

Hans Behringer und Rainer Schunck¹⁾

Eine neue Synthese von ω -Peptiden von α -Amino-dicarbonsäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 2. August 1966)

■

In den 2-Thio-hydantoin-Derivaten **2** von Asparagin-, Glutamin- und α -Amino-adipinsäure kann das Ringsystem als kombinierte Schutzgruppe für die α -Amino- und die benachbarte Carboxyl-Funktion betrachtet werden. Am noch freien Carboxyl können die Verbindungen **2** mit Aminosäureestern Peptidverknüpfungen eingehen. Dies kann auf konventionelle Weise erfolgen, während beim Glutamin- und α -Amino-adipinsäure-Derivat die zugehörigen Lactame **3** als ω -carboxylaktivierte Formen fungieren können. Die Entschwefelung der Thiohydantoin- ω -peptide **5** mit Raney-Nickel liefert ω -Peptidester, die in Form der α -Formamino-carbonamide **4** anfallen. — Ungesättigte, methylverzweigte 2-Thio-hydantoin-peptidester **8** lassen sich analog aus den Kondensationsprodukten **7** von 2-Thio-hydantoin mit Brenztraubensäure, Acetessigsäure-äthylester oder Lävulinsäure gewinnen. Die Entschwefelung bietet eine Möglichkeit zur Synthese β -methylverzweigter Analoger der erwähnten ω -Peptidester (Beispiel **8b**). — Aus optisch aktiver Pyroglutaminsäure und *N*-Benzoyl-L-alanin können zwar aktive Thiohydantoin-Derivate dargestellt werden, jedoch racemisieren diese leicht. — Die Entschwefelung von 4-Cyclohexylimino-5.5-dimethyl-2-thio-hydantoin (**14**, R = R' = CH₃, R'' = c-C₆H₁₁) liefert 4-Cyclohexylimino-5.5-dimethyl-4.5-dihydro-imidazol (**17**).

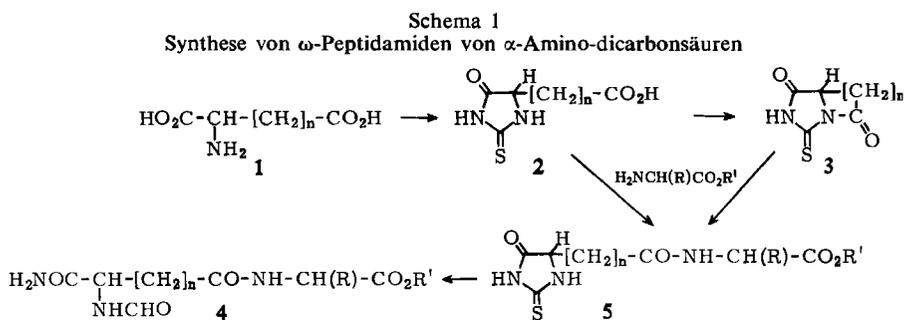
■

Vor einiger Zeit haben wir festgestellt, daß sich 5-Alkyl- bzw. 5-Aralkyl-2-thiohydantoine mit Raney-Nickel in feuchtem Tetrahydrofuran, also bei neutraler Reaktion, zu α -Formamino-carbonsäureamiden entschwefeln lassen. Sie entstehen nach diesem Verfahren ganz entsprechend auch aus 5-Alkyliden- bzw. 5-Aryliden-2-thiohydantoinen unter gleichzeitiger Hydrierung der semicyclischen Doppelbindung²⁾. Unter diesem Aspekt kann der Heteroring in Thiohydantoin-Derivaten beliebiger α -Amino-dicarbonsäuren die Funktion einer gemeinsamen spezifischen Schutzgruppe für die α -Amino- und die nachbarständige Carboxyl-Funktion übernehmen, womit eine Möglichkeit zum Aufbau von ω -Peptiden von Aminodicarbonsäuren gegeben ist (Schema 1). Sie sollten dabei in Form entsprechender *N*-formylierter Peptidamide gefaßt werden können. Eine schonende Methode zur Entformylierung von Peptiden wurde von Losse und Zönnchen³⁾ angegeben.

¹⁾ Teil der Dissertat. R. Schunck, Univ. München 1964.

²⁾ H. Behringer und K. Schmeidl, Chem. Ber. **90**, 2510 (1957).

³⁾ G. Losse und W. Zönnchen, Angew. Chem. **72**, 385 (1960); Liebigs Ann. Chem. **636**, 140 (1960).



I. Thiohydantoin-peptidester

Nach der Carbodiimid-Methode wurde aus 2-Thio-hydantoin-essigsäure-(5) (2, $n = 1$) und Glycin-äthylester der Peptidester **5a** (Tab. 1) hergestellt.

Thiohydantoin-lactame des Typs **3**, bei denen der Lactam-Stickstoff Glied des mesomeriestabilisierten Thiohydantoin-Ringes ist, sollten Amine bzw. Aminosäureester unter ausschließlicher Öffnung des Lactamrings acylieren können. Die Beispiele **5b–g** der Tab. 1 zeigen, daß aus dem 1-Lactam der 2-Thio-hydantoin- $[\beta$ -propionsäure]-(5) (3, $n = 2$) und dem nächst höheren Homologen **3** ($n = 3$), das wir aus α -Amino-adipinsäure gewonnen haben, glatt entsprechende Peptide darstellbar sind.

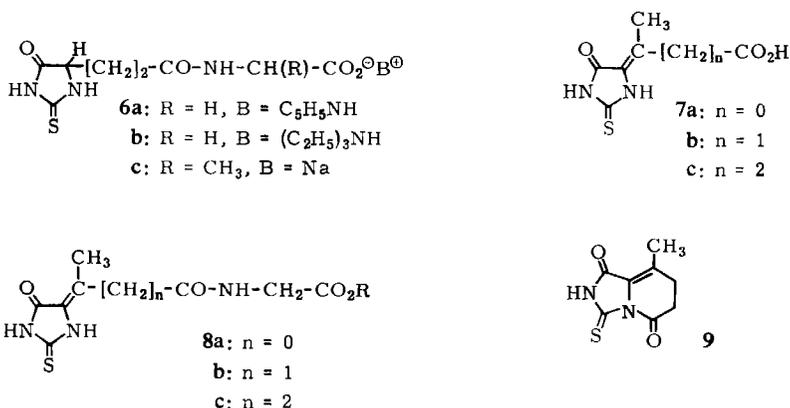
Tab. 1. Dargestellte geradkettige Thiohydantoin-peptidester **5**

	n	R	R'	Aminosäureester-Komponente	% Ausb.
5 a	1	H	C ₂ H ₅	Glycin	52–57
b	2	H	C ₂ H ₅	Glycin	77
c	2	H	CH ₂ C ₆ H ₅	Glycin	65
d	2	CH ₃	C ₂ H ₅	Alanin	65
e	2	CH ₂ CO ₂ R'	C ₂ H ₅	Asparaginsäure	88
f	2	-[CH ₂] ₂ -SCH ₃	C ₂ H ₅	Methionin	41
g	3	H	C ₂ H ₅	Glycin	64

3 ($n = 2$) konnte sogar mit freiem Glycin in wäßr., schwach alkalischem Medium (Pyridin) gekuppelt werden, wobei das Thiohydantoin-peptid in Form des kristallisierten Pyridiniumsalzes **6a** isoliert wurde. Mit Hilfe von Kationenaustauschern sollte es möglich sein, wäßr. Lösungen freier Peptidsäuren herzustellen.

