

138. Synthese von β -Keto-amidinen durch Sulfidkontraktion von Acylmethyl-isothioharnstoffen

von **Wilhelm Heffe, Rudolf W. Balsiger** und **Klaus Thoma**

Forschungsinstitut Wander A.G., Bern, eine Sandoz Forschungsgruppe

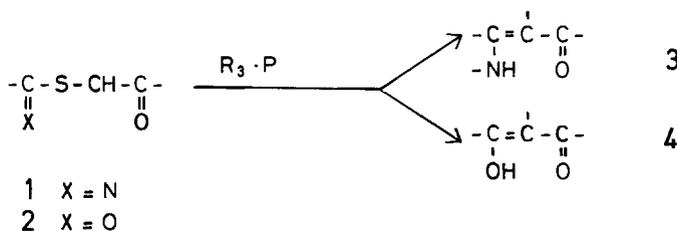
(26. IV. 74)

Summary. N-Substituted β -ketoamidines are obtained readily by condensing N-substituted thioureas **6** with α -halogenoketones **5** and extruding the sulfur from the resulting acylmethyl-isothiourea **7** with triphenylphosphine (sulfide contraction).

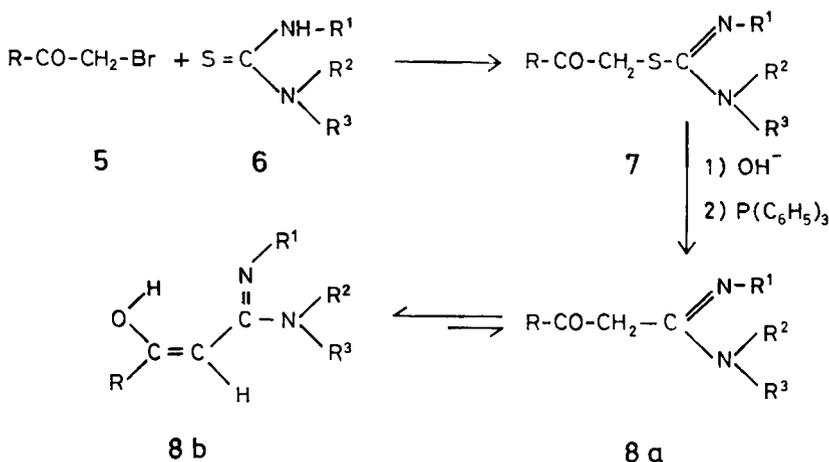
N-Substituierte β -Ketoamidine **8** sind zum Teil, nach bisher bekannten Methoden, schwer zugänglich; dies gilt besonders für N-trisubstituierte β -Ketoamidine **8**.

Kürzlich berichteten *Eschenmoser et al.* [1] über eine elegante Methode zur Synthese von vinylogenen Amidinen **3** und β -Dicarboxylderivaten **4** durch Entschwefelung (Sulfidkontraktion) von Thioiminoestern **1** bzw. Thiocarbonyl-estern **2** mit thiophilen Reagentien, wie Triphenylphosphin (*Schema 1*). Wir haben nun diese Methode auf ihre Anwendbarkeit zur Synthese von β -Ketoamidinen **8** untersucht (*Schema 2*).

Schema 1



Schema 2



α -Bromketone **5** werden mit N-substituierten Thioharnstoffen **6** zu den Acylmethyl-isothioharnstoffen **7** kondensiert, die vorzugsweise mit Triphenylphosphin bei 120° oder durch Kochen in Dioxan zu **8** entschweifelt werden können. Der Mechanismus der Reaktion dürfte analog dem von *Eschenmoser et al.* [1] beschriebenen verlaufen. Ein Zusatz einer Base ist jedoch in den meisten Fällen nicht notwendig, da die zur Enolatbildung notwendige Basizität durch die Amidingruppe gegeben ist. Ist deren Basizität durch konstitutionelle Einflüsse abgeschwächt, muss für die Reaktion ein deprotonisierendes Reagens, wie Kalium-*t*-butylat verwendet werden.

