

Hans R. Kricheldorf

Über Herstellung und Eigenschaften von 2-Thiooxazolidonen-(5)

Aus dem Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg/Br.

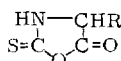
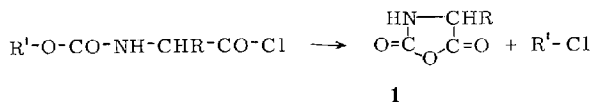
(Eingegangen am 8. April 1971)

Verschiedene Methoden zur Synthese von 2-Thiooxazolidonen-(5) (**2**) wurden untersucht; dabei erwies sich nur die Alkoholyse von α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern (**20**) als erfolgreich. Die Titelverbindungen **2** sind thermolabil und polymerisieren bei Raumtemperatur unter Abspaltung von COS zu Polypeptiden. Parallel dazu verläuft eine Isomerisierung zu den stabileren Thiazolidindion-(2.5) (**3**). In Lösung befinden sich die 2-Thiooxazolidone-(5) (**2**) mit geringen Mengen der isomeren α -Isothiocyanato-carbonsäuren (**21**) im Gleichgewicht. Silylierung von **2** führt schon bei 0° schnell zu einer vollständigen Umlagerung in die α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester (**20**).

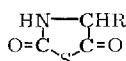
Synthesis and Properties of 2-Thio-5-oxazolidones

For the synthesis of 2-thio-5-oxazolidones (**2**) only the alcoholysis of α -isothiocyanato-carboxylic acid trimethylsilyl esters (**20**) was found to be suitable. The title compounds **2** are not stable and polymerize even at room temperature with loss of COS, forming polypeptides. In a sidereaction the isomeric and more stable thiazolidine-2,5-diones (**3**) are formed. In solution, 2-thio-5-oxazolidones are in equilibrium with the α -isothiocyanatocarboxylic acids (**21**). Silylation of **2** leads to immediate formation of α -isothiocyanatocarboxylic acid trimethyl silyl esters (**20**) even at 0°.

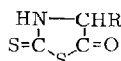
Mit der Herstellung der Oxazolidindione-(2.5) (**1**) (Leuchssche Anhydride), die Leuchs 1906¹⁾ beim Erhitzen von *N*-Alkoxycarbonyl-aminosäurechloriden erhielt, waren die ersten polymerisierbaren Aminosäurederivate gefunden:



2



3



4

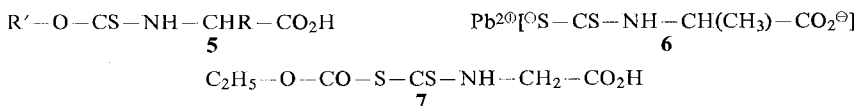
Während die Oxazolidindione-(2.5) und ihre Verwendung zur Polypeptidsynthese in der Folgezeit eine intensive Bearbeitung erfuhren²⁾, folgten erste Untersuchungen

¹⁾ H. Leuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 857 (1906).

²⁾ E. Katchalski und M. Sela, Advances in Protein Chemistry, Vol. XIII, S. 249, Academic Press, New York 1958.

über die strukturanalogen Schwefelderivate, die 2-Thioxo-oxazolidone-(5) (**2**), die Thiazolidindione-(2.5) (**3**) und die 2-Thioxo-thiazolidone-(5) (**4**), die ebenfalls zur Peptidsynthese brauchbar sind, erst in der Zeit um 1950.

Über die Synthese eines 2-Thioxo-oxazolidons-(5) (**2**, R = H) berichtete erstmals *Bailey*³⁾, der durch Umsetzung von *N*-Methoxythiocarbonyl-glycin (**5**, R' = CH₃, R = H) mit Thionylchlorid den Grundkörper dieser Verbindungsklasse isoliert zu haben glaubte. *Aubert et al.*⁴⁾ sowie andere Arbeitsgruppen^{5,6)} konnten aber beweisen, daß bei Umsetzungen der *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäuren **5** stets die isomeren Thiazolidindione-(2.5) (**3**) entstehen. *Losse* und *Weddige*⁷⁾ polymerisierten das Bleidithiocarbamat **6** des DL-Alanins zu Poly-DL-alanin und postulierten als Zwischenstufe ein 2-Thioxo-4-methyl-oxazolidon-(5), konnten aber keinen Beweis für dessen Existenz erbringen.



Erstmals gelang die Isolierung eines solchen Ringes (**2**, R = H) vor wenigen Jahren einer japanischen Arbeitsgruppe⁸⁾, welche den Grundkörper (**2**, R = H) als Nebenprodukt der Polymerisation von *N*-[Äthoxycarbonylmercaptocarbonyl]-glycin (**7**) erhielt. Nach den japanischen Autoren sollen die 2-Thioxo-oxazolidone-(5) allerdings schon bei Raumtemperatur unter COS-Abspaltung in Polypeptide übergehen und sich in einer Nebenreaktion in die stabileren, isomeren Thiazolidindione-(2.5) (**3**) umlagern. Es gelang der genannten Arbeitsgruppe auch nicht, weitere Vertreter dieser Verbindungsklasse zu isolieren. Daher fehlen bislang allgemein brauchbare Synthesewege sowie genauere Kenntnisse dieser Heterocyklen.

Synthese von 2-Thioxo-oxazolidonen-(5)

Da sich die Oxazolidindione-(2.5) (**1**) und die Thiazolidindione-(2.5) (**3**) in guten Ausbeuten durch Cyclisierung der *N*-Alkoxy-carbonyl- und *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäurehalogenide herstellen lassen^{2,5,6)}, lag es nahe, für die Synthese der 2-Thioxo-oxazolidone-(5) von den *N*-Alkylmercaptocarbonyl-aminosäuren (**8**) auszugehen.

So wurden die *N*-Äthylmercaptocarbonyl-Derivate **8a–d** (R' = C₂H₅) des Sarkosins, DL-Alanins, DL-Valins und der Anthranilsäure nach einer kürzlich veröffentlichten Methode⁹⁾ aus den Aminosäure-trimethylsilylestern in Ausbeuten von 80 bis 90% hergestellt¹⁰⁾. Zur Überführung in die Säurehalogenide **10** (X = Hal) wurden

³⁾ *J. Bailey*, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 3461.