Die extrem wasserlöslichen Salze **6b** bzw. **6c** ließen sich nicht reinigen und wurden zur Charakterisierung durch Veresterung mit Äthanol in die Ester **5b** bzw. **5d** verwandelt.

Zu ω -Peptidestern β -methylverzweigter Homologer der Dicarbonsäuren **1** ($n = 1, 2, 3$) sollte man gelangen können, wenn man die durch Kondensation von 2-Thiohydantoin mit Brenztraubensäure, Acetessigsäure-äthylester oder Lävulinsäure in guten Ausbeuten zugänglichen Imidazolidinyliden-carbonsäuren **7a–c** (Tab. 2) mit Aminosäureestern umsetzt und entschweifelt. Allerdings können so grundsätzlich nur Peptide von racem. methylverzweigten α -Amino-dicarbonsäuren entstehen.



Tab. 2. Aus 2-Thio-hydantoin mit aliphatischen Ketocarbonsäuren gewonnene Verbindungen 7

	n	Ketocarbonsäure	Kondensationsmittel	% Ausb.
7a	0	Brenztraubensäure	Pyridin/Piperidin	58
b	1	Acetessigester	NH ₄ OAc/Eisessig	50*)
c	2	Lävulinsäure	NH ₄ OAc/Eisessig	87–96

*) Durch Verseifung des entsprechenden Esters (C₂H₅ statt H).

Der Peptidester **8a** (Tab. 3) wurde aus der Säure **7a** erhalten, welche mit Glycin-äthylester mittels Dicyclohexylcarbodiimid bzw. Chlorameisensäure-äthylester gekuppelt wurde.

Das ungesättigte Lactam **9** konnte aus **7c** durch Behandeln mit Acetanhydrid bzw. Phosphoroxychlorid in reiner Form erhalten werden. Glycin-äthylester-hydrochlorid in Gegenwart von Triäthylamin lieferte damit den gewünschten Imidazolidinyliden-peptidester **8c**.

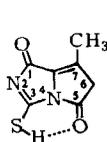
Tab. 3. Dargestellte methylverzweigte Imidazolidinyliden-peptidester 8

	n	R	% Ausb.
8a	0	C ₂ H ₅	42*), 33**)
b	1	C ₂ H ₅	81
c	2	C ₂ H ₅	78

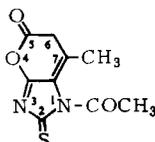
*) Aus **7a** mit Chlorameisensäure-äthylester.

) Aus **7a mit Dicyclohexylcarbodiimid.

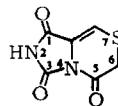
Ringschlußversuche bei **7b** mit Acetanhydrid führten je nach den Bedingungen zu zwei verschiedenen Produkten: Beim kurzen Aufkochen mit Acetanhydrid fiel ein ockerfarbendes Pulver an, das nicht gereinigt werden konnte, für das jedoch Struktur **10** wahrscheinlich ist. Mit Äthanol bzw. Anilin reagierte es nämlich zum Äthylester bzw. zum Anilid der Säure **7b**, welche selbst aus **10** beim Behandeln mit Natronlauge/Salzsäure erhalten wurde. In Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Struktur fehlen im IR Banden für freies NH oder SH, dafür findet sich im X–H-Gebiet die für Wasserstoffbrücken typische Bandenverbreiterung. Im Carbonylbereich stellt man eine intensive Bande bei 1690/cm mit Schultern bei 1705 und 1725/cm fest. Ferner treten im Gebiet zwischen 1670 und 1480/cm eine Anzahl Banden auf, die bei allen anderen N-acylierten Thiohydantoinen fehlen.



10



11



12

Beim mehrstdg. Erwärmen von **7b** mit überschüssigem Acetanhydrid entstand ein anderes Produkt, bei dem es sich nach den Analysendaten um ein acetyliertes Anhydrid der Thiohydantoinensäure handeln mußte, da letztere daraus mit Natronlauge/Salzsäure regeneriert und mit Anilin das gleiche Anilid wie aus **10** erhalten wurde. Das IR-Spektrum zeigt keine NH-Bande, dafür zwei Carbonylbanden bei 1740 und 1680/cm. Zwei bei 1640 und 1570/cm liegende Banden können vielleicht der symmetrischen bzw. antisymmetrischen Schwingung des C=C=N-Systems zugeordnet werden⁴⁾. Struktur **11** stünde mit diesen Befunden in Einklang.

Aus dem Lactam **10** und Glycin-äthylester wurde ebenfalls glatt das Imidazolidinyliden-peptid **8b** gewonnen.

Schließlich wurde das früher⁵⁾ aus 5-Brommethylen-hydantoin, Thioglykolsäure-ester und Triäthylamin hergestellte 5-Äthoxycarbonylmethylmercaptomethylen-hydantoin mit Phosphoroxchlorid oder über die zugehörige freie Säure in das Lactam **12** verwandelt. **12** gab mit Glycin-äthylester ebenfalls einen entsprechenden Peptid-ester.

II. N^α -Formyl- ω -peptidester-amide **4**

Die Entschwefelung der Thiohydantoin-**5** zu den N^α -Formyl- ω -peptidester-amiden der Tab. 4 wurde meist nach l. c.²⁾ ausgeführt. In einigen Fällen war es präparativ günstiger, statt in Tetrahydrofuran in Aceton oder Essigester bei verkürzter Reaktionszeit zu arbeiten. Die Extraktion der Reaktionsprodukte aus dem gewichtsmäßig etwa in zehnfachem Überschuß angewandten Nickel gelang nicht quantitativ.

Tab. 4. Dargestellte geradkettige N^α -Formyl- ω -peptidester-amide

	n	R	Lösungsmittel	% Ausb.
4a	1	H	Essigsäure-äthylester	20
b	2	H	Tetrahydrofuran	41
c	2	-[CH ₂] ₂ -SCH ₃	Tetrahydrofuran	51
d	3	H	Aceton/Essigsäure-äthylester	22

Bemerkenswert verlief die Entschwefelung des Methioninesters **5f**, bei der ein S-haltiges Reaktionsprodukt entstand, dem aufgrund der Analyse die Struktur eines Monohydrats des [N^α -Formyl-isoglutaminy]-methioninesters **4c** zukommen konnte. Zur Konstitutionssicherung wurde mit Salzsäure hydrolysiert. Papierchromatographisch waren zwei Aminosäuren nachzuweisen, von denen die rascher wandernde den

⁴⁾ L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., S. 211, Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966.

⁵⁾ K. Lemle †, unveröffentlicht.

gleichen R_F -Wert wie authentisches Methionin zeigte. Demnach war in der isolierten Verbindung die Thioäther-Gruppierung des Methionins unter den Bedingungen der Entschwefelung intakt geblieben.

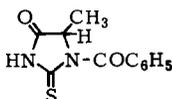
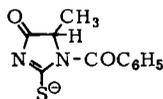
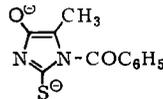
Als Beispiel für einen ungesättigten, methylverzweigten Thiohydantoin-peptidester wurde **8b** zum [N^α -Formyl- β -methyl-isoglutaminy]-glycin-äthylester entschweifelt.

