

Über Aminosäuren und Peptide, XXVIII¹⁾
Über Dehydroaminosäuren, XIV²⁾

Schiffsche Basen von Dehydroaminosäuren aus 2-Aryl-4-thiazolidincarbonsäuren. — Erste Synthese eines *N*-Aryliden-dehydroalaninesters

Elisabeth Öhler* und Ulrich Schmidt

Institut für Organische Chemie der Universität Wien,
Währinger Str. 38, A-1090 Wien 9

Eingegangen am 10. März 1978

Die 4-Thiazolidincarbonsäureester 1–4 reagieren mit Ag_2CO_3 in aprotischen Lösungsmitteln in ausgezeichneten Ausbeuten zu den *N*-Aryliden-dehydrovalin-Derivaten 5–8. Die *N*-Aryliden-dehydrovalin-*N*-hydroxysuccinimidester 7 und 8 können mit Aminosäureamiden zu den Dehydropeptiden 9 und 10 umgesetzt werden. 2-Phenyl-4-thiazolidincarbonsäure-methylester (12) bildet mit Ag_2CO_3 unter DBU-Katalyse den instabilen *N*-Benzyliden-aminoacrylsäureester 14, der mit Methanthiol zum Cysteinderivat (*RS*)-13 reagiert. Ohne DBU erhält man aus 12 mit Ag_2CO_3 und Methylbromid das optisch aktive (*S*)-13.

On Amino Acids and Peptides, XXVIII¹⁾

On Dehydro Amino Acids, XIV²⁾

Schiff Bases of Dehydro Amino Acids from 2-Aryl-4-thiazolidinecarboxylic Acids. —
First Synthesis of an *N*-Arylidene-dehydroalanine Ester

On treatment with Ag_2CO_3 in aprotic solvents the 4-thiazolidinecarboxylic acid esters 1–4 afford the *N*-arylidene-dehydrovaline derivatives 5–8 in excellent yields. The dehydro peptides 9 and 10 are obtained from the *N*-arylidene-dehydrovaline *N*-hydroxysuccinimide esters 7 and 8 by the reaction with amino acid amides. Methyl 2-phenyl-4-thiazolidinecarboxylate (12) reacts with $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{DBU}$ to yield the unstable *N*-benzylidene-aminoacrylic acid derivative 14, which on treatment with methanethiol yields the cysteine ester (*RS*)-13. Treatment of 12 with $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{Br}$ and without DBU-catalysis affords the optically active derivative (*S*)-13.

Für die Bildung von Cystein, Cystathionin und Tryptophan aus Serin im Stoffwechsel an pyridoxalhaltigen Enzymen werden zwei Wege diskutiert^{1,3)}:

1. Bei Reaktionen der „ β -replacing lyases“ wird eine direkte Substitution der β -Hydroxygruppe angenommen.
2. An den „ β -eliminating lyases“ soll Wasserabspaltung zur Pyridoxyliden-aminoacrylsäure stattfinden, an die entsprechende nucleophile Substrate β -addiert werden.

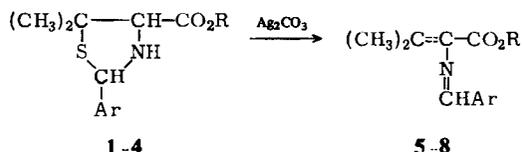
Als Modellreaktionen für diesen zweiten Mechanismus wurden unlängst Additionen von Thiolen an Salicyliden- und Pyridoxyliden-dehydrovalinester durchgeführt^{1,4)} und dabei eine außerordentliche Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen nachgewiesen. *N*-Aryliden-aminoacrylsäure-Deri-