⁴⁾ *P. Aubert, R. A. Jeffreys* und *E. B. Knott*, *J. chem. Soc. [London]* **1951**, 2195.

⁵⁾ *G. W. Kenner* und *H. G. Khorana*, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 2076.

⁶⁾ *H. R. Kricheldorf*, *Chem. Ber.* **104**, 3146 (1971), vorstehend.

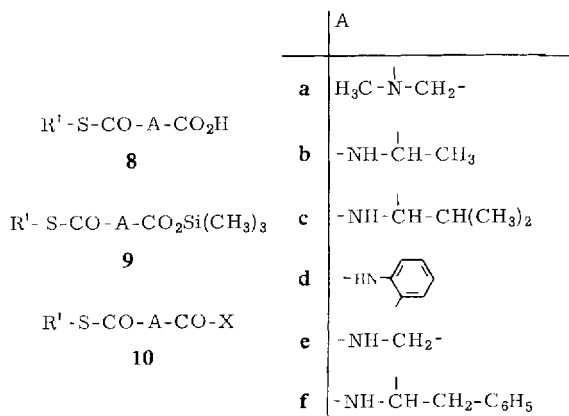
⁷⁾ *G. Losse* und *H. Weddige*, *Liebigs Ann. Chem.* **636**, 144 (1960).

⁸⁾ *H. Kato, T. Higashimura* und *S. Okamura*, *Makromolekulare Chem.* **109**, 9 (1967).

⁹⁾ *H. R. Kricheldorf*, *Synthesis* **1970**, 592.

¹⁰⁾ Die Schotten-Baumann-Methode ist auf Grund der Hydrolyseempfindlichkeit von Chlorthioameisensäure-*S*-alkylestern ungeeignet.

jedoch nicht die Säuren **8**, sondern die Trimethylsilylester **9** eingesetzt, die, wie Untersuchungen an den *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäure-silylestern zeigten, reinere Reaktionsprodukte erwarten lassen⁶⁾.



Da *Kollonitsch* et al.¹¹⁾ sowie *Siemion* und *Konopińska*¹²⁾ bei der Herstellung von *N*-Benzylmercaptocarbonyl-glycylchlorid (**10e**, R' = CH₂C₆H₅, X = Cl) und *N*-Benzylmercaptocarbonyl-phenylalanylchlorid (**10f**, R' = CH₂C₆H₅, X = Cl) keine Cyclisierung beobachtet hatten, und da bekannt ist, daß die *N*-Alkoxy-carbonyl-aminosäurebromide leichter cyclisieren als die entsprechenden Säurechloride, überführten wir die Silylester **9a-d** mittels PBr₃ in die Säurebromide **10**, X = Br.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der genannten Autoren^{11,12)} konnten bei den Säurebromiden des *N*-Äthylmercaptocarbonyl-sarkosins und -DL-alanins keine Cyclisierungsprodukte isoliert werden. Die flüssigen, in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und selbst in Petroläther löslichen Reaktionsprodukte kristallisierten nicht und zersetzten sich bei der Destillation, so daß auch eine Reindarstellung dieser Säurebromide nicht möglich war. Im Gegensatz hierzu lieferte die Umsetzung der Silylester des Valins und der Anthranilsäure (**9c, d**), deren Substituenten eine Cyclisierung begünstigen, kristalline Hydrobromide der Struktur **11** bzw. **12** (R' = C₂H₅, Y = O, Z = S, X = Br), die nur in sehr polaren, organischen Lösungsmitteln (DMF, Äthanol) löslich sind und sich beim Erhitzen undefiniert zersetzen.

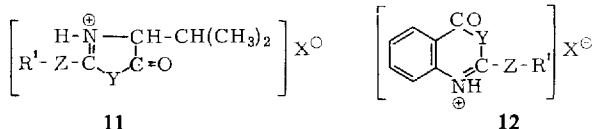
Beweisend für die Struktur dieser Salze ist die HBr-Eliminierung mittels Basen zu den Heterocyclen **13** und **14**. Die isomeren Strukturen **15** und **16** (R' = C₂H₅, Y = O, Z = S), von *Katchalski* et al.^{13,14)} als Zwischenstufe bei der Cyclisierung von *N*-Alkoxy-carbonyl-aminosäurechloriden (**17**, X = Cl, Y = Z = O) postuliert, werden also auch hier nicht gebildet, obwohl die nucleophilere Alkylmercaptogruppe die Cyclisierung zu **15** und **16** eher begünstigen sollte.

¹¹⁾ *J. Kollonitsch, V. Gabor und A. Hajos*, Chem. Ber. **89**, 2293 (1956).

¹²⁾ *I. Z. Siemion und D. Konopińska*, Roczniki Chem. [Ann. Soc. Chim. Polonorum] **44**, 785 (1970), C. A. **74**, 23116j (1971).

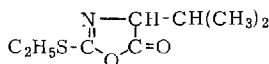
¹³⁾ *Ben-Ishai und E. Katchalski*, J. org. Chemistry **16**, 1025 (1951).

¹⁴⁾ Lit. 2), S. 266.

