



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 234 001 A1

4(51) C 07 D 207/22

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 272 517 3

(22) 11.01.85

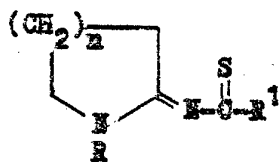
(44) 19.03.86

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, 1080 Berlin, Unter den Linden 6, DD

(72) Liebscher, Jürgen, Dr. sc. nat., DD; Pätzelt, Michael, DD; Bechstein, Ute, Dipl.-Chem., DD; Knoll, Alexander, Dipl.-Chem., SU

(54) Verfahren zur Herstellung von Thiocarbonylimidoyllactamen

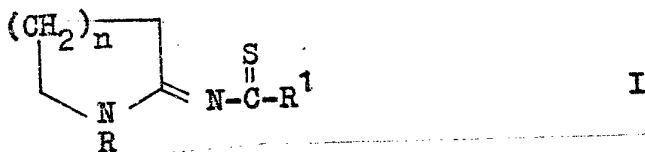
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thiocarbonylimidoyllactamen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als Zwischenprodukte zur Herstellung von selektiven Histamin-H₂-Antagonisten und anderen biologisch aktiven Substanzen. Mit der Erfindung soll erreicht werden, die bisher unbekannten Thiocarbonylimidoyllactame in einfacher Weise zugänglich zu machen. Dies geschieht erfindungsgemäß in der Weise, daß Aminothiocarbonylverbindungen mit Lactamacetalen, Lactamderivaten und gegebenenfalls einer Base oder mit Lactamen und Säurehalogeniden oder mit Lactamen und Alkylierungsmitteln oder daß Carbonylimidoyllactame mit Schwefelungsreagenzien zu den Thiocarbonylimidoyllactamen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Die Erfindung ist in der chemischen und pharmazeutischen Industrie einsetzbar.



I

Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von Thiocarbonylimidoyllactamen der allgemeinen Formel I,



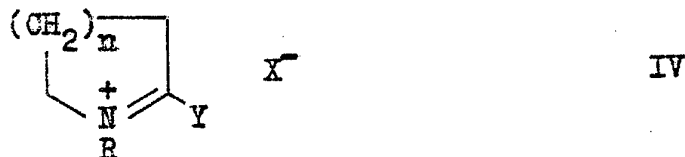
in der R Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest, R¹ einen Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe und n 1, 2, 3 oder 4 darstellen, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Aminothiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel II



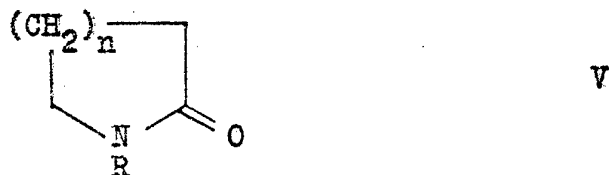
mit der für R¹ erklärten Bedeutung
mit einem Lactamacetal der allgemeinen Formel III



mit der für R und n erklärten Bedeutung und in der R² für einen Alkylrest steht
oder mit einem Lactamderivat der allgemeinen Formel IV



mit der für R und n erklärten Bedeutung und in der X⁻ für ein Säurerestanion, wie zum Beispiel Cl⁻, PO₂Cl₂⁻ oder Br⁻, und Y für ein Halogen, eine Alkoxy- oder eine Alkylmercaptogruppe steht und gegebenenfalls mit einer Base oder mit einem Lactam der allgemeinen Formel V



mit der für R und n erklärten Bedeutung und mit einem Säurehalogenid, wie zum Beispiel POCl₃, COCl₂, (COCl)₂ oder SOCl₂, oder mit einem Lactam der allgemeinen Formel V und einem Alkylierungsmittel, wie zum Beispiel einem Dialkylsulfat oder einem Trialkyloxoniumsalz, und einer Base gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Base zum Beispiel ein Alkalialkoholat, ein Metallhydrid oder ein Amin eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thiocarbonylimidoyllactamen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als Zwischenprodukte zur Herstellung von selektiven Histamin-H₂-Antagonisten und anderen biologisch aktiven Substanzen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