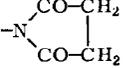
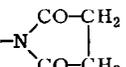
vate konnten bisher nicht in Modellversuche eingesetzt werden, da alle Versuche zur Synthese von Salicyliden- bzw. Pyridoxyliden-aminoacrylsäureestern oder -amiden scheiterten. Stabilere Vertreter dieser Substanzklasse, wie Arylidenderivate von α,β -Dehydrovalin, -isoleucin oder -phenylalanin wurden bisher entweder durch direkte Kondensation der Enaminosäureester mit aromatischen Aldehyden^{1,4)} oder durch Dehydrierung der Schiffischen Basen von α -Aminosäureestern mit Azodicarbonsäure-diethylester bei Temperaturen von 130–160°C – vermutlich über eine primär ablaufende En-Reaktion – hergestellt⁵⁾. Die Ergebnisse aus Eliminierungsreaktionen an Schiffischen Basen von β -Halogen-, β -Alkylthio- und β -Phenylseleno-alaninestern deuteten darauf hin, daß der zweifellos gebildete Aryliden-aminoacrylsäureester außerordentlich reaktionsfähig ist und sich der Isolierung entzieht. Trotzdem ließen die Folgeprodukte von Modellreaktionen^{1,6–9)} sowie die Ergebnisse UV-spektroskopischer¹⁰⁾ und kinetischer¹¹⁾ Untersuchungen an der intermediären Bildung der labilen Schiffischen Base des Dehydroalanins keinen Zweifel.

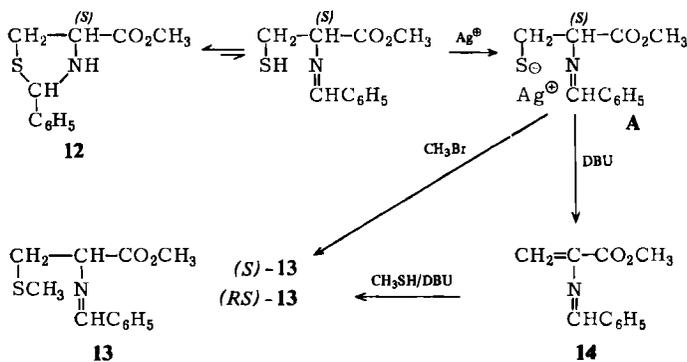
Es gelang nun, mit einer Eliminierungsreaktion aus 2-Aryl-4-thiazolidincarbonsäureestern in einem Schritt *N*-Aryliden-dehydroaminosäureester herzustellen.

N-Aryliden-dehydrovalinester

Die aus Penicillamin bzw. dessen Estern durch Kondensation mit aromatischen Aldehyden leicht zugänglichen 2-Arylthiazolidin-Derivate **1–4**^{12–14)} können in aprotischen Lösungsmitteln (Dioxan, Acetonitril) mit Silbercarbonat¹⁵⁾ in einem Schritt und ohne Nebenreaktionen zu den Schiffischen Basen des Dehydrovalins **5–8** abgebaut werden. DBU-Katalyse beschleunigt die Reaktion erheblich. Die direkt zugänglichen *N*-Hydroxysuccinimidester des Aryliden-dehydrovalins **7** und **8** lassen sich mit Aminosäureamiden zu den Schiffischen Basen von Dehydropeptiden **9** und **10** umsetzen. Diese Reaktionsfolge ermöglicht einen Zugang zu Aryliden-dehydroaminosäureamiden bzw. -peptiden, die durch direkte Eliminierungsreaktionen aus 4-Thiazolidincarboxamiden offenbar nicht zugänglich sind. So verlief der Versuch zur Ag_2CO_3 -Spaltung des Amids **11** zu **9** ergebnislos, vermutlich auf Grund der verminderten C_α -H-Acidität durch die Amidfunktion.



	Ar	R
1,5		CH ₃
2,6		CH ₃
3,7		
4,8		



Mechanismus der Reaktion

Eine durch Metall-Ionen katalysierte Ringöffnung von Thiazolidinen zu Metallkomplexen von Schiff'schen Basen ist mehrfach beobachtet worden²⁰. Auf eine entsprechende Reaktion von Benzothiazolidinen mit Ag-Ionen hat zuerst *Bayer* aufmerksam gemacht²¹⁻²³, *Bergel* und Mitarbeiter^{8,9} beobachteten eine durch Pyridoxalphosphat und Vanadyl-Ionen katalysierte anaerobe Umwandlung von Cystein in Lanthionin und formulierten diese Reaktion über einen Thiazolidin-Metall-Komplex, gefolgt von einer Ringöffnung zur Schiff'schen Base des Cysteins, β -Eliminierung zur Pyridoxyliden-aminoacrylsäure und Addition von überschüssigem Cystein an letztere. Auf die sehr starke Beschleunigung der Hydrolyse von 2-Aryl-4-thiazolidincarbon-säuren durch Silber-Ionen machten *Luhowy*, *Cieciuch* und *Meneghini*²⁴ aufmerksam, und unlängst gelang *Pesek* und *Frost*²⁵ der NMR-spektroskopische Nachweis der Imin-Zwischenstufe bei der alkalischen Hydrolyse ähnlicher Verbindungen.