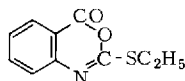


11

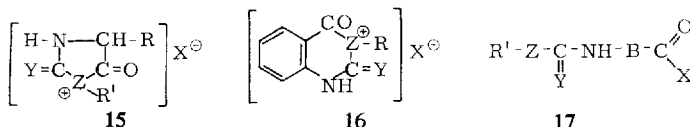
12



13



14



15

16

17

R' = Alkyl; X = Br, Cl; Z, Y = O, S; B = CHR, *o*-C₆H₄

Im Einklang mit unseren Ergebnissen erhielten *Cook et al.*¹⁵⁾ bei der Umsetzung von *N*-Alkylmercaptothiocarbonyl-aminosäuren mit PBr₃ ebenfalls Hydrobromide der Struktur **11** (Y, Z = S) und nicht die isomeren **15** (Y, Z = S), doch erfolgte der Ringschluß bei den *N*-Alkylmercaptothiocarbonyl-Derivaten **17** (Y, Z = S) auf Grund der nucleophileren Thiocarbonylgruppe wesentlich leichter als bei den entsprechenden *N*-Alkylmercaptocarbonyl-aminosäurehalogeniden **17** (Y = O, Z = S). Berücksichtigt man ferner die Tatsache, daß der Ringschluß bei *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäurehalogeniden (**17**, Y = S, Z = O) ebenfalls schneller erfolgt als bei den *N*-Alkoxy-carbonyl-Derivaten **17** (Y, Z = O) und daß ausschließlich Thiazolidindione-(2.5) (**3**) resultieren, deren Entstehung eine Zwischenstufe der Struktur **11** (Y = S, Z = O) erfordern⁶⁾, so ergibt sich für das Verhalten der Aminosäurederivate **17** ein einheitliches Bild.

Als erste Reaktion erfolgt Cyclisierung (unter Acylierung des Carbonyl-Heteroatoms Y) zu den Hydrohalogeniden **11** bzw. **12**. Begünstigend wirken hierbei:

- 1) Hohe Nucleophilie des Carbonyl-Heteroatoms Y (S anstatt O).
- 2) Hohe Elektrophilie der Acylgruppe (X = Br > Cl)
- 3) Voluminöse Seitengruppen der Aminosäuren oder ankondensierte aromatische Ring-systeme, d. h. sterische Bedingungen, die allgemein die Bildung kleinerer Ringe begünstigen.

Als zweite Reaktion kann die Eliminierung von Alkylhalogeniden R'-X folgen, so daß im Falle Z = O die Heterocyclen **1** und **3** gebildet werden. Da die Aktivierungsenergie der Eliminierungsreaktion hier offensichtlich niedriger liegt als die der Cyclisierungsreaktion, lassen sich die Salze **11** und **12** nicht fassen, und der Ablauf der Gesamtreaktion wird vor allem durch die den Ringschluß begünstigenden Faktoren beeinflusst.

Im Falle von Z = S resultieren dagegen stabile Hydrohalogenide **11** oder **12**, bei deren Erhitzen keine glatte Eliminierung von Alkylhalogeniden, sondern allgemeine Zersetzung eintritt. Die Ursache dieses Verhaltens ist in der Energiebilanz der Eliminierungsreaktion

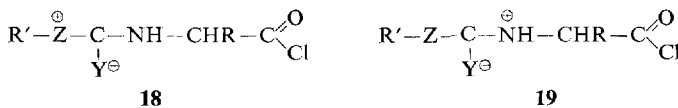
¹⁵⁾ A. H. Cook, G. Harris, I. Heilbronn und G. Shaw, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1056.

zu suchen, die bei der Lösung einer C—S- σ -Bindung zu Gunsten einer C—S- π -Bindung wesentlich ungünstiger ausfällt als beim Sauerstoff. Daher ist der Übergang einer C—S- π - in eine C—S- σ -Bindung Motor zahlreicher Reaktionen (vgl. Lit.⁶⁾), z. B.:

- 1) Alkylierung von Thioharnstoffen zu Isothiuroniumsalzen¹⁶⁾ (Bei Harnstoffen verlaufen entsprechende Reaktionen wesentlich schwieriger und sind reversibel!).
- 2) Überführung von Thiocarbamidsäure-*O*-alkylestern in -*S*-alkylester¹⁷⁾.
- 3) Umlagerung von Thiokohlensäure-*O*.*O'*-diarylestern in -*O*.*S*-diarylester¹⁸⁾.
- 4) Polymerisation aliphatischer Thioaldehyde und Thioketone¹⁹⁾.
- 5) Umlagerung von 2-Thioxo-oxazolidonen-(5) (**2**) in Thiazolidindione-(2.5) (**3**) (s. u.).

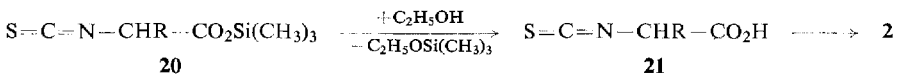
Bei keiner dieser Umsetzungen wurde ein glatter Verlauf der Rückreaktion beobachtet (C—S- σ → C—S- π -Bindung), vielmehr erfolgen beim Erhitzen der jeweiligen Reaktionsprodukte vorwiegend andere Zersetzungsreaktionen.

Einen anderen Ansatz, das Verhalten der Aminosäurederivate **17** zu erklären, machen *Siemion* und *Konopińska*, indem sie die Ladungsverteilung in der Urethangruppe (**18**, **19**) ihren Betrachtungen zu Grunde legen¹²⁾, doch scheint uns dieser Ansatz zur Deutung der zuvor diskutierten Ergebnisse wenig geeignet zu sein:



Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß *N*-Alkylmercaptocarbonyl-aminosäuren als Ausgangsprodukte für die Synthese von 2-Thioxo-oxazolidonen-(5) (**2**) ungeeignet sind.

Wie schon in einer Kurzmittteilung erwähnt²⁰⁾, lassen sich 2-Thioxo-oxazolidone-(5) jedoch leicht aus α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern (**20**) herstellen. Die Ausgangsprodukte **20** sind auf verschiedenen Wegen schnell und in guten Ausbeuten aus den entsprechenden Aminosäuren erhältlich²¹⁾. Die Freisetzung der spontan cyclisierenden α -Isothiocyanato-carbonsäuren (**21**) aus den Silylestern **20** erfolgt am besten durch alkoholytische Abspaltung der Silylgruppe bei Temperaturen unter 0°. Die Produkte **2** werden so in sehr guter Reinheit kristallin erhalten:



So gut sich dieser Syntheseweg für die Umsetzung von Aminosäuren mit primärer Aminogruppe eignet, gesattet er doch nicht die Herstellung *N*-substituierter 2-Thioxo-oxazolidone-(5), die für Untersuchungen über den Polymerisationsmechanismus von Interesse sind. Um diese Lücke zu schließen, interessierten wir uns daher noch für einen weiteren Syntheseweg.

