

UNTERSUCHUNGEN ZUR OPTISCHEN ROTATIONSDISPERSION UND ZUM CIRCULARDICHROISMUS—I¹

DITHIOURETHANE CYCLISCHER AMINE

H. RIPPERGER und K. SCHREIBER

Institut für Kulturpflanzenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Gatersleben, Kreis Aschersleben

(Received 18 August 1964)

Abstract—The dithiourethanes of some substituted piperidines with an asymmetric α -carbon atom have been prepared and their optical rotatory dispersion as well as their circulardichroism have been measured. The absorption band at 330–340 m μ is optically active. The range of compounds so far studied (including some already measured dithiocarbalkoxy pyrrolidines) suggests that only the asymmetry at the α -carbon atom is important in determining the sign of the Cotton effect. This correlation appears to be generally useful for the assignment of the absolute α -configuration of cyclic amines.

Die optische Rotationsdispersion (ORD) einiger Dithiourethane von α -Amino-²⁻⁴ und β -Amino-carbonsäuren⁵ wurde bereits beschrieben. Diese Verbindungen besitzen eine schwache Absorptionsbande bei 330 nm, welche optisch aktiv ist und einem $n-\pi^*$ -Elektronenübergang⁶ entspricht. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorzeichen des Cotton-Effekts und der absoluten Konfiguration des zum Stickstoff α -ständigen asymmetrischen Kohlenstoffatoms. Der Einfluss β -ständiger Asymmetriezentren erwies sich als gering.²

Durch unsere Untersuchungen sollte geklärt werden, ob solche Beziehungen nicht nur bei Aminosäuren, sondern auch bei anderen Aminoverbindungen vorliegen. Von besonderem Interesse waren in diesem Zusammenhang einige 22,26-Imino-cholestane, die bei Synthese oder Abbau von *Solanum*-Alkaloiden als Zwischenprodukte auftreten.⁷ So untersuchten wir die ORD sowie den Circulardichroismus (CD) der in der Tabelle angeführten Piperidinderivate mit α -, zum Teil zusätzlich mit β -ständigen Asymmetriezentren. Diese Verbindungen lassen sich nach der absoluten Konfiguration des dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatoms in die Gruppen I (S-Konfiguration mit Ausnahme des R- α -Pipecolins⁸) und II (R-Konfiguration) einordnen:

¹ Gleichzeitig L. Mitteil. über *Solanum*-Alkaloide.—XLIX. Mitteil.: K. Schreiber, *Chem. Ber.* (im Druck).

² B. Sjöberg, A. Fredga und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5002 (1959).

³ C. Djerassi, K. Undheim, R. C. Sheppard, W. G. Terry und B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.* **15**, 903 (1961).

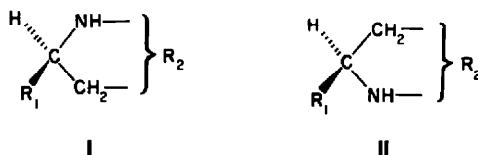
⁴ J. Sh. Dalby, G. W. Kenner und R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc.* 4387 (1962).

⁵ B. Sjöberg, B. Hansson und R. Dahlbom, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1057 (1962).

⁶ M. J. Janssen, *Rec. Trav. chim.* **79**, 454, 464, 1066 (1960).

⁷ Vgl. V. Prelog und O. Jeger, *The Alkaloids—Chemistry and Physiology* (Manske-Holmes), Bd. III, S. 247 und Bd. VII, S. 343. Academic Press, New York (1953 und 1960); G. Adam, *Z. Chem.* **3**, 379, 403 (1963).

⁸ R- α -Pipecolin besitzt die gleiche absolute Konfiguration wie die S-Verbindungen der Gruppe I. Die unterschiedliche Kennzeichnung ergibt sich nach der Sequenzregel; vgl. R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, *Experientia* **12**, 81 (1956).