Alle Verbindungen der Tab. 4 zeigen im IR-Spektrum die für primäre und sekundäre Amide zu erwartenden Banden. Im NH-Gebiet liegt die Bande für die primäre Amidgruppe bei 3350/cm, während die schwächere Begleitbande bei 3180/cm oft von der intensiveren Bande der beiden sekundären Amidgruppen bei 3270/cm überlagert wird.

III. Zur optischen Aktivität von 2-Thio-hydantoinen

Im Hinblick auf eine praktische Verwertbarkeit der neuen Peptidsynthese war es nötig, die Frage der konfigurativen Stabilität beim Einsatz optisch aktiver Aminosäuren zu prüfen.

Sjollema und *Seekles*⁶⁾ beschrieben bereits die Herstellung eines aktiven 2-Thio-hydantoin **13** aus *N*-Benzoyl-L-alanin unter schonenden Bedingungen. Nach den Angaben der Autoren bleibt die mit 1.2 Val KOH versetzte wäßr. Lösung der Verbindung optisch aktiv und racemisiert erst nach weiterem Zusatz von 0.9 Val K_2CO_3 . Das erste Mol Base soll unter Salzbildung (**13a**) verbraucht, die Racemisierung aber erst durch den Überschuß verursacht werden (**13b**).

**13****13a****13b**

Andererseits stellte *Edmann*⁷⁾ fest, daß bei der Darstellung von 3-Phenyl-2-thio-hydantoinen aus optisch aktiven Aminosäuren — allerdings in wäßrig-alkalischem Milieu bei erhöhter Temperatur — die optische Aktivität teilweise verloren geht.

Aus L-Asparagin konnten wir zwar immer nur ein inaktives Hydantoinderivat erhalten, doch entstand aus L-Pyroglutaminsäure ($[\alpha]_D^{25}$: -9.65° ; $c = 3.933$, Wasser) zu 61% ein optisch aktives Lactam **3** ($n = 2$). Durch zweimaliges Umkristallisieren ließ sich die spezif. Drehung des Rohprodukts bis auf $[\alpha]_D^{25}$: $-44 \pm 3^\circ$ ($c = 1.625$, Methanol) bringen. Die Umsetzung mit Glycin-äthylester-hydrochlorid und etwas weniger als der dafür berechneten Menge Triäthylamin lieferte den Peptidester **5b**, dessen spezif. Drehung nach der Reinigung noch $[\alpha]_D^{25}$: -1.7° ($c = 3.822$, Dimethylformamid) betrug.

Es zeigte sich dann, daß das optisch aktive Lactam **3** ($n = 2$) unter verschiedenen Bedingungen sehr leicht racemisiert. Der Drehwert nahm bei fortgesetztem Umkristallisieren wieder ab. Die Empfindlichkeit gegenüber Basen zeigte sich darin, daß die Rotation einer Lösung in Tetrahydrofuran nach Zugabe von 0.46 Val Triäthylamin bei Raumtemperatur innerhalb von 7 Stdn. von -1.85° auf 0° abfiel. Längere Behandlung mit $2n$ HCl bei 20° führte zu inaktiver Thiohydantoin-propionsäure. Selbst eine in einer Flasche aufbewahrte Probe der Festsubstanz racemisierte in wenigen Wochen vollständig.

⁶⁾ B. *Sjollema* und K. *Seekles*, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **45**, 233 (1926).

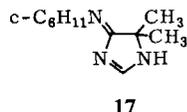
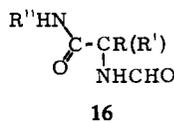
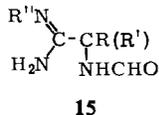
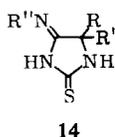
⁷⁾ P. *Edmann*, *Acta chem. scand.* **4**, 277 (1950).

Bei der Nacharbeitung der Versuche von *Sjollema* und *Seekles*⁶⁾ entstand aus optisch nicht ganz reinem *N*-Benzoyl-L-alanin das Thiohydantoin-Derivat **13** mit einer spezif. Drehung von $[\alpha]_D^{25}$: $+32.5 \pm 1^\circ$ ($c = 0.844$, Aceton), während die Autoren unter sonst gleichen Bedingungen $[\alpha]_D^{20}$: -8.7° erreichten. Die Alkalistabilität konnte nicht bestätigt werden: Eine nach Angabe mit 1.2 Val KOH versetzte wäßrige Lösung von **13** zeigte nach 21 Stdn. kein Drehvermögen mehr. Eine Probe in acetonischer Lösung racemisierte nach Zugabe von 0.39 Val Triäthylamin in knapp 2 Stdn.

Die Versuche zeigen, daß optisch aktive 2-Thio-hydantoinne aus aktiven Aminosäuren zwar erhalten werden können, aber sehr leicht racemisieren. Die beobachteten Drehwerte können daher nur Mindestwerte sein. Die Synthese optisch reiner Peptide ist somit auf diesem Wege kaum möglich.

Anhang

Würde die Raney-Nickel-Entschwefelung von 4-Imino-2-thio-hydantoinen **14** (aus 2,4-Dithio-hydantoinen und primären Aminen zugänglich⁸⁾) wie bei den 5-Alkyl-2-thio-hydantoinen **5** verlaufen und außerdem so, daß dabei die semicyclische C=N-Doppelbindung nicht berührt wird, so wären α -Formamino-amidine **15** zu erwarten. Aus den letzteren könnten mit salpetriger Säure entsprechende Peptide **16** erhalten werden.



Zur Orientierung haben wir deshalb das 4-Cyclohexylimino-5,5-dimethyl-2-thiohydantoin (**14**, $R = R' = \text{CH}_3$, $R'' = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$) entschwefelt, jedoch 4-Cyclohexylimino-5,5-dimethyl- Δ^2 -imidazolin (**17**) isoliert, das als Dihydrochlorid und Pikrat charakterisiert wurde. Struktur **17** wird durch das IR-Spektrum gestützt: Es finden sich im Doppelbindungsgebiet zwei Banden bei 1610 und 1590/cm, während die C=N-Bande im Ausgangsmaterial bei 1620/cm liegt. Somit bestätigt sich auch in diesem Fall die Erfahrung⁹⁾, daß 5,5-disubstituierte Thiohydantoinne bei der Entschwefelung unter Erhaltung des CN-Ringgerüsts Imidazolone-Derivate bilden. Offenbar bleibt dabei auch eine semicyclische C=N-Doppelbindung unangetastet, was kürzlich auch von *Ugi* und *Rosendahl*¹⁰⁾ bei einem 1.5.5-trisubstituierten 4-Imino-2-thio-hydantoin beobachtet wurde.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir Dank für finanzielle Unterstützung der Arbeit, R. Sch. erfreute sich einer Studienbeihilfe aus Mitteln des Fonds der Chemischen Industrie.

8) H. C. Carrington, J. chem. Soc. [London] 1947, 684.

9) W. B. Whalley, E. L. Anderson, F. DuGan, J. W. Wilson und G. E. Ulliot, J. Amer. chem. Soc. 77, 745 (1955); A. Vystreil, Chem. Listy 47, 1795 (1953), C. A. 49, 1021 (1955); H. Carrington, C. H. Vasey und W. S. Waring, J. chem. Soc. [London] 1953, 3105; J. Stanek, Chem. Listy 45, 459 (1951), C. A. 46, 7567g (1952); l. c.²⁾, Fußnote S. 2511.