¹⁶⁾ Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. IX, S. 900, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

¹⁷⁾ Lit.¹⁶⁾, S. 837.

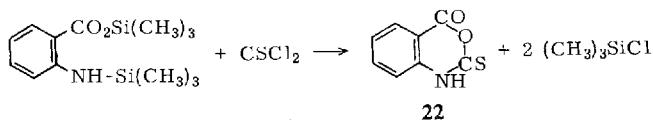
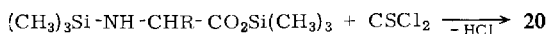
¹⁸⁾ Lit.¹⁶⁾, S. 816.

¹⁹⁾ Lit.¹⁶⁾, S. 700 und 704.

²⁰⁾ H. R. Kricheldorf, Angew. Chem. **82**, 550 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 526 (1970).

²¹⁾ H. R. Kricheldorf, Liebigs Ann. Chem. **748**, 101 (1971).

Da die Phosgenierung freier Aminosäuren in inerten organischen Lösungsmitteln zu den gebräuchlichen Methoden der Oxazolidindion-Synthese gehört^{22,23}, wurden analoge Versuche mit Thiophosgen unternommen. Bei keiner der eingesetzten Aminosäuren, Sarkosin eingeschlossen, konnte aber ein 2-Thioxo-oxazolidon-(5) isoliert werden. Bei weiteren Versuchen wurden anstelle der freien Aminosäuren die *N*-silylierten Aminosäure-silylester eingesetzt, da die vollständige Löslichkeit dieser Derivate kürzere Reaktionszeiten und tiefere Temperaturen ermöglicht, zumal auch die Freisetzung von Chlorwasserstoff vermieden wird. Die vor kurzer Zeit beschriebene Phosgenierung *N*-silylierter Aminosäure-silylester führt jedenfall in guten Ausbeuten zu reinen Oxazolidindionen-(2.5)²⁴. Die Umsetzungen mit Thiophosgen ergaben jedoch auch bei Temperaturen unterhalb 0° nicht die gewünschten Produkte **2**, sondern nur die entsprechenden α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester (**20**) in Ausbeuten von 30–50%. Um diesen Reaktionsweg wenigstens zur Herstellung der Silylester **20** nutzen zu können, wurden weitere Versuche unter Zusatz tertiärer Amine (als HCl-Acceptoren) durchgeführt, doch blieben die Ausbeuten an **20** stets unter 55%, so daß die früher beschriebenen Methoden¹⁴ vorzuziehen sind:



Eine Ausnahme bildete bei diesen Versuchen die bis-silylierte Anthranilsäure, die in Ausbeuten von über 80% 4-Oxo-2-thioxo-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin (**22**) lieferte. Die Herstellung *N*-substituierter 2-Thioxo-oxazolidone-(5) konnte dagegen nicht erreicht werden.

Eigenschaften der 2-Thioxo-oxazolidone-(5)

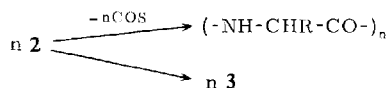
Die Freisetzung von α -Isothiocyanato-carbonsäuren (**21**) in unpolaren Lösungsmitteln führt, wie erwähnt, stets zur Abscheidung der isomeren Ringverbindungen **2**. Werden die (kristallinen) 2-Thioxo-oxazolidone-(5) wieder gelöst und einige Stunden bei Raumtemp. belassen, so zeigt das IR-Spektrum die typische Isothiocyanatbande bei 4.7–4.9 μ ; demnach stellt sich in der Lösung wieder das Gleichgewicht zwischen den Isomeren **2** und **21** ein. Das Glycinderivat **2**, R = H, zeigt dabei eine intensivere Isothiocyanatbande als die Derivate **2** des Valins, Leucins oder Phenylalanins. Voluminöse Seitenketten begünstigen also die Ringform, ein Effekt, der ebenso von den Heterocyclen **1** und **3** sowie von kleinen Ringen verschiedener anderer Verbindungsklassen bekannt ist.

²²) A. L. Levy, Nature [London] **165**, 152 (1950).

²³) A. C. Farthing, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3212.

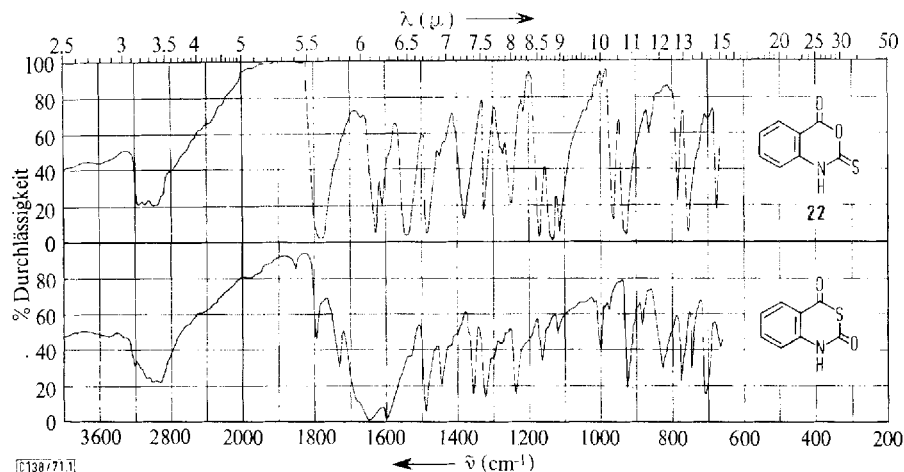
²⁴) H. R. Kricheldorf, Chem. Ber. **103**, 3353 (1970).