Die absolute Konfiguration von R- α -Pipecolin,⁹ S-Conhydrin¹⁰ und R-Pipecolinsäure⁹ gilt als gesichert, ebenso die von Dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A [(22S:25R)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol] sowie von Dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol A und B [(22S:25S)- bzw. (22R:25S)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol].⁷ Auf die angegebene absolute Konfiguration dieser Steroide an C-22, die mit der Ansicht anderer Autoren¹¹ im Widerspruch steht, wurde aus kinetischen und thermodynamischen Überlegungen¹² sowie auf Grund des Reaktionsverhaltens einiger Solanidan-¹³ und 16-unsubstituierter 22,26-Imino-cholestan-Derivate¹⁴ geschlossen.

Die Dithiourethane wurden aus den Aminen, Schwefelkohlenstoff, Triäthylamin und Methyljodid in äthanolischem bzw.—statt Triäthylamin—mit Alkali¹⁵ in wässriger oder wässrig-dioxanhaltiger Lösung dargestellt. Unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen reagieren Hydroxylgruppen nicht mit Schwefelkohlenstoff. Die Dithiourethane zeigen in Dioxan eine schwache UV-Bande bei 330–340 nm, welche oft nur als Schulter angedeutet ist, und eine stärkere Bande bei 280 nm. Sie sind leicht zersetzblich und konnten deshalb nicht an Aluminiumoxyd chromatographiert werden.

R-N-Dithiocarbomethoxy- α -pipecolin hat einen positiven Cotton-Effekt (siehe Abb.). Das erste Extremum der ORD-Kurve ist kaum erkennbar, sicherlich bedingt durch eine stark negative Hintergrundkurve. Ähnliche Form hat die ORD-Kurve von N-Dithiocarbomethoxy-conhydrin. Eindeutig ist dagegen das CD-Spektrum interpretierbar. Eine Vergrösserung der Seitenkette und zusätzliche Einführung einer Hydroxylgruppe hat keinen Einfluss auf das Vorzeichen des Cotton-Effekts, wie die Verhältnisse beim Conhydrin zeigen (siehe Tab.). Der Substituent R₁ kann auch eine Carboxylgruppe wie in der Pipecolinsäure sein, ohne dass sich der Cotton-Effekt umkehrt. Nur hat die R-N-Dithiocarbomethoxy-pipecolinsäure natürlich einen negativen Cotton-Effekt entsprechend der unterschiedlichen absoluten α -Konfiguration. Auch die Einführung der grossen Steroidreste ändert an diesen Beziehungen nichts. Allgemein lässt sich sagen, dass Dithiourethane der Piperidine vom Typ I positiven, vom Typ II negativen Cotton-Effekt zeigen. Diese Regel gilt auch für die entsprechenden Pyrrolidinverbindungen, wie die bereits in der Literatur beschriebenen Beispiele zeigen (siehe Tab.). So kann aus dem Vorzeichen des Cotton-Effekts auf die absolute Konfiguration des α -ständigen asymmetrischen Kohlenstoffatoms geschlossen werden. Die molaren Amplituden a der ORD-Kurven bzw. die maximalen

⁹ W. Leithe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 927 (1932).

¹⁰ H.-G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*. Akademie-Verlag, Berlin (1961).

¹¹ Vgl. u. a. Y. Sato und N. Ikekawa, *J. Org. Chem.* **26**, 1945 (1961).

¹² K. Schreiber, *Habilitationsschrift Univ. Jena* (1961).

¹³ K. Schreiber, Chr. Horstmann und G. Adam, *Chem. Ber.* **97**, 2368 (1964).

¹⁴ K. Schreiber und G. Adam, *Tetrahedron* **20**, 1707 (1964).

¹⁵ *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Auflage, Bd. IX, Thieme Verlag, Stuttgart (1955).