Die Ausbeuten bei der Sulfidkontraktion von N-trisubstituierten Acylmethyl-isothioharnstoffen **7** betragen unter nicht optimierten Reaktionsbedingungen in den meisten Fällen 80–85%. Eine Ausbeuteminderung erfolgte, wenn sich die Isothioharnstoffe **7** durch Ausweichreaktionen teilweise oder vollständig der Entschweifung entzogen (siehe unten).

Für den Konstitutionsbeweis wurde das durch Sulfidkontraktionen von **30** (Tab. 2) erhaltene 2-Phenacyl-imidazolin (**9**, Tab. 1) nach [2] aus ω -Cyano-acetophenon über den entsprechenden Iminoäther durch Reaktion mit Äthylendiamin synthetisiert. Beide Verbindungen waren nach Analyse, Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch. Ausgehend von ω -Bromacetophenon erhielt man **9** in 2 Stufen, während mit der konventionellen Methode 3 Stufen benötigt werden. Ebenso war das aus **32** erhaltene 1-Methyl-2-phenacyltetrahydropyrimidin (**11**) nach Smp. mit der bereits beschriebenen Verbindung identisch [3].

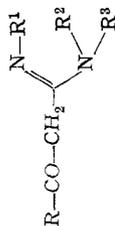
Die NMR.-Signale aller Protonen der Verbindung **9** sowie der Basen von **13**, **18** und **21** sind bezüglich ihrer Lage (interner Standard TMS), Multiplizität und relativen Intensität in Übereinstimmung mit der enolischen Struktur **8b**¹⁾. Dieser

No.	R	R ¹	R ²	R ³	>C=OH (ppm)	>C=H (ppm)	Lösungsmittel
9	C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ —		H	9,35	5,32	DMSO-d ₆
13	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9,20	5,35	CDCl ₃
18	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10,15	4,67	DMSO-d ₆
21	(CH ₃) ₃ C	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10,45	4,87	CDCl ₃

Befund legt den Schluss nahe, dass das Tautomerie-Gleichgewicht im Falle der β -Keto-amidine in den genannten Lösungsmitteln praktisch vollständig auf der Seite der Enol-Struktur liegt.

Reaktionsbeschränkungen und Anwendungsbereich der Methode. Für die mittels der Sulfidkontraktion synthetisierten β -Keto-amidine sind in der Tabelle 1 einige repräsentative Beispiele aufgeführt. Als *Thioharnstoff-Komponente* kommen nur N-trisubstituierte Thioharnstoffe in Frage, da die aus unsubstituierten und mono- oder di-substituierten Thioharnstoffen erhältlichen Acylmethyl-isothioharnstoffe **7** sich teilweise oder vollständig durch Bildung von Thiazolen der Entschweifung entziehen. Eine Ausnahme bilden die von N(1) nach N(2) cyclisierten Isothioharnstoffe **7** (R¹ + R² = —(CH₂)_n—, n = 2,3; s. Beispiele **30–33**, Tab. 2), die offenbar weniger zur Thiazolbildung neigen. Die Thioharnstoffe können vielfältig N-substituiert sein. Als

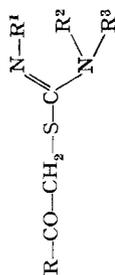
¹⁾ Wir danken Herrn Dr. P. Neumann für die Interpretation der Spektren.