Die 2-Thioxo-oxazolidone-(5) lassen sich ähnlich den Heterocyclen **1** und **3** thermisch oder durch Amine katalysiert leicht zu Polypeptiden umsetzen, wobei Kohlenstoffoxy-sulfid abgespalten wird^{8,20}. Gleichzeitig erfolgt aber eine Konkurrenzreaktion, nämlich eine irreversible Umlagerung in die isomeren Thiazolidindione-(2.5) (**3**):



Da 2-Thioxo-oxazolidone-(5) beim Aufbewahren stets zunehmende Mengen an Isomeren **3** bilden, und da sich die Verwechslung beider Verbindungsklassen auch schon mehrfach in der Literatur niedergeschlagen hat^{3,25}, sollen im folgenden die unterschiedlichen Eigenschaften beider Verbindungstypen herausgestellt werden.

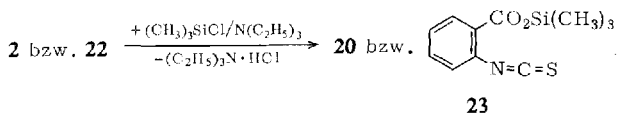
Kato et al. beobachteten im IR-Spektrum des Grundkörpers (**2**, R = H) eine Bande bei 5.4 μ , die aber auch bei allen anderen 2-Thioxo-oxazolidonen-(5) zu finden und der 5-Carbonylgruppe zuzuordnen ist. Eine identische Lage hat auch die 5-Carbonylbande der Oxazolidindione-(2.5) (**1**), die jedoch zudem noch die intensivere Bande der Carbamoylgruppe bei 5.6 μ aufweisen. Die Thiazolidindione-(2.5) (**3**) zeigen dagegen eine breitere, meist mit Schulter versehene Carbonylbande bei 5.8–5.9 μ ⁶, so daß alle drei Arten von Heterocyclen (**1**, **2** und **3**) durch das IR-Spektrum leicht zu identifizieren sind. Insbesondere lassen sich 2-Thioxo-oxazolidone-(5) und Thiazolidindione-(2.5) auch noch bei Mischungsverhältnissen von etwa 1 : 10 nebeneinander nachweisen. Dieser Sachverhalt trifft weitgehend auch auf das 4-Oxo-2-thioxo-3.1-benzoxazin **22** („2-Thio-isatosäure-anhydrid“) zu, welches eine scharfe, intensive Carbonylbande bei 5.6 μ zeigt, während das isomere 2.4-Dioxo-3.1-benzothiazin eine breite, aufgespaltene Bande bei 6.0–6.3 μ aufweist, die aber noch über kurze scharfe



Abbild. IR-Spektren von 4-Oxo-2-thioxo-1.4-dihydro-2H-3.1-benzoxazin (**22**) und seinem Isomeren 2.4-Dioxo-1.4-dihydro-2H-3.1-benzothiazin

Seitenbänder bei 5.6 und 5.8 μ verfügt. Daher läßt sich das Dioxo-benzothiazin zwar leicht neben dem 4-Oxo-2-thioxo-benzoxazin **22** identifizieren, doch sind kleinere Mengen an **22** im Gemisch mit dem Dioxo-benzothiazin nicht nachweisbar.

Einen eindeutigen Strukturbeweis liefert die Silylierung der 2-Thioxo-oxazolidone-(5), die gleichzeitig eine charakteristische Identifizierungsreaktion darstellt. Die Umsetzung von **2** mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin führt selbst bei 0° innerhalb weniger Sekunden zu einer vollständigen Silylierung und quantitativen Umlagerung in α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester (**20**). Analog erhält man aus dem 2-Thioxo-3.1-benzoxazin **22** den *o*-Isothiocyanato-benzoesäure-trimethylsilylester (**23**):



Da sich silylierte Oxazolidindione-(2.5) unter den gleichen Bedingungen zu etwa 50% mit den isomeren α -Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern ins Gleichgewicht setzen²⁶⁾, während die silylierten Thiazolidindione-(2.5) ihre Ringstruktur bewahren⁶⁾, ergibt sich anhand der silylierten Heterocyklen **1**, **2** und **3** eine klare Reihenfolge der Ringstabilität.

Die Thermostabilität der 2-Thioxo-oxazolidone-(5) **2** ist noch wesentlich geringer als bei den auch nicht sehr beständigen Heterocyklen **1** und **3**. Dies ist wohl das auffallendste Merkmal dieser Verbindungsklasse. So zerfällt das sirupöse Derivat **2** des DL-Methionins bei Raumtemp. schon nach wenigen Minuten, weshalb diese Substanz nicht rein isoliert werden konnte. Auch das Derivat **2** des DL-Alanins, bei -10° noch kristallin und daher rein zu erhalten (C-, H-, N-Analyse, s. Tab. 2), zerfällt schon etwa 10 Min. nach Erwärmung auf Raumtemperatur. Dabei tritt zunächst Verflüssigung ein²⁷⁾, dann bildet sich analog dem DL-Methioninderivat innerhalb weniger Sekunden ein fester Schaum aus Polypeptid. Das kristalline Glycinderivat **2**, R = H, ist bei Raumtemp. nach wenigen Stunden ebenfalls schon merklich zerfallen und zeigt auch bei schnellem Aufheizen keinen genauen Schmelz- oder Zersetzungspunkt. Auffallend stabiler sind die 2-Thioxo-oxazolidone-(5) mit einem voluminösen Substituenten an C-4, wie die Derivate des Valins, Leucins und Phenylalanins. Sie sind bei -20° für 2-3 Wochen unverändert haltbar, enthalten aber bei -25° nach einer Woche schon einen beträchtlichen Anteil an Polypeptid.

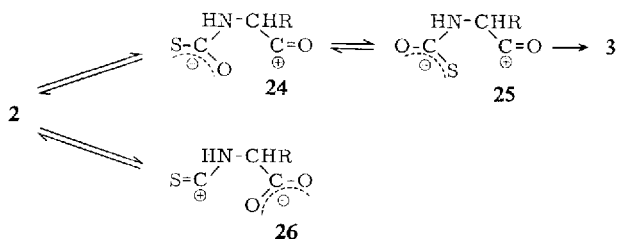
Die Polymerisationstendenz ist jedoch nicht nur von der Temperatur, sondern im Gegensatz zur Isomerisierungsreaktion auch entscheidend von der Konzentration abhängig, wie der Vergleich zwischen isolierten Substanzen und ihren Lösungen ergibt. So zeigen sich die 0.1 *m* Lösungen des 2-Thioxo-4-isopropyl- und 2-Thioxo-4-isobutyl-oxazolidons-(5) in Essigester nach 5 Wochen bei Raumtemp. im Gegensatz zu den kristallinen Substanzen noch unverändert.