TABELLE 1. ORD UND CD DER DITHIOURETHANE CYCLISCHER AMINE

Verbindung	Formel	$a \cdot 10^{-3}$	$[\Theta]_{\text{max}} \cdot 10^{-3}$
R-N-Dithiocarbomethoxy- α -pipecolin		+ 47.7	+ 22.4
N-Dithiocarbomethoxy-conhydrin		+ 70.9	
N-Dithiocarbomethoxy-dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A		+ 123.1	+ 68.3
N-Dithiocarbomethoxy-dihydro-5 α -tomatidian-3 β -ol A		+ 80.6	+ 50.1
S-N-Dithiocarbomethoxy-prolin		+*	
(2S:4R)-N-Dithiocarbomethoxy-4-methyl-prolin		+ 80.9 ^a	
(2S:4S)-N-Dithiocarbathoxy-4-hydroxy-prolin		+ 96.1 ^a	
(2S:4R)-N-Dithiocarbathoxy-4-hydroxy-prolin		+ 58.1 ^a	

TABELLE 1 (Contd.)

Verbindung	Formel	$a \cdot 10^{-3}$	$[\Theta]_{\text{max}} \cdot 10^{-3}$
R-N-Dithiocarbomethoxy-pipecolinsäure		-128.9	-66.0
N-Dithiocarbomethoxy-dihydro-5 α -tomatidian-3 β -ol B		-185.8*	-53.1
(2R:4R)-N-Dithiocarbomethoxy-4-methyl-prolin		-87.4 ⁴	
*			

R-N-Dithiocarbomethoxy- α -pipeolin

△ ORD

● CD

○ UV

FIG. 1

molaren Elliptizitäten $[\Theta]$ sind vom Rest R_1 und von weiteren Asymmetriezentren abhängig.†

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahlg-Spektralphotometer UR 10 in Nujol, die UV-Spektren mit dem Zeiss-Universal-Spektralphotometer VSU 1 aufgenommen. Die Drehwerte bei 589 nm wurden visuell, die Drehwerte bei den anderen Wellenlängen mit einem aus Geräten des VEB Carl Zeiss, Jena, aufgebauten Spektropolarimeter¹⁴ ermittelt. Zur Messung des Circulardichroismus wurde ein Dichrograph der Firma Roussel-Jouan, Paris, verwendet. Die UV-, ORD- und CD-Spektren wurden in Dioxan bei ca. 20° gemessen. Die Konzentrationsangaben bedeuten g/100 ml Lösung. Zur Elementaranalyse wurde bei den jeweils angegebenen Temperaturen i. Hochvak. über P_2O_5 und Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Allgemeine Darstellungsmethode für die Dithiourethane. Amin (1 Mol.) wurde mit je 8 Moll. Triäthylamin und Schwefelkohlenstoff in Äthanol 30 Min. bei 50° sowie nach Zusatz von 16 Moll. Methyljodid noch 1 Stde. bei 50° stehengelassen. Bei 50° (Bad) wurde i. Vak. zur Trockne destilliert. Auf abweichende Reaktionsbedingungen wird verwiesen.

R-N-Dithiocarbomethoxy-*z*-pipecolin. R- α -Pipocolin vom Kp. 118–121° und $[\alpha]_D^{10} -31.8^\circ$ (Piperidin) wurde durch Racemattrennung mit Hilfe von L-Weinsäure gewonnen.¹⁷ Aus 0.99 g R- α -Pipocolin wurde die N-Dithiourethan-Verbindung dargestellt (erforderliche Äthanolmenge 20 ml). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Bei 150–160° (Bad)/1 Torr destillierten 0.84 g Dithiourethan (44% d. Th.); rotbraunes Öl von eigenständigem Geruch. Zur Analyse wurde nicht getrocknet. (C_8H_8NS , (189.3): Ber. C, 50.75; H, 7.98; Gef. C, 50.52; H, 8.02%). λ_{max} (log ϵ): ~345 (1.87) (Schulter), 280 nm (4.02); IR-Bande: 1650 cm^{-1} . ORD: $c = 1.75$ (589 nm), 0.18 (500–340 nm), 0.079 (340–312 nm); $[M]_{589} -104^\circ$, $[M]_{450} -189^\circ$, $[M]_{400} -132^\circ$, $[M]_{380} -4900^\circ$, $[M]_{312} -1200^\circ$. CD: $c = 0.053$; $[\Theta]_{450} 0$, $[\Theta]_{344.5} +2240$, $[\Theta]_{310} +610$.