Tabelle 1. β -Keto-amidine

No. R	R ¹	R ²	R ³	Summenformel	(Mol.-Gew.)	Smp./Lösungsm. ^{a)}	Ausb. Reaktionsbedingungen
9	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O	(188,2)	207-212°/A ^{b)} c)	80 5 Std./Dioxan ^{e)}
10	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O · HCl	(238,8)	201-207°/A	63 5 Std./Dioxan ^{e)}
11	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O · HCl	(252,8)	248-251°/A ^{d)}	38 5 Std./Dioxan ^{e)}
12	2-Thienyl-	-CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS · HBr	(275,2)	269-270°/A	64 2 Std./115°
13	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HBr	(327,3)	144-146°/Ip	83 8 Std./Dioxan ^{e)}
14	2-Thienyl-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ OS · HBr	(333,3)	165-167°/An	33 2,5 Std./115°
15	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₂ O · 2 HBr	(497,7)	220-222°/An	84 3 Std./120°
16	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₅ H ₂₅ N ₂ O · HBr	(342,3)	168-170°/An	86 7 Std./Dioxan ^{e)}
17	(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃) ₂ N-	C ₂ H ₅ -	C ₁₃ H ₂₇ N ₂ O · HBr	(322,3)	193-195°/An	65 8 Std./Dioxan ^{e)}
18	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₀ H ₃₀ N ₂ O · HBr	(265,2)	136-138°/An	22 6 Std./120°
19	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HBr	(327,3)	150-152°/An	50 6 Std./120°
20	(CH ₃) ₃ C-	-CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₉ H ₁₆ N ₂ O · HBr	(249,2)	208-210°/An	81 3 Std./120°
21	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₃ H ₂₆ N ₂ O · HBr	(307,3)	138-140°/Ip	80 7 Std./120°
22	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O · HBr	(331,3)	112-121°/An	74 8 Std./Dioxan ^{e)}
23	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₅ H ₃₀ N ₂ O · HBr	(335,3)	128-131°/E	80 9 Std./Dioxan ^{e)}
24	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O · HBr	(355,3)	169-172°/Ip	77 6 Std./120°
25	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O · HBr	(369,3)	191-193°/W	88 6 Std./120°
26	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₃ · HBr	(353,3)	130-131°/An	80 8 Std./Dioxan ^{e)}
27	(CH ₃) ₃ C-	CN-(CH ₂) ₂ -	CN-(CH ₂) ₂ -	C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O · HBr	(357,3)	158-159°/E	35 24 Std./100°
28	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -N(CH ₂) ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₉ H ₃₈ N ₄ O · C ₂ H ₅ O ₄	(518,6)	112-114°/An	50 6 Std./120°
29	Adamantanyl-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O · HBr	(385,4)	240-242°/An	84 8 Std./Dioxan ^{e)}

a) Lösungsmittelabkürzungen: A = Äthanol, An = Aceton, E = Essigester, Ip = Isopropylalkohol, W = Wasser; b) Lit. Smp. 211-213° [2];
 dasselbst Smp. Base und HCl-Salz verwechselt; c) HCl-Salz Smp. 258-262°; d) HCl-Salz Smp. 245-247°; e) Lit. Smp. 252-253° [3];
 e) Kochen unter Rückfluss.

Tabelle 2. *Acylmethyl-isothioharnstoffe*



No. R	R ¹	R ²	R ³	Summenformel	(Mol.-Gew.)	Smp./Lösungsm. ^{a)}	Ausbeute %
30	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ OS	(220,3)	151-152°/A	97
31	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ OS	(234,3)	154-157°/A	64
32	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ · HBr	(329,3)	173-174°/An	97
33	2-Thienyl-	-CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ · HBr	(307,2)	244-246°/An ^{b)}	90
34	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl	(314,8)	96-98°/An	80
35	2-Thienyl-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ · 2 HBr	(365,4)	Öl	97
36	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₂ O ₂ · 2 HBr	(529,8)	182-183°/An	95
37	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₆ H ₂₃ N ₂ O ₂ · HBr	(374,3)	142-144°/An	83
38	(CH ₃) ₂ N-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₃ H ₂₇ N ₂ O ₂ · HBr	(354,3)	138-140°/An	82
39	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HBr	(297,3)	82-84°/An	90 ^{e)}
40	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HBr	(359,3)	Öl	85 ^{e)}
41	(CH ₃) ₃ C-	-CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	(200,4)	150-151°/W	90
42	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ · HBr	(339,4)	Öl	91
43	(CH ₃) ₂ C-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HBr	(363,4)	Öl	91
44	(CH ₃) ₂ C-	sec-C ₄ H ₉ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₅ H ₃₀ N ₂ O ₂ · HBr	(367,4)	Öl	96
45	(CH ₃) ₂ C-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HBr	(387,4)	151-153°/An	80
46	(CH ₃) ₂ C-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HBr	(401,4)	125-126°/An	85
47	(CH ₃) ₂ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₃ · HBr	(385,4)	98-100°/An	85
48	(CH ₃) ₂ C-	CN-(CH ₂) ₂ -	CN-(CH ₂) ₂ -	C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O ₂ · HBr	(389,4)	Öl	93
49	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -N(CH ₂) ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₉ H ₃₈ N ₄ O ₂ · HBr	(419,5)	Öl	80
50	Adamantanyl-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₂	(336,6)	Öl	70

a) Lösungsmittelabkürzungen siehe Tab. 1. b) Smp. Base 123-124°. c) Smp. Base 123-124°. d) Reaktionsbedingungen: 24 Std./0°.