²⁶⁾ H. R. Kricheldorf und G. Greber, Chem. Ber. **104**, 3131 (1971).

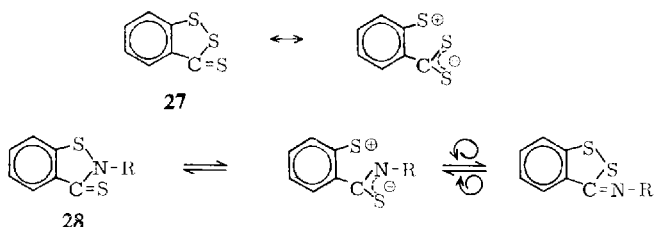
²⁷⁾ Wie auch beim DL-Methioninderivat (**2**) bewirkt die hier schnell verlaufende Isomerisierung zum Thiazolidindion-(2.5) zunächst eine Schmelzpunktsdepression. Im übrigen haben auch bei den Oxazolidindionen-(2.5) das DL-Methionin- und DL-Alaninderivat (**1**) mit die niedrigsten Schmelzpunkte ihrer Verbindungsklasse.

Ferner liefert die Umwandlung fester bzw. geschmolzener 2-Thioxo-oxazolidone-(5) überwiegend Polypeptide (ca. 75–95%), während sich durch geeignete Temperierung (je nach Aminosäure verschieden) verdünnter Lösungen die entsprechenden Thiazolidindione-(2.5) als Hauptprodukte isolieren lassen. Im Gegensatz zu den Fünfringen **2** ist das 4-Oxo-2-thioxo-3.1-benzoxazin **22** auch in festem Zustand bei Raumtemp. völlig stabil, doch erfolgt beim Erhitzen über 180° in wenigen Minuten vollständige Isomerisierung zum 2.4-Dioxo-3.1-benzothiazin, welches bei 225° schmilzt⁶⁾, so daß der Schmp. von **22** nicht ermittelt werden konnte.

Der Mechanismus der Isomerisierung läßt sich so deuten, daß, bedingt durch die thermische Schwingungsenergie, eine heterolytische Spaltung der Anhydridgruppe am C-5 zustande kommt, der dann eine Rotation der Thiocarbamatgruppe um die C–N-Bindung folgen kann (**24**–**25**). Eine Rekombination des Zwitterions **25** durch Acylierung des nucleophilen Schwefels ist nun kinetisch günstiger und führt auch zum thermodynamisch stabileren Endprodukt (vgl. S. 3159 u. 3160). Die Heterolyse am C-2 sollte zwar eher noch häufiger erfolgen, da ein stabileres Zwitterion (**26**) entsteht, doch führt die Rekombination hier stets zum Ausgangsprodukt zurück:



Zwitterionische Zustände formulieren ganz analog auch *Schmidt*²⁸⁾ bei den Benzotrithionen (**27**) sowie *Böshagel, Feltkamp* und *Geiger*²⁹⁾ bei den Benzisothiazolinthionen-(3) (**28**) um das Verhalten dieser Heterocyklen zu erklären:

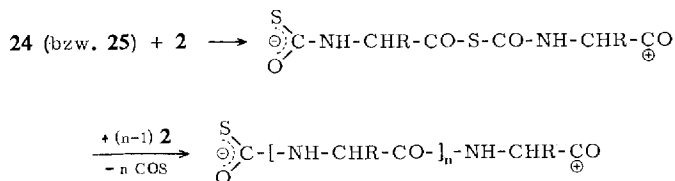


Da nach unseren Beobachtungen Isomerisierung und Polymerisation von **2** stets im gleichen Temperaturbereich eintreten, liegt der Schluß nahe, daß das Zwitterion **24** bzw. **25** auch als Initiator der Polymerisation wirkt. Start und Wachstumsreaktion bestehen dann im nucleophilen Angriff des Thiocarbamat-Anions auf das C-5 von **2**, analog dem von *Idelson* und *Blout* vorgeschlagenen Mechanismus für die Wachstumsreaktion der Oxazolidindione-(2.5) (**1**)³⁰⁾:

²⁸⁾ U. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **635**, 109 (1960).

²⁹⁾ H. Böshagel, H. Feltkamp und W. Geiger, Chem. Ber. **100**, 2435 (1967).

³⁰⁾ M. Idelson und E. R. Blout, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3948 (1957).



Da die Reaktion von **24/25** mit **2** im Gegensatz zur Isomerisierung nur intermolekular erfolgen kann, ist die Isomerisierung gegenüber der Polymerisation — übereinstimmend mit den Beobachtungen — in verdünnter Lösung begünstigt. Weitere Untersuchungen über die Polymerisation der 2-Thioxo-oxazolidone-(5) sind im Zusammenhang mit Arbeiten über Oxazolidindione-(2.5) (**1**)^{6,24,26,31}, Thiazolidindione-(2.5) (**3**)⁶, Isothiocyanatocarbonsäuren (**21**)^{20,32} und *N*-[Äthoxycarbonylmercaptothiocarbonyl]-aminosäuren (z. B. **7**) in Vorbereitung.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer „Infracord“ Md. 137 (KBr-Tabletten, NaCl-Prismen), die NMR-Spektren mit einem Varian „HR-220“ aufgenommen, TMS als interner Standard.

N-Äthylmercaptocarbonyl-aminosäuren (**8**) (Tab. 1):⁷ Nach l. c.⁹) werden 0.5 Mol Aminosäure in 500 ccm absol. Chloroform und 100 ccm trockenem Acetonitril (THF) mit 70 ccm (0.5 Mol) Trimethylchlorsilan 2–3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Bei -10° werden 62 g (0.5 Mol) Chlorthioameisensäure-*S*-Äthylester zugegeben und 140 ccm (1 Mol) Triäthylamin zugetropft. Nach 30 Min. wird mit ca. 400 ccm salzsaurem Wasser ausgeschüttelt und das Produkt durch Einengen (und evtl. Zusatz von Petroläther) isoliert; Ausb. 80–90%.