N-Dithiocarbomethoxy-conhydrin. Aus Conhydrin (143 mg) vom Schmp. 119–120° und $[\alpha]_D^{20} +9.9^\circ$ (95-proz. Äthanol) wurde die Dithiocarbomethoxyverbindung gewonnen (erforderliche Äthanolmenge 2 ml). Nachdem das Lösungsmittel abdestilliert war, versetzte man mit Wasser und extrahierte mit Äther. Aus Methanol-Wasser erhielt man 32 mg (14% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 25°. Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet. ($C_{10}H_{10}NOS$, (233.4): Ber. C, 51.46; H, 8.21; Gef. C, 51.16; H, 8.05%). λ_{max} (log ϵ): ~345 (1.95) (Schulter), 280 nm (4.06). ORD: $c = 0.82$ (589 nm), 0.080 (500–304 nm); $[M]_{589} -116^\circ$, $[M]_{390} -267^\circ$, $[M]_{376} +48^\circ$, $[M]_{320} -7040^\circ$, $[M]_{304} -3760^\circ$.

(22S:25R)-N-Dithiocarbomethoxy-22,26-imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (N-Dithiocarbomethoxy-dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A). Aus 104 mg (22S:25R)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (Dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A)⁷ wurde das Dithiourethan dargestellt (erforderliche Äthanolmenge 30 ml). Der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde mit Wasser gewaschen und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert: 58 mg (46% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 203–205°. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet. ($C_{28}H_{38}NO_2S_2$, (507.8): Ber. C, 68.59; H, 9.73; Gef. C, 68.27; H, 9.61%). λ_{max} (log ϵ): 341 (1.91), 281 nm (4.07); IR-Banden: 1640, 3350 cm^{-1} . ORD: $c = 0.81$ (589 nm), 0.099 (500–336 nm), 0.018 (336–312 nm); $[M]_{589} +74^\circ$, $[M]_{450} +2330^\circ$, $[M]_{316} -9980^\circ$, $[M]_{312} -9630^\circ$. CD: $c = 0.175$; $[\Theta]_{410} 0$, $[\Theta]_{344.5} +6830$, $[\Theta]_{310} +1490$.

(22S:25S)-N-Dithiocarbomethoxy-22,26-imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (N-Dithiocarbomethoxy-dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol A). Eine Lösung von 104 mg (22S:25S)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (Dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol A;⁷ 0.25 mMol) in 10 ml Dioxan wurde mit 10 mg NaOH

† Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen haben wir die ORD und den CD von N-Dithiocarbomethoxy-tetrahydrojervin, -S-nornicotin, -S-anabasin und -S-anabasin-methojodid gemessen. Sämtliche Verbindungen haben—wie erwartet—positiven Cotton-Effekt. Über diese Ergebnisse werden wir später berichten.

¹⁴ K. Heller und M. Wentzke, *Jenaer Rundschau* **6**, 143 (1961).

¹⁷ W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **29**, 43 (1896); W. Leithe, *Mh. Chem.* **50**, 40 (1932).

(0.25 mMol) in 0.25 ml Wasser und 21 mg Schwefelkohlenstoff (0.27 mMol) versetzt und blieb 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Nach Zugabe von 145 mg Methyljodid (1.0 mMol) bewahrte man die Mischung weitere 15 Stdn. bei Raumtemperatur auf. Dann wurde bei höchstens 50° (Bad) i. Vak. zur Trockne destilliert, der Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert: 68 mg (54% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 133–136°. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet. ($C_{39}H_{49}NO_3S_2$ (507.8): Ber. C, 68.59; H, 9.73; Gef. C, 68.37; H, 9.35%). λ_{max} (log ϵ): 338 (1.94), 281 nm (4.08); IR-Banden: 1650, 3350 cm^{-1} . ORD: $c = 0.567$ (589 nm), 0.092 (500–312 nm); $[\text{M}]_{589} + 252^\circ$, $[\text{M}]_{500} + 2070^\circ$, $[\text{M}]_{312} - 5990^\circ$, $[\text{M}]_{312} - 4140^\circ$. CD: $c = 0.119$; $[\Theta]_{400} 0$, $[\Theta]_{345,5} - 5010$, $[\Theta]_{310} + 1070$.

