

Beiträge zur Kenntnis der Reaktionsfähigkeit des Penicillamins und seiner Derivate

Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 98. Mitt.¹

Friedrich Asinger* und Karl-Heinz Gluzek²

Institut für Technische Chemie und Petrolchemie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, D-5100 Aachen, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 19. April 1982. Angenommen 5. Mai 1982)

On the Reactivity of Penicillamine and Its Derivatives. Joint Reaction of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia with Ketones, 97

DL-Penicillamine-hydrochloride was condensed with various aldehydes (**1-22**) and ketones (**23-28**) to the corresponding 5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid hydrochlorides and the free bases respectively. Their methyl-esters were obtained with diazomethane or methanol (**29-35**). Various 5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acids were formylated in position 3 (**36-39**). The reactivity of the carboxylic group was studied for 3-formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid. Substituted *N*-penicillaminamides were obtained for the first time (**40-53**). Also some *S*-alkylated penicillamines were prepared (**54-60**). By diazotation of 2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidine-4-carbonamide or of penicillaminamide itself, 2-carbamyl-3,3-dimethyl-ethylene-sulfide was obtained.

(*Keywords: 3-Formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidine-carboxylic acid amides; N-Formyl-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acids; S-Alkylpenicillamines*)

Einleitung

Das vollsynthetische, technisch verwendete Verfahren zur Herstellung von *D*-Penicillamin³ beruht auf der Einwirkung von Blausäure auf 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-3-thiazolin⁴ und Verseifung des quanti-

* Herrn Prof. Dr. *Erich Ziegler* mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

⁴ Monatshefte für Chemie, Vol. 114/1

tativ gebildeten 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitrils mit Salzsäure.

2-Isopropyl-5,5-dimethyl-3-thiazolin wird durch Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf *i*-Butyraldehyd in fast 80% Ausbeute erhalten, wenn man das bei der Umsetzung entstehende Wasser (vorzugsweise mit siedendem *i*-Butyraldehyd als Schlepptomittel) entfernt⁵.

Das gleiche Thiazolin-3 kann auch ausgehend von α -Chlor- oder α -Bromisobutyraldehyd in einem Eintopfprozeß hergestellt werden, wenn man diese Aldehyde mit Natriumhydrogensulfid zum α -Mercapto-isobutyraldehyd umsetzt und anschließend ohne Isolierung mit *i*-Butyraldehyd und gasförmigem Ammoniak behandelt⁶.

Die Überführung des 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitrils in *DL*-Penicillamin, bei der die Cyangruppe verseift und der Thiazolidinring unter Freisetzung von *i*-Butyraldehyd gespalten werden muß, erfolgt zweckmäßig in Stufen.

Man führt zuerst dabei das Nitril bei milden Temperaturen mit Chlorwasserstoff in Gegenwart des für die Amidbildung nötigen Wassers praktisch quantitativ in das Carbonsäureamid über⁷. Durch diese Maßnahme wird eine teilweise Spaltung des Nitrils in Blausäure und Thiazolidin verhindert, die beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure teilweise abläuft, was beträchtliche Ausbeuteverluste mit sich bringt.

Das Amid wird dann anschließend unter drastischen Bedingungen zum Carbonsäurehydrochlorid verseift.

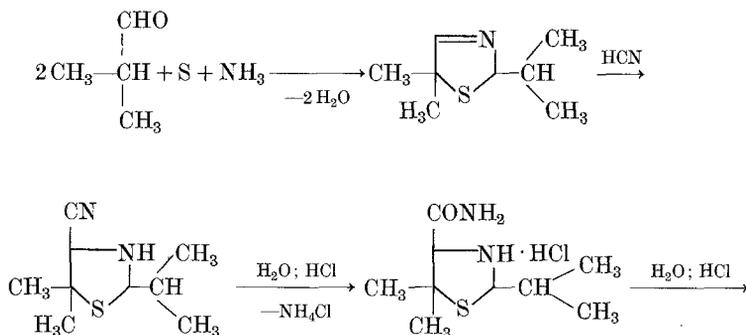
Die Spaltung des ziemlich stabilen Thiazolidinringes zu *DL*-Penicillaminhydrochlorid (I) und *i*-Butyraldehyd erfolgt im stark sauren Medium bei gleichzeitiger Entfernung des Aldehyds mit Wasserdampf aus dem Gleichgewicht.