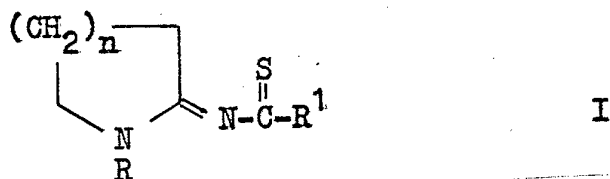
Thiocarbonylimidoyllactame sind bisher unbekannt. Es ist bekannt, daß sich Aminothiocarbonylverbindungen mit Formamidchloriden zu N-Thioacylformamidinen umsetzen lassen (DD 208148; J. Liebscher: Synthesis **1982**, 1084), wenn bei diesen Reaktionen Halogenkohlenwasserstoffe als Lösungsmittel eingesetzt werden. Ist letzteres nicht der Fall, werden die Aminothiocarbonylverbindungen lediglich in entsprechende Nitrile überführt (J. Liebscher, Synthesis **1982**, 1084). Unsubstituierter Thioharnstoff liefert bei beiden Varianten kein entsprechendes Thioacylamidin. Es ist weiterhin bekannt, daß sich Thioamide und Thioharnstoffe mit Formamidacetalen zu Thioacylamidinen umsetzen lassen [Belg. Pat. 629972; US-Pat. 4012527; S. Rajappa et. al.: Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.) **91**, 457 (1982)]. Wird hierbei unsubstituierter Thioharnstoff eingesetzt, erfolgt die Reaktion des Amidacetalen an beiden Aminogruppen (A. Knoll, J. Liebscher: Synthesis **1984**, 51). Es ist weiterhin bekannt, daß cyclische Amidchloride leicht zur Selbstkondensation neigen [vgl. z. B. R. Mazurkiewicz: Acta Chim. Hung. **116**, 95 (1984)].

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, die bisher unbekannten Thiocarbonylimidoyllactame, die vorteilhaft zur Synthese von selektiven Histamin-H₂-Antagonisten sowie anderen biologisch aktiven Substanzen eingesetzt werden können, in einfacher Weise zugänglich zu machen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Thiocarbonylimidoyllactamen zu entwickeln, das es gestattet, diese bisher unbekannte Stoffklasse in einfacher Weise zugänglich zu machen. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Thiocarbonylimidoyllactame der allgemeinen Formel I,

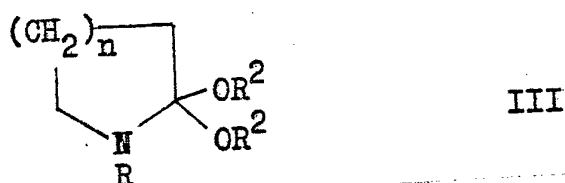


in der R Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest, R¹ einen Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe und n 1, 2, 3 oder 4 darstellen, hergestellt werden durch Umsetzung einer Aminothiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel II

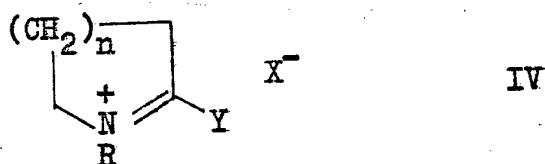


mit der für R¹ erklärten Bedeutung

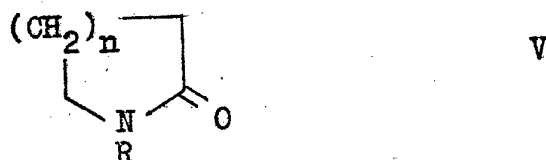
mit einem Lactamacetal der allgemeinen Formel III



mit der für R und n erklärten Bedeutung und in der R² für einen Alkylrest steht oder mit einem Lactamderivat der allgemeinen Formel IV



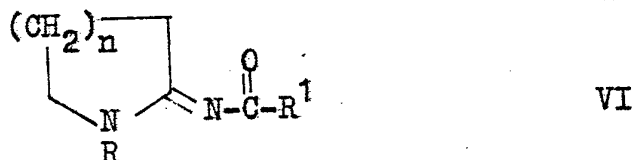
mit der für R und n erklärten Bedeutung und in der X⁻ für ein Säurerestanion, wie zum Beispiel Cl⁻, PO₂Cl₂⁻ oder Br⁻, und Y für ein Halogen, eine Alkoxy- oder eine Alkylmercaptogruppe steht und gegebenenfalls mit einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin, einem Alkalialkoholat oder einem Metallhydrid oder mit einem Lactam der allgemeinen Formel V



mit der für R und n erklärten Bedeutung

und mit einem Säurehalogenid, wie zum Beispiel POCl₃, COCl₂, (COCl)₂ oder SOCl₂,

oder mit einem Lactam der allgemeinen Formel V und einem Alkylierungsmittel, wie zum Beispiel einem Dialkylsulfat oder einem Trialkyloxoniumsalz, und einer Base, wie zum Beispiel einem Alkalialkoholat oder einem tertiären Amin, oder daß ein Carbonylimidoyllactam der allgemeinen Formel VI



mit der für R, R¹ und n erklärten Bedeutung

mit einem Schwefelungsmittel, wie zum Beispiel Phosphorpentasulfid oder

2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithia-diphosphetan-2,4-disulfid, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet es, die Thiocarbonylimidoyllactame der allgemeinen Formel I durch ein Eintopfverfahren zugänglich zu machen. Die Endprodukte fallen in guter Reinheit an und lassen sich durch einfaches Umkristallisieren in analysenreine Form bringen. Überraschenderweise wird bei der Umsetzung des unsubstituierten Thioharnstoffs mit Lactamacetalen der allgemeinen Formel III nur eine der beiden Aminogruppen angegriffen, auch wenn mit einem Überschuß an Lactamacetal gearbeitet wird. Im Gegensatz zur Reaktion mit Formamidchloriden liefert die Umsetzung mit cyclischen Amidchloriden der allgemeinen Formel IV (Y=Cl) mit unsubstituiertem Thioharnstoff die entsprechende Thiocarbonylimidoyllactamverbindung I. Ebenfalls überraschend ist der Umstand, daß bei der Umsetzung der cyclischen Imidoylchloride der allgemeinen Formel IV (Y=Cl) mit Aminothiocarbonylverbindungen der allgemeinen Formel II letztere nicht in zugehörige Nitrile überführt werden (vergleiche