Tab. 1. Dargestellte nicht-cyclische Aminosäurederivate

Substanz	Physik. Daten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
			C	H	N
<i>N</i> -Äthylmercaptocarbonyl-sarkosin (8a , R' = C ₂ H ₅)	Schmp. 71–73°	C ₉ H ₁₁ NO ₃ S (177.2)	Ber. 40.66	6.26	7.90
<i>N</i> -Äthylmercaptocarbonyl-DL-valin (8c , R' = C ₂ H ₅)	Schmp. 88–90°	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S (205.3)	Ber. 46.81	7.38	6.82
<i>N</i> -Äthylmercaptocarbonyl-anthranil- säure (8d , R' = C ₂ H ₅)	Schmp. 133–135°	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S (225.3)	Ber. 53.37	4.92	6.22
<i>N</i> -Äthylmercaptocarbonyl-sarkosin- trimethylsilylester (9a , R' = C ₂ H ₅)	Sdp. _{0.001} 75–77° <i>n</i> _D ²⁰ 1.4760	C ₉ H ₁₉ NO ₃ SSi (249.4)	Ber. 43.34	7.68	5.62
<i>N</i> -Äthylmercaptocarbonyl-DL-valin- trimethylsilylester (9c , R' = C ₂ H ₅)	Sdp. _{0.001} 88–90° <i>n</i> _D ²⁰ 1.4741	C ₁₁ H ₂₃ NO ₃ SSi (277.4)	Ber. 47.63	8.36	5.05
<i>N</i> -Äthylmercaptocarbonyl-DL-alanin (8b , R' = C ₂ H ₅)	Schmp. 157–159°	C ₈ H ₁₁ NO ₃ S (177.2)	Ber. 40.66	6.26	7.90
<i>N</i> -Äthylmercaptocarbonyl-DL-alanin- trimethylsilylester (9b , R' = C ₂ H ₅)	Sdp. _{0.001} 80–82° <i>n</i> _D ²⁰ 1.4786	C ₉ H ₁₉ NO ₃ SSi (249.4)	Ber. 43.34	7.68	5.62
<i>o</i> -Isothiocyanato-benzoesäure-tri- methylsilylester	Sdp. _{0.0001} 88–90° <i>n</i> _D ²⁰ 1.5766	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ SSi (251.4)	Ber. 52.55	5.21	5.57
			Gef. 52.75	5.31	5.85

N-Äthylmercaptocarbonyl-aminosäure-trimethylsilylester (**9**) (Tab. 1): 0.5 Mol **8** und 70 ccm Trimethylchlorsilan werden in 600 ccm absol. THF gelöst und 70 ccm (0.5 Mol) Triäthylamin

³¹) H. R. Kricheldorf, Chem. Ber. **104**, 87 (1971).

³²) H. R. Kricheldorf, Angew. Chem. **83**, 539 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 507 (1971).

zugetropft. Nach 30 Min. wird unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert, das Filtrat eingengt und das Produkt durch Destillation i. Vak. isoliert oder auch ohne Destillation weiterverwendet; Ausb. ca. 80%. — Das IR-Spektrum der *Trimethylsilylester 9a–c* zeigt jeweils zwei Carbonylbanden bei 5.8–5.9 μ (1700/cm) und 6.0–6.1 μ (1650/cm).

2-Äthylmercapto- Δ^2 -oxazolone-(5)-hydrobromid und *-4-oxo-4H-3.1-benzoxazin-hydrobromid (11 bzw. 12, R' = C₂H₅, Y = O, Z = S, X = Br)* (Tab. 2): 0.1 Mol *N-Äthylmercapto-carbonyl-aminosäure-trimethylsilylester 9* werden in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 27 g (0.1 Mol) *Phosphortribromid* 24 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Danach wird noch tropfenweise mit ca. 100 ccm Petroläther versetzt, das auskristallisierte Produkt abfiltriert und über P₄O₁₀ getrocknet; Ausb. 40–60%. Beide Hydrobromide (**11** und **12**) verlieren in Wasser oder an feuchter Luft HBr unter Ausscheidung von **13** und **14**.

IR von **11**: 5.6–5.7 μ (1740/cm, C=O), 6.0–6.1 (1650, C=N).

IR von **12**: 4.2–4.3 μ (2300–2400/cm), 5.5 (1840), 6.1 (1630), 6.4 (1560), 8.4 (1180), 11.1–11.3 (880–900), 13.3 (755) und 14.9 (670).

Wird der *N-Äthylmercapto-carbonyl-DL-alanin-* oder *-sarkosin-trimethylsilylester* analog mit PBr₃ umgesetzt, so ist die Lösung nach 24 Stdn. noch klar. Das IR-Spektrum zeigt in beiden Fällen zwei Carbonylbanden bei 5.5 μ (1820/cm) und 6.0–6.1 μ (1650/cm). Auch nach Einengen i. Vak. und Wiederaufnehmen der Reaktionsprodukte in CCl₄ zeigt das NMR-Spektrum durch ein Triplett bei τ 8.70 und ein Quadruplett bei τ 7.14 (3:2, *J* = 7 Hz) den Verbleib der Äthylgruppe im Molekül an.

