufbauprinzip in der Peptidsynthese verwendet die Aminodiacylhydrazin-Umlagerung von N-Acyl-N'-aminoacyl-hydrazinen in die isomeren Acyl-aminoacyl-hydrazine [4].

Sie erfolgt unter dem katalytischen Einfluss von Säuren mit dem Strukturelement  , wobei X Phosphor, Schwefel oder Kohlenstoff sein kann [1], und kann durch Alkylierung der Hydrazingruppe beschleunigt werden [5]. Das einfachste symmetrisch substituierte Hydrazinderivat, welches beide wirksamen Gruppierungen in derselben Molekel vereinigt, ist die bisher nicht beschriebene Hydrazoessigsäure. In der vorliegenden Arbeit sollen daher Synthesen und Eigenschaften dieser Verbindung und insbesonders jener Derivate beschrieben werden, welche zur umlagerungsfähigen N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure führten.

---

1) 4. Mitteilung [1]; 3. Mitteilung [2].
2) Synonyme: N, N'-Hydrazino-diessigsäure, symmetrisches Di-carboxymethyl-hydrazin.
3) Auszug aus der Dissertation von *B. Gisin* [3].
4) Gegenwärtige Adresse: The Rockefeller University, Dpt. of Biochemistry, New York, N.Y. 10021, USA.