J. Liebscher: Synthesis 1982, 1084), auch wenn ohne zusätzliches Lösungsmittel gearbeitet wird. Die Thiocarbonylimidoyllactame der allgemeinen Formel I lassen sich vorteilhafterweise zur Synthese selektiver Histamin-H₂-Antagonisten sowie anderer biologisch aktiver Substanzen einsetzen.

Ausführungsbeispiele

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten Thiocarbonylimidoyllactame der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Variante A

0,1 Mol Lactam der allgemeinen Formel V werden mit 0,1 Mol Dimethylsulfat versetzt. Nach Stehen über Nacht wird mit einer Lösung von 0,1 Mol Natrium in 25 ml Methanol versetzt. Man rührt die Mischung 30 Minuten und gibt dann 0,075 Mol Aminothiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel II zu. Das Rühren wird bis zur völligen Auflösung des Ausgangsproduktes II fortgesetzt. Das gegebenenfalls erst nach Zugabe von Wasser oder Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierende Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

Eine Lösung von 0,1 Mol Lactamacetal der allgemeinen Formel III ($R^2=CH_3$) in 20 ml Methanol wird mit 0,1 Mol Aminothiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel II versetzt. Die Mischung wird zwei Stunden gerührt. Das gegebenenfalls erst nach Abdestillieren des Lösungsmittels ausfallende Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante C

0,1 Mol Lactam der allgemeinen Formel V werden unter Kühlung mit 0,1 Mol $POCl_3$ versetzt. Die entstandene Mischung wird mit einer Lösung von 0,075 Mol Aminothiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel II in 20 ml CCl_4 vereint und anschließend 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von etwa 10 ml Eisessig homogenisiert und mit 7 ml 70% $HClO_4$ versetzt. Durch Verdünnen mit Ether wird das Endprodukt der allgemeinen Formel I als Hydroperchlorat ausgefällt. Dieses wird abgesaugt, in 15 ml Methanol suspendiert und mit 7,5 g Triethylamin versetzt. Das Endprodukt der allgemeinen Formel I wird durch Zugabe von Wasser ausgefällt, abgesaugt und umkristallisiert.

Variante D

Analog Variante C, jedoch wird anstelle von $POCl_3$ $COCl_2$ verwendet.

Variante E

Eine Lösung von 0,1 Mol Lactamderivat der allgemeinen Formel IV ($X=Y=Cl$) und 0,1 Mol Aminothiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel II in 10 ml N-Methyl-pyrrolidon-2 wird 2 Stunden auf 80°C erhitzt und dann wie unter Variante C angegeben aufgearbeitet.

Variante F

Eine Lösung von 0,1 Mol Lactamderivat der allgemeinen Formel IV ($Y=CH_2CH_3$; $X=BF_4$) in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 0,1 Mol Natrium in 15 ml Methanol versetzt. Anschließend werden 0,1 Mol Aminothiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel II zugegeben. Nach Stehen über Nacht wird die Reaktionsmischung wie unter Variante A angegeben aufgearbeitet.

Variante G

Analog Variante B, jedoch wird ein Lactamacetal der allgemeinen Formel III ($R^2=CH_2CH_3$) verwendet.

Variante H

Eine Lösung von 0,01 Mol Carbonylimidoyllactam der allgemeinen Formel VI in 10 ml Pyridin wird zum Sieden erhitzt und portionsweise mit 2 g P_4S_{10} versetzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen. Das Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Tabelle 1: Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten Thiocarbonylimidoyllactame der allgemeinen Formel I

R	R ¹	n	Schmp. °C	Ausb./Var. %
CH ₃	NH ₂	1	140–141 (Benzen)	53/A 35/C 38/D 62/H
CH ₃	NHC ₆ H ₅	1	138–140 (Ethanol)	82/A 20/C 23/E
CH ₃	NH(4-ClC ₆ H ₄)	1	145–147 (Ethanol)	75/A 68/B
CH ₃	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	1	360	23/A
CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1	81–82 (Acetonitril/ Methanol)	85/A 77/F
CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	1	98 (Acetonitril/ Methanol)	81/A 79/G
C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	1	94–95 (Acetonitril/ Methanol)	78/A