10) I. Ugi und K. F. Rosendahl, Liebigs Ann. Chem. 666, 54 (1963).

Beschreibung der Versuche *)

I. Thiohydantoin-peptidester

A. 2-Thio-hydantoin-[ω -carbonsäuren]-(5) **2** und Lactame **3**

Lactam **3** ($n = 3$) der 2-Thio-hydantoin-[γ -buttersäure]-(5) (**2**, $n = 3$): 7.5 g (53 mMol) Piperidon-(6)-carbonsäure-(2) und 4.5 g (59 mMol) NH_4SCN , in 34.5 ccm Acetanhydrid aufgeschlämmt, dem 3.0 ccm Eisessig zugesetzt waren, wurden 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wurde abgetrennt und aus viel Isopropylalkohol umkristallisiert: 1.9 g mit Zers.-P. 259° (26%, bez. auf umgesetzte Piperidincarbonsäure). Aus dem eingedampften Filtrat wurden nach Verseifung mit konz. Salzsäure 2.0 g α -Amino-adipinsäure (entspr. 1.8 g Piperidincarbonsäure) zurückgewonnen.

$C_7H_8N_2O_2S$ (184.2) Ber. C 45.64 H 4.38 N 15.21 Gef. C 45.99 H 4.67 N 15.34

Hydrolyse zu **2** ($n = 3$): 65 mg rohes **3** ($n = 3$) wurden mit 3 ccm 2*n* HCl auf dem Dampfbad auf etwa die Hälfte eingedampft und die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle aus Wasser umgelöst; Schmp. 179–180°.

$C_7H_{10}N_2O_3S \cdot H_2O$ (220.3) Ber. C 38.18 H 5.50 N 12.71 Gef. C 38.45 H 5.41 N 12.40

Anilid: 184 mg (1 mMol) **3** ($n = 3$) wurden mit 0.3 ccm Anilin bis 160° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Äther verrieben und zur Abtrennung von nicht umgesetztem Material mit Essigester ausgekocht. Aus dem Filtrat fällte man mit Ligroin 95 mg (34%) vom Schmp. 183–184° (aus Essigester/Ligroin).

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$ (277.3) Ber. C 56.31 H 5.46 N 15.16 Gef. C 56.49 H 5.48 N 15.13

Auch aus dem Lactam **3** ($n = 2$) der 2-Thio-hydantoin-[β -propionsäure]-(5) (**2**, $n = 2$)¹¹⁾ wurde ein Anilid hergestellt: 2.0 g **3** ($n = 2$) wurden in 5.0 ccm Anilin erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war. Nach Abkühlen wurde mit 2*n* HCl digeriert, der Niederschlag abgesaugt und nach gründlichem Waschen mit Wasser aus Isopropylalkohol umkristallisiert; Zers.-P. 217° (Lit.¹²⁾; 216°).

B. Imidazolidinyliden-carbonsäuren **7** und Lactam **9**

2-[5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyliden-(4)]-propionsäure (**7a**): 15.0 g (0.129 Mol) 2-Thio-hydantoin und 14 g (12 ccm; 0.159 Mol) frisch dest. Brenztraubensäure, in 50 ccm Pyridin gelöst, wurden mit 30 ccm Piperidin (0.3 Mol) versetzt, wobei die Lösung unter Rotfärbung ins Sieden geriet. Nach 2 Tagen wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus NaOH/HCl umgefällt; aus Wasser 14.0 g (58%) rotstichige Kristalle, Zers.-P. 245°.

$C_6H_6N_2O_3S$ (186.2) Ber. C 38.70 H 3.25 N 15.04 Gef. C 38.78 H 3.33 N 14.79

3-[5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyliden-(4)]-buttersäure (**7b**): 10.0 g (0.086 Mol) 2-Thio-hydantoin, 15.0 g (0.115 Mol) Acetessigsäure-äthylester, 20.0 g Ammoniumacetat, 25 ccm (0.4 Mol) Eisessig und 130 ccm Benzol wurden am Wasserabscheider erhitzt, bis alles gelöst war (etwa 8 Stdn.). Nach dem Abkühlen wurde der Kristallbrei des Äthylesters abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wäßr. Äthanol umkristallisiert: 12.3 g (62%) farblose Nadeln vom Schmp. 192–194°.

$C_9H_{12}N_2O_3S$ (228.3) Ber. C 47.35 H 5.31 N 12.27 Gef. C 47.37 H 5.24 N 11.85

*) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

¹¹⁾ T. B. Johnson und H. Guest, Amer. chem. J. **47**, 242 (1912).

¹²⁾ B. H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. **52**, 1192 (1930).

10.0 g des vorstehenden *Esters* wurden in 100 ccm 5 *n* HCl unter Rückfluß gekocht. Die nach Abkühlen ausgefallenen Kristalle ergaben, aus kalter NaOH/HCl umgefällt, 7.0 g (80%) vom Zers.-P. 260°.

$C_7H_8N_2O_3S$ (200.2) Ber. C 42.00 H 4.03 N 14.00 Gef. C 41.74 H 4.12 N 13.90

4-[5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyliden-(4)]-valeriansäure (7c): 5.0 g (43 mMol) 2-Thiohy-dantoin, 6.0 g (52 mMol) Lävulinsäure, 9.5 g (123 mMol) Ammoniumacetat, 12 ccm (0.2 Mol) Eisessig und 50 ccm Benzol wurden 4 Stdn., wie bei 7b angegeben, am Wasserabscheider gekocht und aufgearbeitet. Ausb. 8.0–8.9 g (87–96%), Zers.-P. 237°.

$C_8H_{10}N_2O_3S$ (214.3) Ber. C 44.84 H 4.71 N 13.07 Gef. C 44.92 H 4.88 N 13.15

Lactam 9 aus 7c

a) 24.0 g 7c wurden in 90 ccm Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach 1–2 Min. trübte sich die klare Lösung und erstarrte beim Abkühlen zu einem dicken Kristallbrei, der abgesaugt und getrocknet 19.3 g (88%) 9 ergab. Nach dem IR-Spektrum identisch mit dem nachfolgend unter b) beschriebenen Produkt.

b) 17.7 g 7c wurden in 90 ccm Phosphoroxchlorid suspendiert und vorsichtig auf 80° (Innentemp.) erwärmt, bis die anfangs stürmische Gasentwicklung nachgelassen hatte. Die verdickte Suspension wurde nach Abkühlen über eine Glassinternutsche abgesaugt, der Rückstand mit viel Essigester gewaschen und im Exsikkator über Ätznatron getrocknet. Rohausb. 14.6 g (90%), Zers.-P. 248°, aus viel Äthanol Zers.-P. 273°.

$C_8H_8N_2O_2S$ (196.2) Ber. C 48.97 H 4.11 N 14.27 S 16.34
Gef. C 49.19 H 4.23 N 13.86 S 16.30

3-Mercapto-1,5-dioxo-7-methyl-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol (10): 10.0 g 7b wurden in 30 ccm Acetanhydrid erhitzt. Beim Siedepunkt trübte sich die klare Lösung und erstarrte nach etwa 2 Min. Nach Abkühlen wurde abgesaugt, mit Acetanhydrid und viel Essigester gewaschen und über Ätznatron getrocknet: 7.0 g (77%) hellgraues Pulver, Zers.-P. 250°.