Substituenten kamen zur Anwendung Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Cyanoalkyl, Alkoxyalkyl, Aminoalkyl, Aralkyl und Aryl. Die N-Cycloalkyl-Derivate können auch ein weiteres Heteroatom aufweisen, wie O und N (vgl. Piperazinylderivat **15**, Tab. 1).

Thiosemicarbazide sind ebenfalls für die Sulfidkontraktion geeignet, wobei man β -Keto-amidrazone erhält; Beispiele **16** und **17** (Tab. 1).

Die *Keton-Komponente* kann breit variiert werden. So kann R (*Schema 2*) Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Naphthyl, Phenyl und 2-Thienyl sein, wobei die aromatischen Reste zusätzlich substituiert sein können. Die Sulfidkontraktion wird jedoch stark behindert oder verunmöglicht, wenn die zur Keto-Gruppe benachbarte Methylengruppe der Acylmethyl-isothioharnstoffe **7** substituiert ist. So konnte das aus α -Brom-propionphenon und Äthylenthioharnstoff, (**6**, $R^1 + R^2 = -CH_2-CH_2-$) erhaltene **7** nur in sehr geringer Ausbeute zum entsprechenden β -Keto-amid in entschweifelt werden. Versuche, cyclische Ketone, wie Cyclohexanon als Ausgangsmaterial zu verwenden, schlugen ebenfalls fehl.

Bromessigsäure- und Phenylbromessigsäure-ester sind als «Keto-Komponente» nicht geeignet. Mit «Äthylenthioharnstoff» (**6**, $R^1 + R^2 = -CH_2-CH_2-$) werden wohl die **7** entsprechenden Isothiuronium-salze erhalten, deren Basen sich aber leicht zum bicyclischen 2,3,5,6-Tetrahydroimidazo[2,1-c]thiazol-3-on-System cyclisieren [4]. Die Basen der analogen N-trisubstituierten Isothiuronium-salze erleiden bei der Sulfidkontraktion tiefgreifende Zersetzung oder werden nicht verändert.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden mit einem *Elektrothermal*-Apparat bestimmt. Die Analysen gaben auf die Summenformel innerhalb $\pm 0,4\%$ stimmende Resultate.

Allgemeine Synthesevorschrift für Acylmethyl-isothioharnstoffe 7. Äquimolare Mengen Bromketon und Thioharnstoff werden in Aceton²⁾ gelöst (schwach exotherme Reaktion) und 24 Std. bei 20° stehen gelassen. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt³⁾ und gegebenenfalls durch Erhitzen unter Rückfluss während 4 Std.⁴⁾ vervollständigt. Das Lösungsmittel wird darauf im Rotationsverdampfer abdestilliert, wobei in vielen Fällen die Hydrobromide von **7** kristallin anfallen oder beim Aufbewahren unter Petroläther bei 0° auskristallisieren.

Aus der wässrigen Lösung der Hydrobromide werden mit einer äquiv. Menge 1N Natronlauge die meist öligen Basen freigesetzt, mit Äther ausgeschüttelt und in üblicher Weise isoliert. Die Basen der cyclischen Isothiuroniumsalze **7** · HX sind kristallin und können nach ihrer Freisetzung direkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden.

Allgemeine Vorschrift für die Sulfidkontraktion. Die Basen der Acylmethyl-isothioharnstoffe **7** werden mit 1 Äquiv. Triphenylphosphin vermischt und in einem Kolben während 6 Std. auf 120° erwärmt⁵⁾. Darauf wird das Reaktionsgemisch portionenweise mit wässriger 1N HBr unter gelindem Erwärmen bis zur bleibenden sauren Reaktion durchgeknetet, abgenutscht und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Das saure Filtrat schüttelt man 2mal mit Äther aus und dampft die wässrige Phase im Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig heissem Aceton gelöst und auf Zusatz von Äther kristallisiert.