Im Falle des Abbaus von (2*RS*,4*S*)-2-Phenyl-4-thiazolidincarbon-säure-methylester (**12**) konnte dieser Reaktionsablauf nun ebenfalls bewiesen werden. Setzte man **12** nämlich in wasserfreiem Dioxan mit Ag_2CO_3 und *ohne* DBU um, so unterblieb der zweite Eliminierungsschritt, und die Schiff'sche Base des (*S*)-Cysteins konnte durch Methylierung zu (*S*)-**13** nachgewiesen werden. Die optische Drehung dieses Derivats stimmte mit der durch Kondensation von *S*-Methyl-(*S*)-cystein-methylester mit Benzaldehyd erhaltenen Schiff'schen Base überein.

Man muß also annehmen, daß aus dem Gleichgewicht Thiazolidin \rightleftharpoons Schiff'sche Base letztere durch Silbercarbonat als ringoffenes Silbersalz **A** abgefangen wird. Dieses kann dann durch eine stärkere Base wie DBU in einem weiteren β -Eliminierungsschritt zum Aryliden-aminoacrylsäureester **14** reagieren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, unkorrigiert. — Optische Aktivitäten: Polari-meter 141 der Fa. Perkin-Elmer. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian EM 360 und XL-100; innerer Standard TMS.

Abkürzungen:

DCC: Dicyclohexylcarbodiimid

DBU: 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en

H-Pen-OH: Penicillamin

Silbercarbonat wurde nach Lit.^{2b)} bereitet und nicht länger als 4 Wochen – unter Ausschluss von Licht und Feuchtigkeit – aufbewahrt.

(2*RS,4R*)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-thiazolidincarbonensäure-methylester (1): Eine Lösung von 4.00 g (20 mmol) (R)-H-Pen-OCH₃ · HCl in 15 ml Wasser wurde portionsweise mit 2.00 g (20 mmol) KHCO₃ und danach mit einer Lösung von 2.70 g (22 mmol) Salicylaldehyd in 15 ml Ethanol versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wurde das kristalline I (4.60 g) abgesaugt. Weitere 400 mg wurden durch Einengen des Filtrats i. Vak. und Ausschütteln mit Methylenchlorid erhalten. Gesamtausb. 5.00 g (94%); Schmp. des Diastereomerengemisches 107–110°C (aus Ether/Petrolether).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 und 1.36 (s; zusammen 3H, 3:2), sowie 1.57 und 1.69 (s; zusammen 3H, 3:2, C(CH₃)₂), 3.73 (s; 3H + 1H, OCH₃ + CHCO₂), 5.66 und 5.94 (s; zusammen 1H, 2:3; S–CH–N), 6.70–6.91 (m; 2H, Aromaten-H), 7.02–7.30 (m; 2H, Aromaten-H); OH und NH nicht zu lokalisieren.

C₁₃H₁₇NO₃S (267.3) Ber. C 58.42 H 6.41 N 5.25 S 11.97
Gef. C 58.60 H 6.52 N 5.11 S 11.80

(2*RS,4R*)-2-(3-Hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyl-4-pyridyl)-5,5-dimethyl-4-thiazolidincarbonensäure-methylester (2): Eine Lösung von 2.00 g (10 mmol) (R)-H-Pen-OCH₃ · HCl in 10 ml Wasser wurde nacheinander mit 1.00 g (10 mmol) KHCO₃, 2.03 g (10 mmol) Pyridoxal-hydrochlorid und weiteren 1.00 g (10 mmol) KHCO₃ versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wurde die Lösung mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt; die vereinigten, über Na₂SO₄ getrockneten Extrakte wurden i. Vak. eingedampft. Durch Verreiben des Rückstandes mit Ether kristallisierten 2.75 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 150–153°C (aus Essigester/Ether/Petrolether).