IR (KBr): 3050, 2960, 2900, 2800 (alle schwach), 1725 (Schulter), 1705 (Schulter), 1690 (stark), 1660 (Schulter), 1630 (stark), 1565 (stark), 1510 (Schulter), 1490/cm (stark).

Eine Probe von 10 löste sich nach wenigen Min. in siedendem Äthanol und ergab den Äthylester von 7b, nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit obigem Präparat. Eine weitere Probe von 10 wurde mit einigen Tropfen Anilin 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, mit 2 *n* HCl digeriert und gründlich mit Wasser gewaschen: Zers.-P. 240°, nach Umlösen aus wäbr. Äthanol Zers.-P. 257°. Es handelt sich um das Anilid von 7b.

$C_{13}H_{13}N_3O_2S$ (275.3) Ber. C 56.71 H 4.77 N 15.27 Gef. C 56.83 H 4.90 N 15.42

Nach Umfällen aus NaOH/HCl ergab 10 wieder 7b (Zers.-P. 253°, IR).

5-Oxo-2-thioxo-7-methyl-1-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrano[2,3-d]imidazol (11): Bei 90 Min. Erwärmen von 10.0 g 7b in 70 ccm Acetanhydrid auf dem Dampfbad fielen nach kurzer Zeit dicke, gelbe Nadeln aus. Nach Waschen mit Äther 8.1 g (72%) vom Zers.-P. 190°, aus Acetanhydrid Zers.-P. 203°.

$C_9H_8N_2O_3S$ (224.2) Ber. C 48.21 H 3.60 N 12.50 Gef. C 48.59 H 3.48 N 12.58

IR (KBr): 1740, 1680 (stark, breit), 1660 (Schulter), 1640 (Schulter), 1615, 1570/cm (stark).

Umfällen einer Probe von 11 aus NaOH/HCl ergab wieder 7b (Zers.-P. 250°, übereinstimmende IR-Spektren).

Anilid von 7b: Eine kleine Menge **11** wurde mit einigen Tropfen *Anilin* auf dem Wasserbad erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Präparat mit Zers.-P. 256°, nach IR-Spektrum identisch mit dem aus **10** erhaltenen Anilid.

1.3.5-Trioxo-2.3.5.6-tetrahydro-1H-imidazo[4.3-c][1.4]thiazin (12) (Lactam des 5-Carboxymethylmercaptomethylen-hydantoin) (K. Lemle †)

a) *5-Äthoxycarbonylmethylmercaptomethylen-hydantoin*: Eine Lösung von 5.0 g (29 mMol) *5-Brommethylen-hydantoin* und 5.0 g (46 mMol) *Thioglykolsäure-äthylester* in 100 ccm Dioxan wurde mit 10.0 g (99 mMol) *Triäthylamin* versetzt und über Nacht stengelassen. Dann wurde das ausgefallene *Triäthylammoniumbromid* abgetrennt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der gelbliche Rückstand nach Digerieren mit wenig Äther aus Wasser umkristallisiert: 4.2 g (70%) feine, elfenbeinfarbene Nadeln vom Schmp. 155–160°. Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser umkrist., Schmp. 166–168°.

$C_8H_{10}N_2O_4S$ (230.2) Ber. C 41.73 H 4.38 N 12.17 S 13.93

Gef. C 41.83 H 4.40 N 12.70 S 13.80

b) *5-Carboxymethylmercaptomethylen-hydantoin*

α) Der nach a) erhaltene *Ester* wurde mit verd. *Salzsäure* mehrere Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Ein nach dem Abkühlen erhaltener Niederschlag ergab nach Umlösen aus Wasser elfenbeinfarbene Kristalle vom Schmp. 228–230°.

$C_6H_6N_2O_4S$ (202.2) Ber. C 35.64 H 2.99 O 31.65 Gef. C 35.82 H 3.12 O 33.25

β) Zu einer Suspension von 2.0 g (12 mMol) *5-Brommethylen-hydantoin* und 1 ccm ca. 80-proz. *Thioglykolsäure* in 20 ccm Tetrahydrofuran wurden 4.0 ccm *Triäthylamin* (3 mMol) unter Rühren getropft. Unter Erwärmung entstand eine rosafarbene Lösung, die sich bald durch ausfallendes *Triäthylammoniumbromid* trübte. Nach 20 Stdn. wurde dekantiert, der teigige Rückstand in heißem Wasser gelöst und mit konz. *Salzsäure* ausgefällt: 1.5 g (70%), Zers.-P. 224°.

c) *Imidazo-thiazin 12*

α) 1.2 g der nach b) dargestellten Säure wurden mit *Phosphoroxchlorid* 3 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und aus viel Aceton umgelöst: ockerfarbendes Pulver vom Zers.-P. 268°.

$C_6H_4N_2O_3S$ (184.2) Ber. O 26.06 Gef. O 26.00

β) 6.1 g des nach a) erhaltenen *Esters* wurden mit 30 ccm *Phosphoroxchlorid* auf 60–70° (Innentemperatur) erwärmt, bis keine Gasentwicklung mehr erfolgte (etwa 1 Stde.). Nach Stehenlassen über Nacht wurde über eine Glasfritte abgesaugt, mit Benzol gewaschen und über Ätznatron getrocknet: 4.8 g (98%), Zers.-P. 270°. Aus Äthanol gelbliche Blättchen, Zers.-P. 270°.

$C_6H_4N_2O_3S$ (184.2) Ber. C 39.12 H 2.19 N 15.21 Gef. C 39.34 H 2.33 N 15.16

C. *Peptidester 5*

N-[5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4)-acetyl]-glycin-äthylester (5a): Eine Suspension von 12.0 g (86 mMol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* und 5.8 g (57 mMol) *Triäthylamin* in 150 ccm Tetrahydrofuran wurde unter Rühren mit 10.0 g (57 mMol) **2** ($n = 1$)¹³⁾ und 13.0 g (63 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt und 2 Tage bei 0° gerührt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Wasser ausgekocht. Aus den vereinigten wäbr. Extrakten fiel der *Peptidester* in farblosen Nadeln aus. Ausb. 52–57%, Schmp. 189–190° (Äthanol).

$C_9H_{13}N_3O_4S$ (259.3) Ber. C 41.69 H 5.06 N 16.21 Gef. C 41.56 H 4.97 N 16.52

¹³⁾ T. B. Johnson und B. H. Nicolet, Amer. chem. J. 49, 197 (1913).

Aus dem in Wasser unlöslichen Rückstand ließen sich mit verd. Natronlauge und durch anschließendes Fälln mit verd. Salzsäure 1.5 g (20%) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[5-oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4)-acetyl]-harnstoff, Zers.-P. 232° (Äthanol) gewinnen.

$C_{18}H_{28}N_4O_3S$ (380.5) Ber. C 56.81 H 7.42 N 14.73 S 8.43
Gef. C 56.57 H 7.28 N 14.54 S 8.13

N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-propionyl]-glycin-äthylester (**5b**): Beim Versetzen einer Suspension von 5.0 g (30 mMol) 1-Lactam der 2-Thio-hydantoin- $[\beta$ -propionsäure]-*(5)* ($n = 2$) in 30 ccm Tetrahydrofuran mit 3.4 g (33 mMol) Glycin-äthylester unter Röhren entstand unter Erwärmung eine klare Lösung, aus der nach wenigen Min. lange, farblose Nadeln ausfielen: 6.2 g (77%), Schmp. 178–180°, zur Analyse aus Äthanol umkrist., Schmp. 183–184°.