Tab. 2. Dargestellte 2-Thioxo-oxazolidone-(5) und andere cyclische Aminosäurderivate

Substanz	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
2-Thioxo-oxazolidon-(5) (2 , R = H)	--	C ₃ H ₃ NO ₂ S (117.1)	Ber. 30.76 2.58 11.96 Gef. 30.59 2.58 11.60
DL-4-Methyl-2-thioxo-oxazolidon-(5) (2 , R = CH ₃)	---	C ₄ H ₅ NO ₂ S (131.2)	Ber. 36.63 3.84 10.68 Gef. 36.25 3.96 10.80
DL-4-Isopropyl-2-thioxo-oxazolidon-(5) (2 , R = CH(CH ₃) ₂)	83–85°	C ₆ H ₉ NO ₂ S (159.2)	Ber. 45.26 5.70 8.80 Gef. 45.51 5.55 8.62
L-4-Isobutyl-2-thioxo-oxazolidon-(5) (2 , R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	72–74°	C ₇ H ₁₁ NO ₂ S (173.2)	Ber. 48.53 6.40 8.08 Gef. 48.76 6.41 8.35
L-4-Benzyl-2-thioxo-oxazolidon-(5) (2 , R = CH ₂ C ₆ H ₅)	93–95°	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207.3)	Ber. 57.96 4.38 6.76 Gef. 57.61 4.23 6.48
4-Oxo-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-3.1-benzoxazin (22)	—	C ₈ H ₅ NO ₂ S (179.2)	Ber. 53.62 2.81 7.82 Gef. 53.56 2.92 7.75
2-Äthylmercapto-4-isopropyl- Δ^2 -oxazolone-(5)-hydrobromid (11 , R' = C ₂ H ₅ , Z = S, Y = O, X = Br)	87–89°	C ₈ H ₁₄ NO ₂ S]Br (268.2)	Ber. 35.83 5.26 5.22 Gef. 35.84 5.40 5.28
2-Äthylmercapto-4-oxo-4H-3.1-benzoxazin-hydrobromid (12 , R' = C ₂ H ₅ , Y = O, Z = S, X = Br)	143–145°	C ₁₀ H ₁₀ NO ₂ S]Br (282.1)	Ber. 41.67 3.50 4.86 Gef. 41.39 3.52 4.70
2-Äthylmercapto-4-isopropyl- Δ^2 -oxazolone-(5) (13)	Sdp. _{0.1} 52–54° n_D^{20} 1.4858	C ₈ N ₁₁ NO ₂ S (187.3)	Ber. 51.31 7.00 7.48 Gef. 51.61 7.25 7.75
2-Äthylmercapto-4-oxo-4H-3.1-benzoxazin (14)	55–57°	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207.3)	Ber. 57.95 4.38 6.76 Gef. 57.86 4.65 6.75

2-Äthylmercapto- Δ^2 -oxazolone-(5) und *2-Äthylmercapto-4-oxo-4H-3.1-benzoxazin 13* und **14** (Tab. 2): 0.1 Mol *Hydrobromid (11* oder **12)** werden in 100 ccm Methylenchlorid suspendiert und 15 ccm (>0.1 Mol) *Triäthylamin* zugegeben, wobei das Hydrobromid in Lösung geht. Die Lösung wird i. Vak. eingengt, mit 150 ccm trockenem THF versetzt, vom Triäthylaminhydrobromid filtriert und das Filtrat wieder i. Vak. eingengt. **13** läßt sich bei 52–54°/0.1 Torr destillieren, **14** wird aus warmem Petroläther umkristallisiert.

IR von **13**: 3.4 μ (2950/cm), 5.4–5.5 (1840), 6.2 (1610), 6.8 (1470), 8.0–8.1 (1240–1250), 8.6 (1160), 9.2 (1080), 9.7–9.8 (1025), 10.0 (1000), 11.3–11.7 (850–880), 13.2 (760) und 14.9 (670).

IR von **14**: 5.7 μ (1760/cm), 6.3 (1580), 6.8 (1470), 8 (1250), 9.0–9.1 (1100), 10 (1000), 12.9 (775) und 14.6 (686).

2-Thioxo-oxazolidone-(5) (**2**) (Tab. 2): 0.1 Mol α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester (**20**) werden in 150 ccm Petroläther bei -10° unter gutem Rühren mit 4.6 g (0.1 Mol) absol. Äthanol und einem kleinen Tropfen *HBr/Eisessig* versetzt. Die Abscheidung des Produktes wird durch Reiben mit einem Glasstab oder Animpfen möglichst beschleunigt. Die empfindlichen Vertreter werden 5–10 Min. nach dem Auskristallisieren abfiltriert, i. Hochvak. getrocknet und sofort weiterverwendet. Bei den stabileren Derivaten braucht die Isolierung erst nach einigen Stdn. zu erfolgen, wobei Ausbeuten bis zu 90% erhalten werden. Die IR-Spektren aller *2-Thioxo-oxazolidone-(5)* zeigen eine Carbonylbande bei 5.4 μ (1850/cm).

4-Oxo-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin („2-Thio-isatosäure-anhydrid“) (**22**): Zur Lösung von 29 g (0.25 Mol) *Thiophosgen* in 150 ccm Tetrachlorkohlenstoff tropft man bei Raumtemp. eine Lösung von 56 g (0.2 Mol) *N-Trimethylsilyl-anthranilsäure-trimethylsilylester* in 100 ccm Petroläther. Das kristalline Produkt wird erst nach 6 Stdn. abfiltriert und kann aus THF/Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert werden; Ausb. 29 g (80%). – IR: Carbonyl 5.6 μ (1780/cm).

α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester (**20**): Zur Lösung von 28 g (0.5 Mol) *Thiophosgen* in 500 ccm absol. THF werden unter Kühlung mit Eis/Kochsalz eine Lösung von 0.5 Mol eines *N-silylierten Aminosäure-silylesters* und 70 ccm (0.5 Mol) *Triäthylamin* in 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff getropft. Nach 30 Min. wird unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert, das Filtrat eingengt und das Produkt durch Destillation i. Vak. isoliert; Ausb. 35–50%.

Silylierung von 2-Thioxo-oxazolidonen-(5): 0.2 Mol eines frisch hergestellten *2-Thioxo-oxazolidons-(5)* (**2**) und 28 ccm (0.2 Mol) *Trimethylchlorsilan* werden in 300 ccm absol. THF gelöst und 28 ccm (0.2 Mol) *Triäthylamin* unter Eiskühlung zugetropft. Nach 10 Min. wird filtriert, das Filtrat eingengt und der verbliebene α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester (**20**) i. Vak. destilliert; Ausb. 80–85%. Die analoge Umsetzung von **22** ergibt **23**.

[138/71]