¹H-NMR (CDCl₃ + D₂O): δ = 1.32 und 1.44 (s; zusammen 3H, 4:5) sowie 1.58 und 1.62 (s; zusammen 3H, 4:5, C(CH₃)₂), 2.33 und 2.37 (s; zusammen 3H, 4:5, CH₃C=N), 3.80 und 3.82 (s; zusammen 3H, 5:4, OCH₃), 3.77 und 4.07 (s; zusammen 1H, 5:4, CHCO₂), 4.26–4.80 (m; 2H, CH₂O), 5.96 und 6.36 (s; zusammen 1H, 5:4, S–CH–N), 7.53 und 7.63 (s; zusammen 1H, 5:4, Aromaten-H).

C₁₄H₂₀N₂O₄S (312.3) Ber. C 53.84 H 6.45 N 8.97 S 10.25
Gef. C 53.85 H 5.88 N 9.02 S 10.00

(2*RS,4R*)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-4-thiazolidincarbonensäure-N-hydroxysuccinimidester (3): Eine Lösung von 2.37 g (10 mmol) (2*RS,4R*)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-4-thiazolidincarbonensäure²⁷⁾ und 1.15 g (10 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 30 ml wasserfreiem Dioxan wurde unter Kühlen mit Eis/Wasser portionsweise mit 2.06 g (10 mmol) DCC versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wurde der Dicyclohexylharnstoff abgetrennt und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Ausb. 3.20 g (95%), farblose Kristalle; Schmelzbereich des Diastereomerengemisches 125–132°C (aus Essigester/Ether/Petrolether).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.56 (s; 3H) und 1.83 (s; 3H, C(CH₃)₂), 2.84 (s; 4H, COCH₂CH₂CO), 3.15 (br. s; 1H, mit D₂O austauschbar, NH), 4.04 (s; 1H, CHCO₂), 5.73 (s; 1H, S–CH–N), 7.20 bis 7.57 (m; 5H, Aromaten-H).

C₁₆H₁₈N₂O₄S (334.3) Ber. C 57.48 H 5.43 N 8.38 S 9.57
Gef. C 57.45 H 5.28 N 8.17 S 9.99

N-Salicyliden-α,β-dehydrovalin-methylester (5): Zu einer Lösung von 540 mg (2 mmol) 1 in 30 ml wasserfreiem Dioxan wurden nacheinander 1.66 g (6 mmol) Ag₂CO₃ und 30 mg DBU gefügt. Die Suspension wurde unter kräftigem Rühren 4.5 h auf 60°C erwärmt. Nach Abtrennen der Silbersalze und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurden 360 mg (77%) 5 erhalten, laut ¹H-NMR-Spektrum und Schmp. (25°C) identisch mit der in Lit.¹⁾ beschriebenen Substanz.

N-(3-Hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyl-4-pyridylmethyl)- α,β -dehydrovalin-methylester (**6**): Eine Lösung von 624 mg (2 mmol) **2** in 50 ml wasserfreiem Dioxan wurde nacheinander mit 1.66 g (6 mmol) Ag_2CO_3 und 60 mg DBU versetzt. Die Suspension wurde bei kräftigem Rühren 30 min auf 80°C erwärmt, dabei entstand zunächst ein gelber, dann ein braunschwarzer Niederschlag, der nach Abkühlen abgetrennt wurde. Das i. Vak. eingeeigte Filtrat lieferte 500 mg (90%) **6**. Schmp. 148°C (aus Essigester), laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit der in Lit.¹⁾ beschriebenen Verbindung.