$C_{10}H_{15}N_3O_4S$ (273.3) Ber. C 43.94 H 5.54 N 15.38 S 11.74
Gef. C 43.73 H 5.34 N 15.00 S 12.04

N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-propionyl]-glycin-benzylester (**5c**): Eine Suspension von 5.0 g (30 mMol) **3** ($n = 2$) in 25 ccm Tetrahydrofuran wurde unter Röhren mit 5.5 g (33 mMol) Glycin-benzylester versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch gelinde auf dem Wasserbad erwärmt. Die anderntags i. Vak. eingedampfte, klare Lösung hinterließ einen glasigen Rückstand, der durch vorsichtiges Umfälln aus Äthanol mit Ligroin 6.4 g (65%) Substanz vom Schmp. 130–139° ergab. Zur Analyse wurde mehrmals aus Äthanol oder Methyl-isopropyl-keton umkrist.: Schmp. 155–156°.

$C_{15}H_{17}N_3O_4S$ (335.4) Ber. C 53.72 H 5.12 N 12.52 S 9.56
Gef. C 54.11 H 5.18 N 12.38 S 9.50

N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-propionyl]-alanin-äthylester (**5d**): 5.0 g (30 mMol) **3** ($n = 2$) in 25 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 3.1 g (26 mMol) Alanin-äthylester, wie vorher beschrieben, umgesetzt. Ausb. 5.0 g (65%), Schmp. 149–150° (Methyl-isopropyl-keton).

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$ (287.4) Ber. C 45.98 H 5.97 N 14.63 Gef. C 46.35 H 5.97 N 14.24

N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-propionyl]-asparaginsäure-diäthylester (**5e**): 2.3 g (12 mMol) Asparaginsäure-diäthylester wurden mit 2.3 g (13 mMol) **3** ($n = 2$) in 15 ccm Tetrahydrofuran wie vorher umgesetzt. Nach Umfälln aus Essigester mit Ligroin und Animpfen wurden 3.9 g (88%) Substanz vom Schmp. 113–118° erhalten. Zur Analyse aus einem Essigester/Ligroin-Gemisch: Schmp. 122–123°.

$C_{14}H_{21}N_3O_6S$ (359.4) Ber. C 46.81 H 5.90 N 11.71 S 8.93
Gef. C 47.17 H 5.84 N 11.33 S 8.41

N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-propionyl]-methionin-äthylester (**5f**): 4.8 g (27 mMol) Methionin-äthylester wurden mit 5.0 g (30 mMol) **3** ($n = 2$) in 25 ccm Tetrahydrofuran wie oben umgesetzt. Nach zweimaligem Umfälln aus Essigester mit Ligroin resultierten 4.0 g (41%) vom Schmp. 107–111°. Noch mehrmals aus Essigester/Ligroin umgefällt: Schmp. 114–115°.

$C_{13}H_{21}N_3O_4S_2$ (347.5) Ber. C 44.93 H 6.10 N 12.10 S 18.46
Gef. C 45.26 H 6.23 N 11.79 S 17.89

N-[4-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-butyryl]-glycin-äthylester (**5g**): Eine aus 1.0 g (7.2 mMol) Glycin-äthylester-hydrochlorid und 1.05 ccm (0.77 g, 7.6 mMol) Triäthylamin in 20 ccm Tetrahydrofuran durch Abfiltrieren des Triäthylammoniumchlorids gewonnene Lösung des freien Glycinesters wurde mit 1.0 g (5.5 mMol) des Lactams **3** ($n = 3$) versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eindampfen der klaren Lösung i. Vak. erhaltene Rückstand wurde mit Wasser angerieben: 1.0 g (64%), Schmp. 135–136° (Essigester).

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$ (287.3) Ber. C 45.95 H 5.97 N 14.63 Gef. C 46.09 H 6.21 N 14.93

Salze 6a und 6b des N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-propionyl]-glycins

6a: Eine Lösung von 10.0 g (59 mMol) **3** ($n = 2$) und 5.0 g (67 mMol) *Glycin* in 40 ccm *Pyridin*/Wasser (1:1) wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde mit 60 ccm Isopropylalkohol versetzt und eine geringe Menge nicht umgesetzten Glycins abfiltriert. Nach Abkühlen fielen 11.0 g (56%) *Pyridiniumsalz* aus, Schmp. 166–167° (Isopropylalkohol/wenig Wasser).

$C_{13}H_{16}N_4O_4S \cdot 1/2 H_2O$ (333.4) Ber. C 46.83 H 5.15 N 16.81 Gef. C 46.96 H 5.23 N 16.44

6b: Eine Lösung von 5.0 g (30 mMol) **3** ($n = 2$) und 2.5 g (33 mMol) *Glycin* in 30 ccm Isopropylalkohol, 5 ccm Wasser und 10 ccm *Triäthylamin* wurden 1 Stde. erhitzt, das nach dem Abkühlen auskristallisierte *Glycin* abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne verdampft, wobei eine glasige, stark hygroskopische Masse, die in organischen Lösungsmitteln unlöslich war, zurückblieb. Ein Teil der über Diphosphorpentoxid sorgfältig getrockneten Substanz wurde in *Äthanol* gelöst und unter Kühlung mit trockenem *Chlorwasserstoff* gesättigt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch Verreiben mit etwas Wasser zur Kristallisation gebracht. Der Schmp. (182–183°), Misch-Schmp. und das IR-Spektrum (KBr) bewiesen die Identität mit **5b**.

Natriumsalz 6c des N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyl-(4))-propionyl]-alanins (6c): 3.4 g (20 mMol) **3** ($n = 2$) und 1.8 g (20 mMol) *Alanin* wurden in einer Lösung von 0.8 g (20 mMol) *NaOH* in 20 ccm Wasser über Nacht stengelassen. Nachdem auf Zusatz von 50 ccm Isopropylalkohol kein *Alanin* ausfiel, wurde die Lösung i. Vak. eingedampft und der farblose stark hygroskopische Rückstand über P_2O_5 getrocknet. Da eine Reinigung der nur in Wasser löslichen Substanz nicht möglich war, wurde der trockne Rückstand wie vorstehend verestert und die Identität des Veresterungsprodukts mit **5d** durch Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum sichergestellt.

N-[2-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyliden-(4))-propionyl]-glycin-äthylester (8a)

a) 2.0 g (10.4 mMol) **7a** in 50 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 1.0 ccm (10.4 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* bei -10° unter Rühren versetzt. Nach 1 Stde. wurden 1.5 ccm (10.4 mMol) *Triäthylamin* hinzugefügt, die Kühlung entfernt und nach 2 Stdn. eine Suspension von 2.0 g (14.4 mMol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* und 1.5 ccm (10.4 mMol) *Triäthylamin* in 40 ccm Tetrahydrofuran auf einmal zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit viel Wasser verrieben: 1.3 g (42%), Schmp. 144–150°; nach mehrfachem Umlösen aus wäbr. *Äthanol* gelbliche Nadeln vom Schmp. 164–167° (bei langsamem Erhitzen), die sich am Licht nach einigen Tagen rotbraun färbten.