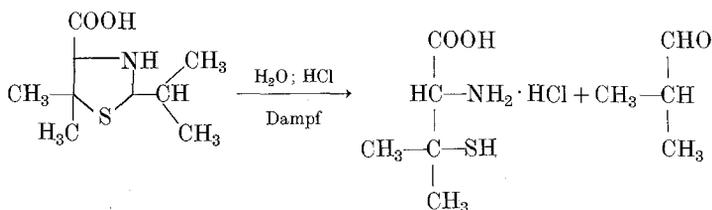
Aus dem Penicillaminhydrochlorid kann man das *DL*-Penicillamin (II) z. B. mit Triethylamin in Freiheit setzen.

Das medizinisch wichtige *D*-Penicillamin wird durch Racematspaltung mit einer geeigneten Hilfsbase über die *DL*-3-Formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure gewonnen^{3,2}.

L-Penicillamin wird durch Kochen mit katalytischen Mengen Essigsäureanhydrid quantitativ racemisiert⁸.

Das Formelschema faßt die einzelnen Reaktionen zusammen:





I

Ergebnisse und Diskussion

DL-Penicillamin (**II**) ist eine mehrfunktionelle Aminosäure, deren Reaktionen durch die α -Amino- β -Mercaptogruppe und die Carboxylgruppe geprägt sind.

Besonders charakteristisch sind die Ringschlußreaktionen mit Carbonylverbindungen zu in Stellung-2 verschieden substituierten 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren, die dann in weitere Derivate wie Ester, Formylverbindungen, Amide, S-Alkylderivate etc. umgewandelt werden können.

Die bisher bekannteste Ringschlußverbindung ist das sogenannte Acetonaddukt von **I**, die 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (**III**). Es bildet sich rasch und praktisch quantitativ beim Vermischen von **I** mit Aceton und wird auch rasch wieder gespalten, wenn man es mit angesäuertem Wasser erhitzt, wobei das Aceton abdestilliert.

Andere 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren sind in Abhängigkeit von den Substituenten in 2-Stellung, insbesondere dann, wenn dort noch ein Wasserstoffatom vorhanden ist, oft wesentlich schwerer spaltbar⁹.

Für die von uns ausgeführten Ringschlußreaktionen mit Aldehyden verwendeten wir **I** wie es aus der Ringspaltung von 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure anfällt.

Bei Verwendung von niederen Aldehyden wurde **I** mit einem Überschuß (gegebenenfalls in Methanol) vermischt, dann wurde nach kurzer Einwirkung der Aldehyd bzw. das Methanol abdestilliert und der Rückstand aus Methanol/Ether umgefällt.

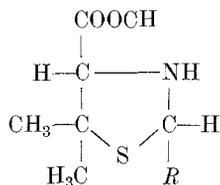
Tab. 1 zeigt die Ausbeuten und Schmelzpunkte der Hydrochloride und der freien Basen, die aus alkoholischer Lösung mit z. B. Na- oder Kaliumacetat hergestellt werden können.

Die freien Thiazolidin-4-carbonsäuren liegen teilweise oder vollständig in der Betainstruktur vor.

Sie können gleich nach der Umsetzung von **I** mit dem Aldehyd durch Zugabe der äquivalenten Menge Natronlauge oder Soda erhalten werden.

Die Umsetzung von **I** mit Ketonen erfolgt wie bei den Aldehyden; in Tab. 2 sind einige Beispiele angegeben. Die Herstellung der freien Basen aus den Hydrochloriden wird ebenfalls wie bei den Präparaten in Tab. 1 ausgeführt.

Tabelle 1. *5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochloride und deren freie Basen aus DL-Penicillamin-hydrochlorid (I) und Aldehyden (R = Rest an der Formylgruppe)*