N-Benzyliden- α,β -dehydrovalin-*N*-hydroxysuccinimidester (**7**): Eine Lösung von 1.68 g (5 mmol) **3** in 60 ml wasserfreiem Dioxan wurde nach Zugabe von 4.14 g (15 mmol) Ag_2CO_3 unter kräftigem Rühren 4 h auf 60°C erwärmt. Danach wurde der braunschwarze Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der kristalline Rückstand (1.30 g, 87%) wurde aus Ether umkristallisiert; Schmp. 123–125°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.13 (s; 3H) und 2.19 (s; 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$), 2.84 (s; 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 7.32–7.54 (m; 3H, Aromaten-H), 7.77–7.95 (m; 2H, Aromaten-H), 8.43 (s; 1H, $\text{ArCH}=\text{}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (300.3) Ber. C 63.99 H 5.37 N 9.33 Gef. C 63.98 H 5.59 N 9.20

N-Salicyliden- α,β -dehydrovalin-*N*-hydroxysuccinimidester (**8**)

a) (2*RS*,4*R*)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-thiazolidincarbonsäure: Eine Lösung von 4.50 g (30 mmol) (*R*)-H-Pen-OH und 6.10 g (50 mmol) Salicylaldehyd in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurde 5 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die kristalline Säure (6.55 g, 86%) abgesaugt. Schmp. 182–185°C (aus Ethanol)²⁷⁾.

b) (2*RS*,4*R*)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-thiazolidincarbonsäure-*N*-hydroxysuccinimidester (**4**): 506 mg (2 mmol) der nach a) hergestellten Carbonsäure wurden zusammen mit 230 mg (2 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 20 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren portionsweise mit 412 mg (2 mmol) DCC versetzt. Nach 16 h wurde der Dicyclohexylharnstoff abgesaugt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das rohe, ölige **4** ohne Reinigung zur Herstellung von **8** verwendet.

c) **8**: Eine Lösung des nach b) gewonnenen rohen **4** in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurde nach Zugabe von 1.66 g (6 mmol) Ag_2CO_3 15 h bei Raumtemp. gerührt; danach wurden die Silber-Salze abgetrennt, die Lösung i. Vak. eingedampft und das rohe **8** (580 mg, 92%) aus Ether umkristallisiert, Schmp. 153–155°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.14 (s; 3H) und 2.20 (s; 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$), 2.92 (s; 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 6.93–7.53 (m; 4H, Aromaten-H); 8.60 (s; 1H, $\text{ArCH}=\text{}$), 12.70 (breites s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (316.3) Ber. C 60.75 H 5.10 N 8.86 Gef. C 60.65 H 4.73 N 8.68

N-Benzyliden- α,β -dehydrovalyl-(*S*)-prolin-methylamid (**9**): Die Lösungen von 300 mg (1 mmol) **7** und 128 mg (1 mmol) (*S*)-H-Pro-NHCH₃ in je 10 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 wurden bei Raumtemp. vereinigt. Nach 24 h wurde 4mal mit je 3 ml Wasser gewaschen, die organische Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Beim Verreiben des Rückstands mit Ether kristallisierten 255 mg (73%) **9**; Schmp. 165–172°C (aus Essigester).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.88 (s; 3H) und 2.14 (s; 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$), ca. 1.64–2.32 (m; 4H, CH_2CH_2), 2.84 (d; 3H, NHCH_3), 3.25–3.45 (m; 2H, NCH_2), 4.52–4.78 (m; 1H, CHCON), 7.16–7.50 (m; 3H, Aromaten-H + 1H, mit D_2O austauschbar, NHCH_3), 7.70–7.90 (m; 2H, Aromaten-H), 8.10 (s; 1H, $\text{ArCH}=\text{}$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (313.4) Ber. C 68.98 H 7.40 N 13.41 Gef. C 69.08 H 7.36 N 13.22

N-Salicyliden- α,β -dehydrovalyl-(*S*)-prolin-dimethylamid (**10**): Die Lösungen von 158 mg (0.5 mmol) **8** und 75 mg (0.5 mmol) (*S*)-H-Pro-N $(\text{CH}_3)_2$ ¹⁾ in je 2.5 ml wasserfreiem Chloroform wurden