$C_{10}H_{13}N_3O_4S$ (271.3) Ber. C 44.27 H 4.84 N 15.49 Gef. C 43.93 H 5.34 N 15.11

Die i. Hochvak. getrocknete Substanz war äußerst hygroskopisch, so daß für die wasserfreie Verbindung keine guten Analysenwerte erhalten werden konnten. Die reine Substanz wurde daher 2 Tage an der Luft aufbewahrt und erneut analysiert:

$C_{10}H_{13}N_3O_4S \cdot 3/4 H_2O$ (284.8) Ber. C 42.17 H 5.17 N 14.76 Gef. C 42.21 H 5.31 N 14.66

b) Eine Suspension von 1.0 g (5.2 mMol) **7a**, 1.2 g (5.8 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid*, 0.8 g (5.7 mMol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* und 0.74 ccm (5.2 mMol) *Triäthylamin* in 40 ccm Tetrahydrofuran wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb ein schleimiger Rückstand, der nach Zugabe von viel kaltem Wasser kristallin wurde. Zur Abtrennung von entstandenem Harnstoff wurde dreimal mit je 30 ccm Wasser ausgekocht. Beim Abkühlen der wäbr. Extrakte fiel die Substanz in recht reiner Form aus: 0.5 g (33%) vom Schmp. 162–165° (bei langsamem Erhitzen).

N-[3-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyliden-(4))-butyryl]-glycin-äthylester (**8b**): Eine Suspension von 1.0 g (5.5 mMol) des *Lactams 10*, 1.0 g (7.1 mMol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* und 0.9 ccm (6.5 mMol) *Triäthylamin* wurde 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit viel Wasser angerieben, abgesaugt und aus wäbr. Äthanol umkristallisiert: 1.2 g (81%), Zers.-P. 217°.

$C_{11}H_{13}N_3O_4S$ (285.3) Ber. C 46.30 H 5.31 N 14.73 S 11.24

Gef. C 46.45 H 5.35 N 14.87 S 11.17

N-[4-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidinyliden-(4))-valeryl]-glycin-äthylester (**8c**): Aus 10.0 g (51 mMol) **9**, 9.0 g (64 mMol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* und 8.0 ccm (58 mMol) *Triäthylamin* in 100 ccm Tetrahydrofuran wurden, wie für **8b** beschrieben, 12.0 g (78%) Substanz vom Zers.-P. 229–230° erhalten. Nach nochmaligem Umlösen aus viel Äthanol Zers.-P. 245° (bei raschem Erhitzen).

$C_{12}H_{17}N_3O_4S$ (299.4) Ber. C 48.15 H 5.73 N 14.04 Gef. C 48.23 H 5.81 N 14.03

N-[2,5-Dioxo-imidazolidinylidenmethylmercaptoacetyl]-glycin-äthylester: 0.60 g (0.32 mMol) **12** wurden mit 0.5 ccm (0.36 mMol) *Triäthylamin* und 0.50 g (0.36 mMol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* in 20 ccm Tetrahydrofuran 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom *Triäthylammoniumchlorid* abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Beim Anreiben des Rückstandes mit Wasser: 0.68 g (73%) vom Zers.-P. 215° (Äthanol).

$C_{10}H_{13}N_3O_5S$ (287.3) Ber. C 41.83 H 4.57 N 14.62 Gef. C 41.91 H 4.84 N 14.72

II. *N*²-Formyl- ω -peptidester-amide 4

[*N*²-Formyl-isoasparaginy]-glycin-äthylester (**4a**): 1.0 g **5a** wurde mit 10.0 g frisch aus der Legierung dargestelltem *Raney-Nickel* in 100 ccm Essigester 1 Stde. gekocht. Das Nickel wurde abfiltriert, noch dreimal mit je etwa 100 ccm Essigester ausgekocht und die vereinigten Filtrate i. Vak. eingedampft. Der Rückstand ergab nach Umfällen aus Essigester/Ligroin 0.19 g (20%) eines kristallisierten, S-freien Pulvers vom Zers.-P. 184°. Aus Methylisopropyl-eton Zers.-P. 186°.

$C_9H_{15}N_3O_5$ (245.2) Ber. C 44.08 H 6.17 N 17.14 Gef. C 44.21 H 6.31 N 17.17

[*N*²-Formyl-isoglutaminy]-glycin-äthylester (**4b**): 5.0 g **5b**, in 100 ccm feuchtem Tetrahydrofuran gelöst, wurden mit 50 g frischem *Raney-Nickel* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Nickel wurde abfiltriert und noch viermal mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Der Rückstand der vereinigten Filtrate gab aus Äthanol 1.95 g (41%) farblose Nadeln vom Zers.-P. 164°.

$C_{10}H_{17}N_3O_5$ (259.3) Ber. C 46.32 H 6.62 N 16.21 Gef. C 46.43 H 6.99 N 16.07

[*N*²-Formyl-isoglutaminy]-methionin-äthylester (**4c**): 5.0 g **5f** wurden mit 50 g frischem *Raney-Nickel* in 100 ccm feuchtem Tetrahydrofuran 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Nickel wurde abfiltriert und noch dreimal mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Nach Eindampfen der vereinigten Filtrate resultierte eine braunrote, ölige Masse, die im Exsikkator nach einigen Tagen durchkristallisierte. Aus Methylisopropyl-eton 2.6 g (51%). Zur Analyse wurde noch mehrmals aus Aceton umkrist., Schmp. 138–139°.

$C_{13}H_{23}N_3O_5 \cdot H_2O$ (351.4) Ber. C 44.43 H 7.18 N 11.96 Gef. C 44.59 H 6.93 N 11.45

Einige mg Substanz wurden mit 2*n* *HCl* im zugeschmolzenen Röhrchen 2 Stdn. auf 110° erwärmt und im System Phenol/Wasser aufsteigend papierchromatographisch mit authent. *Methionin* in salzsaurer Lösung verglichen.

[δ -Formamino- δ -carbamoyl-valeryl]-glycin-äthylester (**4d**): 1.0 g **5g** wurde mit 10 g frischem *Raney-Nickel* in 25 ccm Aceton und 50 ccm Essigester 2 Stdn. unter kräftigem Rühren

gekocht. Aufarbeitung wie oben. Aus wenig Äthanol 0.19 g (22%) Substanz vom Zers.-P. 149–150°. Zur Analyse nochmals aus sehr wenig Äthanol: verfilzte Nadelchen vom Zers.-P. 152°.

$C_{11}H_{19}N_3O_5$ (273.3) Ber. C 48.34 H 7.02 N 15.37 Gef. C 48.47 H 6.82 N 15.28

[*N*^α-Formyl-β-methyl-isoglutaminyl]-glycin-äthylester: 5.0 g **8b** wurden mit 50 g frischem Raney-Nickel in 200 ccm feuchtem Tetrahydrofuran 1½ Stdn. gekocht und dann abfiltriert. Der Nickel-Rückstand wurde wie üblich extrahiert, der braunschwarze Extrakt-Rückstand in Äthanol/Chloroform (2:3) über eine Säule mit Aluminiumoxid nach Brockmann filtriert. Aus dem fast farblosen Eindampfrückstand erhielt man nach Anreiben mit Essigester 1.0 g (21%) kristallines Pulver. Aus wenig Äthanol Nadelchen vom Zers.-P. 207°.