R-N-Dithiocarbomethoxy-piperolinsäure. Eine Lösung von 129 mg R-Piperolinsäure (1 mMol) vom Schmp. 264° und $[\alpha]_D^{20} + 28^\circ$ (Wasser) in 3 ml Wasser wurde mit 2 ml n NaOH (2 mMol) und 114 mg Schwefelkohlenstoff (1.5 mMol) 1 Stde. bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zusatz von 218 mg Methyljodid (1.5 mMol) wurde weitere 2 Stdn. geschüttelt. Die Lösung wurde mit Äther gewaschen und mit 1 ml n HCl versetzt. Man extrahierte mit Äther und die äther. Lösung anschließend mit NaHCO_3 aq. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus Äther-n-Hexan: 115 mg (52% d. Th.) nach Knoblauch riechende Nadeln vom Schmp. 88–90.5°. Zur Analyse wurde bei 40° getrocknet. ($C_8H_{13}NO_3S_2$ (219.3): Ber. C, 43.81; H, 5.97; N, 6.39; Gef. C, 43.60; H, 5.91; N, 6.21%). λ_{max} (log ϵ): 346 (1.87), 280 nm (4.07). ORD: $c = 0.473$ (589 nm), 0.080 (440–312 nm); $[\text{M}]_{589} + 52^\circ$, $[\text{M}]_{500} - 3990^\circ$, $[\text{M}]_{312} + 8900^\circ$, $[\text{M}]_{312} + 7400^\circ$. CD: $c = 0.230$; $[\Theta]_{400} 0$, $[\Theta]_{345,5} - 6600$, $[\Theta]_{310} - 1500$.

(22R:25S)-N-Dithiocarbomethoxy-22,26-imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (N-Dithiocarbomethoxy-dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol B). (22R:25S)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (Dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol B;⁷ 104 mg) wurde in das Dithiourethan überführt (erforderliche Äthanolmenge 10 ml). Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert: 45 mg (35% d. Th.) vom Schmp. 143–145°. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet. ($C_{39}H_{49}NO_3S_2$ (507.8): Ber. C, 68.59; H, 9.73; Gef. C, 68.35; H, 9.70%). λ_{max} (log ϵ): ~340 (1.95) (Schulter), 278 nm (4.05); IR-Banden: 1650, 3400 cm^{-1} . ORD: $c = 0.836$ (589 nm), 0.10 (500–340 nm), 0.010 (340–308 nm); $[\text{M}]_{589} - 4^\circ$, $[\text{M}]_{500} - 7380^\circ$, $[\text{M}]_{312} + 11200^\circ$, $[\text{M}]_{308} + 6350^\circ$. CD: $c = 0.029$; $[\Theta]_{370} 0$, $[\Theta]_{325} - 5310$, $[\Theta]_{300} 0$.

Wir danken Herrn Dr. G. Snatzke, Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn, für die Aufnahme der Circulardichrogramme sowie Herrn Dr. K. Heller, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, für die Möglichkeit, das Jenaer Spektropolarimeter zu benutzen, für die Aufnahme einiger ORD-Kurven und der IR-Spektren. Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. W. Knobloch und Frau F. Knobloch, Institut für Pharmakologie des medizinisch-biologischen Forschungszentrums Berlin-Buch der DAW zu Berlin, sowie vom Mikroanalytischen Laboratorium I. Beetz, Kronach/Obfr., ausgeführt.