vereinigt und 15 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach wurde mit 10 ml CHCl_3 verdünnt, die Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Durch Verreiben des Rückstands mit Ether wurden 120 mg (70%) gelbe Kristalle vom Schmp.-Bereich 180–192°C isoliert. Die Substanz war DC-chromatographisch sowie laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und Schmelzintervall identisch mit einer auf anderem Wege gewonnenen Vergleichssubstanz¹⁹⁾.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.72\text{--}2.46$ (m; 4H, CH_2CH_2), 2.00 (s; 3H) und 2.08 (s; 3H, =C(CH_3)₂), 3.08 (s; 3H) und 3.21 (s; 3H, N(CH_3)₂); 3.33–3.61 (m; 2H, NCH₂); 4.96–5.11 (m; 1H, N–CH–CO), 6.82–7.00 (m; 2H, Aromaten-H), 7.22–7.48 (m; 2H, Aromaten-H), 8.56 (s; 1H, ArCH=), 13.48 (s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH). [Daneben findet man noch die Signale eines zweiten Isomeren im Ausmaß von etwa 15%: s bei $\delta = 2.60$ und 2.90 (N(CH_3)₂); 8.16 (s, CH=N); 13.30 (br. s, OH)].

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (343.4) Ber. C 66.45 H 7.34 N 12.24 Gef. C 66.70 H 7.51 N 12.16

N-[(2*RS*,4*R*)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-4-thiazolidinylcarbonyl]-(*S*)-prolin-methylamid (**11**): Die Lösungen von 1.34 g (4 mmol) **3** und 520 mg (4 mmol) (*S*)-H-Pro-NHCH₃ in je 10 ml wasserfreiem CHCl_3 wurden unter Rühren vereinigt. Nach 16 h bei Raumtemp. wurde 4mal mit je 2 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingedampft und **11** durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel CHCl_3 /Methanol 9:1; $R_F = 0.53$) aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Schmp. 137–140°C (aus Essigester/Ether); Ausb. 820 mg (59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.44$ und 1.49 (s; 1:4, zusammen 3H) sowie 1.60 und 1.72 (s; 1:4, zusammen 3H, C(CH_3)₂); 1.72–2.62 (m; 4H, CH_2CH_2), 2.74 und 2.78 (d; 4:1, zusammen 3H, NHCH₃), 3.37 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, NH), 3.56–3.84 (m; 2H, NCH₂), 3.94 und 3.96 (br. s; 4:1, zusammen 1H, CH–CO–Pro), 4.50–4.70 (m, 1H, CH–CONMe), 5.72 und 5.93 (s; 4:1, zusammen 1H, S–CH–N), 7.03 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, NHMe), 7.27–7.60 (m; 5H, Aromaten-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (347.4) Ber. C 62.23 H 7.25 N 12.10 S 9.21
Gef. C 61.75 H 6.98 N 11.84 S 8.80

(2*RS*,4*S*)-2-Phenyl-4-thiazolidincarbonsäure-methylester (**12**)

a) Aus (2*RS*,4*S*)-2-Phenyl-4-thiazolidincarbonsäure: Eine Lösung von 2.09 g (10 mmol) der Carbonsäure²⁸⁾ und 1.15 g (10 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 20 ml wasserfreiem DMF wurde unter Rühren portionsweise mit 2.06 g (10 mmol) DCC versetzt. Nach 16 h wurde der Dicyclohexylharnstoff abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der rohe Hydroxysuccinimidester in 30 ml wasserfreiem Methanol aufgenommen. Nach 24 h wurde i. Vak. eingengt und eine Lösung des öligen Rückstands in 50 ml CH_2Cl_2 nacheinander mit gesätt. wäbr. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels wurde i. Vak. der Ölpumpe aus einem Kugelrohr destilliert; Badtemp. 120°C; Ausb. 1.80 g (81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.86$ (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, NH), 3.07–3.55 (m; 2H, SCH₂), 3.71 (s; 3H, OCH₃), 3.71–4.28 (m; 1H, CHCO), 5.77 und 5.51 (s; 5:4, zusammen 1H, S–CH–N), 7.16–7.63 (m; 5H, Aromaten-H).

b) Aus (*S*)-*H*-Cys-OCH₃·HCl und Benzaldehyd: Eine Lösung von 3.45 g (20 mmol) (*S*)-H-Cys-OCH₃·HCl in 15 ml Wasser wurde portionsweise mit 2.00 g (20 mmol) KHCO₃ und danach mit einer Lösung von 2.33 g (22 mmol) Benzaldehyd in 15 ml Ethanol versetzt. Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingengt und der mit Wasser verdünnte Rückstand mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die getrocknete organische Lösung lieferte wie bei a) 3.90 g (87%) **12**.