$C_{11}H_{19}N_3O_5$ (273.3) Ber. C 48.34 H 7.02 N 15.37 Gef. C 48.74 H 7.24 N 15.14

III. Zur optischen Aktivität von Thiohydantoinderivaten der Aminosäuren

Vergebliche Versuche zur Darstellung optisch aktiven 1-Acetyl-2-thio-hydantoin-essigsäure-(5)-amids: 3.4 g (26 mMol) *L-Asparagin* und 2.0 g (27 mMol) getrocknetes *Ammoniumrhodanid* wurden unter Rühren und Kühlen in 15.5 ccm *Acetanhydrid* und 1.5 ccm *Eisessig* suspendiert. Nach kurzer Zeit färbte sich das Gemisch gelb. Es blieb 5 Tage im Eisschrank und dann noch 2 Tage bei Raumtemperatur stehen, ohne daß eine klare Lösung entstand. Daher wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Essigester gewaschen, bis der Acetanhydridgeruch verschwunden war. Nach Trocknen 2.1 g (38%). Zers.-P. 205° und IR-Spektrum (KBr) sowie die Hydrolyse zu **2** ($n = 1$) bewiesen die Identität mit authent. inaktivem *1-Acetyl-2-thio-hydantoin-essigsäure-(5)-amid*. Eine Lösung des rohen Produkts in Dimethylformamid ($c = 1.23$) zeigte kein Drehvermögen.

Darstellung des optisch aktiven 1-Lactams 3 ($n = 2$) *der 2-Thio-hydantoin-[\beta-propionsäure]-(5)* (**2**, $n = 2$): Eine Suspension von 30 g (0.235 Mol) *Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)* (Pyroglutaminsäure) ($[\alpha]_D^{25}$: -9.65° ; $c = 3.933$, Wasser) und 18.0 g (0.235 Mol) trockenem *Ammoniumrhodanid* (beide Komponenten feinst gepulvert) in 138 ccm *Acetanhydrid* und 12 ccm *Eisessig* wurde 4 Tage bei Raumtemp. gerührt. Schon nach 1 Stde. war die Umwandlung in das *Thiohydantoin* zu beobachten, ohne daß vorher klare Lösung eingetreten war. Der relativ grobkörnige Rückstand wurde mit Essigester und Äther gewaschen und getrocknet: 24.5 g (61%), Zers.-P. 210° (racem. Material Zers.-P. 206°). Der Drehwert stieg nach zweimaligem Umkristallisieren von $[\alpha]_D^{26}$: -36° ($c = 1.985$, Methanol) auf $[\alpha]_D^{26}$: $-44 \pm 3^\circ$ ($c = 1.625$, Methanol) an. Die in langen, feinen Nadeln kristallisierende, watteähnliche Substanz löst sich im Unterschied zum racem. Produkt gut in Methanol.

Verseifung zu 2 ($n = 2$): 2.0 g des aktiven Lactams **3** ($n = 2$) wurden in 20 ccm 2 *n HCl* bei Raumtemp. 5 Tage gerührt, bis eine klare Lösung entstanden war. Dann wurde i. Vak. bei Raumtemp. auf die Hälfte eingedampft, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Schmp. (112–114°) und Misch-Schmp. bewiesen die Identität mit authent. Material. 311.6 mg in 10.00 ccm Methanol (24°) zeigten keine Drehung.

Umsetzung mit Glycin-äthylester: 0.50 g (2.95 mMol) aktives **3** ($n = 2$), in 10 ccm Tetrahydrofuran gelöst, wurden mit 0.45 g (3.2 mMol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* und 0.3 g (3.0 mMol) *Triäthylamin* 4 Stdn. bei 0° gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. bei Raumtemp. wurde der Rückstand mit Wasser angerieben: aus Äthanol 0.35 g (42%) **5b** vom Schmp. 184–185°, $[\alpha]_D^{24}$: -4.6° ($c = 1.088$; Dimethylformamid). Nochmals aus wäbr. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 185–186°, $[\alpha]_D^{26}$: -1.7° ($c = 3.822$, Dimethylformamid).

*Nacharbeitung der Versuche von Sjollemo und Seekles*⁶⁾ (unter Mithilfe von Herrn cand. chem. W. Buckl): 5.0 g (26 mMol) *N-Benzoyl-L-alanin* wurden mit 2.4 g (32 mMol) trockenem

Ammoniumrhodanid innig verrieben und mit 30 ccm *Acetanhydrid* und 1,5 ccm *Eisessig* 50 Stdn. bei 0° gerührt. Die entstandene gelbe Lösung lieferte nach Zersetzen mit 125 g Eis 3,0 g (50%) eines schwach gelben, kristallinen Pulvers vom Schmp. 157–160° (13). Aus Isopropylalkohol und Benzol Schmp. 164–165°.

$C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (234.3) Ber. N 11.95 S 13.69 Gef. N 11.71 S 13.81

Die Bestimmung des Drehvermögens in Aceton und verd. Kalilauge erfolgte, wie in l. c.⁶⁾ angegeben.

Anhang

4-Cyclohexylimino-5,5-dimethyl-2-thio-hydantoin (14, $R=R'=CH_3$, $R''=c-C_6H_{11}$): 10,0 g (71 mMol) *5,5-Dimethyl-2,4-dithio-hydantoin* wurden mit 8,0 ccm (6,9 g, 70 mMol) *Cyclohexylamin* in 25 ccm Wasser etwa 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Bei kräftiger H_2S -Entwicklung fielen bald graue Kristalle aus, die nach Umlösen aus Äthanol 10,8 g (61%) farblose, grob-kristalline Substanz vom Zers.-P. 277° lieferten.

$C_{11}H_{19}N_3S$ (225.4) Ber. C 58.62 H 8.51 N 18.64 Gef. C 58.69 H 9.20 N 18.54

4-Cyclohexylimino-5,5-dimethyl- Δ^2 -imidazolin (17): 5,0 g 14 ($R=R'=CH_3$, $R''=c-C_6H_{11}$) wurden mit 50 g frischem *Raney-Nickel* in 150 ccm feuchtem Tetrahydrofuran 2 Stdn. gekocht. Aufarbeitung wie üblich. Der Rückstand ergab nach Lösen in 2*n* HCl und Ausfällen mit 2*n* NaOH 2,2 g (51%) eines kristallinen Pulvers vom Schmp. 115–117°. Wegen des stark basischen Charakters der Substanz konnten keine genauen Analysenwerte erzielt werden.

Das *Dihydrochlorid* wurde aus einer Äther/Methanol-Lösung durch Einleiten von trockenem HCl-Gas erhalten. Farblose Nadeln vom Schmp. 162–163°.

$C_{11}H_{21}N_3Cl_2$ (266.2) Ber. N 15.79 O 0.00 Gef. N 15.61 O 1.10

Pikrat: Aus Äthanol Schmp. 201–203°.

$C_{11}H_{20}N_3C_6H_2N_3O_7$ (422.4) Ber. C 48.34 H 5.25 N 19.90 Gef. C 48.93 H 5.34 N 19.95

IR (KBr): 3200, 3000, 2950, 2900, 2850, 1610, 1590, 1510, 1450/cm.

[368/66]