2) Für die schwerer löslichen cyclischen Thioharnstoffe wird eine Mischung Aceton/Methanol verwendet (für 1 Teil Äthylenthioharnstoff (**6**, $R^1 + R^2 = -CH_2-CH_2-$) 30 T. Aceton und 4 T. Methanol).

3) Silica-Gel Platten *Antec*; Heptan/ $CHCl_3$ / C_2H_5OH 1:1:1.

4) Die aus Bromaceton erhältlichen Isothiuroniumsalze **7** · HX dürfen nicht längere Zeit erwärmt werden, da sonst Cyclisierung erfolgt.

5) Die Reaktion kann auch in Dioxan durch Erhitzen unter Rückfluss ausgeführt werden (siehe Tab. 1).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Roth, P. Dubs, E. Gotschi & A. Eschenmoser, Helv. 54, 710 (1971).*
 [2] *J. Klosa, Arch. Pharmaz. 286, 397 (1953).*
 [3] *F. F. Ebetino & E. D. Amstutz, J. med. Chemistry 7, 389 (1964).*
 [4] *Vgl. E. C. Taylor, G. A. Berchtold, N. A. Goeckner & F. G. Stroehmann, J. org. Chemistry 24, 2715 (1961).*

139. Identification d'un acide diterpenique du bourgeon de cassis

par Gérard George, Charles Candela, Michel Quinet et Roland Fellous*

Ets J. Mero et Boyveau, Benard et Honnorat - 06332-Grasse

*Laboratoire de chimie organique - I.P.M. - 06034-Nice Cedex

(30. IV. 74)

Summary. The acidic fraction of benzenic extract of Blackberry bud (*Ribes nigrum* L.) show a diterpene acid identified as hardwickiic acid by IR., UV., RMN. and SM.

L'extraction benzénique des bourgeons de Cassissier (*Ribes nigrum* L.) conduit, avec un rendement compris entre 0,15 et 0,25% à un produit vert foncé, apparemment cristallin. La fraction acide de cet extrait permet d'isoler avec un rendement voisin de 15% un diterpène **A** C₂₀H₂₈O₃ (analyse et SM.), F. 115 °C (éthanol), $[\alpha]_D^{20} = 123^\circ$ ($c = 0,45$, éthanol).

A est transformé d'une part en son ester méthylique **B** à l'aide de diazométhane, d'autre part en **C**, C₂₀H₃₄O₃, par hydrogénation en présence de Ni de Raney.

L'interprétation des spectres de ces substances nous a permis de déterminer la structure de **A**. En effet, cet acide présente un maximum d'absorption à 214 nm, $\epsilon \approx 11700$ (EtOH). Le spectre IR. (*Perkin Elmer 257*, pastille KBr) présente des absorptions intenses à 1685 et 1635 cm⁻¹ caractéristiques d'un acide α, β -insaturé, confirmé par la disparition de cette dernière pour **C** et déplacement du groupe carbonyle à 1710 cm⁻¹. L'ester **B** absorbe à 1710 et 1635 cm⁻¹. **A** et **B** présentent également des bandes à 1065, 1025 et 874 cm⁻¹ caractéristiques du noyau furannique. Ces bandes disparaissent dans **C**.

Tableau. Spectre RMN de **A**

δ (ppm)	J (Hz)	structure du signal	intégration/attribution
11,85		<i>s</i>	1 H acide
7,25	1,5	<i>t</i>	1 H α noyau furanne (15)
7,11		<i>s</i>	1 H α noyau furanne (16)
6,16		<i>s</i>	H β noyau furanne (14)
6,83	3,5	<i>t</i>	H vinylique (3)
1,25		<i>s</i>	3 H méthyl porté par (5)
0,76		<i>s</i>	3 H méthyl porté par (9)
0,85	6	<i>d</i>	3 H méthyl porté par (8)
1 à 2,5		massif	14 protons

Varian A 60, CCl₄, TMS, température ambiante.