N-Benzyliden-dehydroalanin-methylester (**14**) ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskop. Nachweis in CD_3CN -Lösung): Zu einer eisgekühlten Lösung von 223 mg (1 mmol) **12** in 3 ml CD_3CN wurden unter Rühren nacheinander 830 mg (3 mmol) Ag_2CO_3 und 30 mg DBU gefügt. Nach 2.5 h bei gleicher

Temp. wurde der Suspension 1 ml einer nahezu farblosen Lösung entnommen. Im NMR-Spektrum dieser Probe wurden neben den DBU-Signalen ausschließlich die Signale von **14** gefunden. Im Laufe von mehreren Stunden trat Dunkelfärbung der Lösung und deutliche Zersetzung ein. Ebenso zersetzte sich **14** beim Versuch zur Isolierung aus der CD_3CN -Lösung bei -5°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 3.76$ (s; 3 H, OCH_3), 5.26 (s; 1 H) und 5.63 (s; 1 H, $\text{CH}_2=$), 7.33–7.60 (m; 3 H, Aromaten-H), 7.60–7.97 (m; 2 H, Aromaten-H), 8.30 (s; 1 H, $\text{ArCH}=\text{}$).

N-Benzyliden-S-methyl-(S)-cystein-methylester [(S)-13]

a) *Aus (S)-H-Cys(Me)OCH₃ · HCl und Benzaldehyd*: Zu einer Lösung von 372 mg (2 mmol) des Ester-hydrochlorids und 212 mg (2 mmol) Benzaldehyd in 10 ml wasserfreiem Methanol wurde unter Rühren eine Lösung von 2 mmol NaOCH_3 in 2 ml Methanol getropft. Nach 6 h bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 20 ml CH_2Cl_2 aufgenommen. Die mit wenig eiskaltem Wasser gewaschene, über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde i. Vak. eingengt und das rohe (S)-**13** i. Vak. der Ölpumpe bei einer Badtemp. von 140 bis 150°C aus einem Kugelrohr destilliert. Ausb. 390 mg (82%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -152^\circ$ ($c = 0.992$ in Ethanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.20$ (s; 3 H, SCH_3), 3.08 (δ_{B}) und 3.21 (δ_{A}) (2 H; AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 13$ Hz, SCH_2), 3.83 (s; 3 H, OCH_3), 4.23 (δ_{X}) (1 H; X-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AX}} = 6$, $J_{\text{BX}} = 8$ Hz; CHCO), 7.40–7.63 (m; 3 H, Aromaten-H), 7.78–8.04 (m; 2 H, Aromaten-H), 8.44 (s; 1 H, $\text{ArCH}=\text{}$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (237.2) Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90 S 13.49

Gef. C 60.51 H 6.16 N 5.72 S 13.20

b) *Aus 12*: Eine Lösung von 223 mg (1 mmol) **12** in 30 ml wasserfreiem Dioxan wurde nach Zugabe von 830 mg (3 mmol) Ag_2CO_3 3.5 h bei Raumtemp. und anschließend 25 min bei 40°C gerührt. Danach wurden 2 ml Methylbromid zugefügt und die Suspension weitere 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennen der Silber-Salze wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand wie bei a) weiterbehandelt. Ausb. 150 mg (63%) (S)-**13**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts befanden sich neben den Signalen von **13** noch die von etwa 25% **14**.

N-Benzyliden-S-methyl-(RS)-cystein-methylester (RS-13): Eine Lösung von 223 mg (1 mmol) **12** in je 15 ml wasserfreiem Dioxan und THF wurde bei 0°C mit 830 mg (3 mmol) Ag_2CO_3 versetzt und nach Zugabe von 30 mg DBU 5 h bei gleicher Temp. gerührt. Danach wurde die Suspension mit 2 ml Methanthiol versetzt und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennen der Silbersalze wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand an der Ölpumpe aus einem Kugelrohr destilliert. Badtemp. $140-150^\circ\text{C}$; Ausb. 210 mg (89%). Bis auf den Drehwert ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.6^\circ$) stimmte die Substanz in allen Eigenschaften mit (S)-**13** überein.

Literatur

- 1) XXVII. Mittel.: E. Öhler, E. Prantz und U. Schmidt, Chem. Ber. **111**, 1058 (1978).
- 2) XIII. Mittel.: Lit.¹⁾
- 3) Eine Übersicht findet man bei L. Davis und D. E. Metzler in The Enzymes, 3d ed., Vol. 7, Kap. 2, P. D. Boyer, Ed., Academic Press, New York 1972.
- 4) U. Schmidt und E. Prantz, Angew. Chem. **89**, 345 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 328 (1977).
- 5) R. Grigg und J. Kemp, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 125.
- 6) R. J. Stoodley, Chem. Ind. (London) **1977**, 377.
- 7) K. Körte und U. Schmidt, Monatsh. Chem. **102**, 207 (1971).
- 8) F. Bergel, K. R. Harrap und A. M. Scott, J. Chem. Soc. **1962**, 1101.
- 9) F. Bergel und K. R. Harrap, J. Chem. Soc. **1961**, 4051.
- 10) Y. Karube und Y. Matsushima, J. Am. Chem. Soc. **98**, 3725 (1976).

- ¹¹⁾ Y. Murakami und H. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **48**, 125 (1975).
- ¹²⁾ A. H. Cook und J. M. Heilbron in *The Chemistry of Penicillin*, H. T. Clarke, J. R. Johnson, and R. Robinson, Ed., S. 921, Princeton University Press, Princeton 1949.
- ¹³⁾ M. Friedman in *The Chemistry and Biochemistry of the Sulfhydryl Group in Amino Acids, Peptides and Proteins*, Kap. 4, Pergamon Press, Oxford 1973.
- ¹⁴⁾ Auf eine stereochemische Zuordnung der bei der Kondensation entstehenden C-2-Diastereomeren wurde verzichtet, da ihre Kenntnis für die folgende Eliminierungsreaktion ohne Bedeutung ist. Vgl. dazu J. Mc. Millan und R. J. Stoodley, *Chem. Commun.* **1968**, 11.
- ¹⁵⁾ Zur Synthese von *N*-Acyldehydroaminosäuren aus *N*-Acylcystein- bzw. -penicillamin-Derivaten vgl. P. Blondeau, R. Gauthier, C. Berse und D. Gravel, *Can. J. Chem.* **49**, 3866 (1971), sowie D. Gravel, R. Gauthier und C. Berse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1322.
- ¹⁶⁾ H. Poisel und U. Schmidt, *Chem. Ber.* **108**, 2547 (1975).
- ¹⁷⁾ H. Poisel, *Chem. Ber.* **110**, 942 (1977).
- ¹⁸⁾ U. Schmidt und E. Öhler, *Angew. Chem.* **89**, 344 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 327 (1977).
- ¹⁹⁾ U. Schmidt und E. Öhler, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ²⁰⁾ Zusammenfassung bei L. F. Lindoy, *Coord. Chem. Rev.* **4**, 41 (1969).
- ²¹⁾ E. Bayer, *Angew. Chem.* **73**, 659 (1961).
- ²²⁾ E. Bayer, *Angew. Chem.* **76**, 76 (1964); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **3**, 325 (1964).
- ²³⁾ E. Bayer und E. Breitmaier, *Chem. Ber.* **101**, 1579 (1968).
- ²⁴⁾ R. R. Luhowy, R. F. W. Ciecuch und F. Meneghini, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1285.
- ²⁵⁾ J. J. Pesek und J. H. Frost, *Tetrahedron* **31**, 907 (1975).
- ²⁶⁾ C. M. Mc. Closkey und G. H. Coleman, *Org. Synth., Coll. Vol.* **3**, 434 (1955).
- ²⁷⁾ Lit.¹²⁾, S. 962.
- ²⁸⁾ R. Riemschneider und G. A. Hoyer, *Z. Naturforsch., Teil B* **17**, 765 (1962).

[94/78]