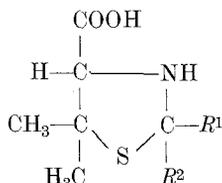
Nr.	Aldehyd	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
1	Acetaldehyd	Hydrochlorid 64	195—196 Zers.
2	Propionaldehyd	Hydrochlorid 80	191,5—192,5 Zers.
3	Propionaldehyd	Freie Base 46	175 Zers.
4	<i>n</i> -Butyraldehyd	Hydrochlorid 88	183—184 Zers.
5	<i>i</i> -Butyraldehyd	Hydrochlorid 83	201—203 Zers.
6	<i>i</i> -Butyraldehyd	Freie Base 90	181—182,5
7	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	Hydrochlorid 48	164,5—166 Zers.
8	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	Freie Base 88	155
9	<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyd	Dihydrochlorid 31	197—201 Zers.
10	<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyd	Freie Base 38	149—151 Zers.
11	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	Freie Base 36	147—147,5 Zers.
12	<i>p</i> -Toluylaldehyd	Hydrochlorid 82	166—167 Zers.
13	<i>p</i> -Toluylaldehyd	Freie Base 56	137—137,5 Zers.
14	Piperonal	Hydrochlorid 80	181—184 Zers.
15	Piperonal	Freie Base 47 + 1 mol Kristall- wasser	100—102
16	Thiophen-2-Aldehyd	Hydrochlorid 94	169—170 Zers.
17	Thiophen-2-Aldehyd	Freie Base 78	128

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Aldehyd	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
18	2-Nitrothiophen-5-aldehyd	Hydrochlorid 71	171,5—172 Zers.
19	2-Nitrothiophen-5-aldehyd	Freie Base 26	141—142 Zers.
20	Hexahydrobenzaldehyd	Hydrochlorid 57	182—184 Zers.
21	Hexahydrobenzaldehyd	Hydrochlorid 34	155—157 Zers.
22	Chloral (bildet kein Hydrochlorid)	Freie Base 95	163—164 Zers.

Im Vergleich zum Cystein weist das Penicillamin gegenüber bestimmten Carbonylverbindungen eine verminderte Reaktivität auf. Während ersteres beispielsweise mit *p*-Benzochinon¹⁰ und *D*-Glucose¹¹ reagiert, versagt die Umsetzung mit Penicillamin bei Acetophenon¹² und 4-Nitroacetophenon aus sterischen Gründen. Cyclooctanon reagiert mit **I** nicht, Cyclododekanon setzt sich glatt um; dies ist ein Beweis für die konformative Sonderstellung mittlerer Ringe, die erst bei höheren C-Zahlen wieder zur Thiazolidinbildung befähigt sind (vgl. **28**).

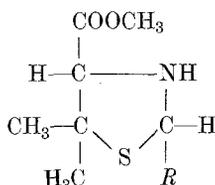
Die Tab. 2 gibt einige Beispiele zur Umsetzung von **I** mit Ketonen an.

Tabelle 2. 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochloride und deren freie Basen aus **I** und Ketonen

Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
23	—(CH ₂) ₄ —		Hydrochlorid 75	211—213 Zers.
24	—(CH ₂) ₄ —		Freie Base 76	181—182 Zers.
25	—(CH ₂) ₅ —		Hydrochlorid 82	227—228 Zers.
26	—(CH ₂) ₅ —		Freie Base 90	198 Zers.
27	—(CH ₂) ₂ —N—(CH ₂) ₂ — CH ₃		Hydrochlorid 79	233 Zers.
28	—(CH ₂) ₁₁ —		Hydrochlorid 39	190,5—192 Zers.

Ester von 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren

5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuremethylester können mit guten Ausbeuten aus den verschiedenen in 2-Stellung substituierten Vertretern mit Diazomethan erhalten werden. Sie sind als freie Basen destillierbar und besitzen einen charakteristischen Geruch. Tab. 3 gibt einige Beispiele an. In Einzelfällen kann man auch eine direkte Veresterung mit Methanol in Gegenwart von konz. Schwefelsäure oder Chlorwasserstoff ausführen.

Tabelle 3. *5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (mit CH₂N₂)*

Nr.	R	Ausbeute (%)	Siedepunkt (°C/Torr)	n_D^{20}	Bemerkungen
29	H	92	78/0,5	—	Schmp. 43—44°
30	—CH ₃	91	50/0,1	1,4893	
31	—CCl ₃	91	114/0,1	—	gelb; zersetzlich
32	—C ₂ H ₅	89	65/0,1	1,4877	
33	<i>n</i> -C ₃ H ₇	97	78/0,3	1,4845	
34	<i>i</i> -C ₃ H ₇	69	78—79/0,3	1,4858	Mit Methanol verestert
35	—(CH ₂) ₅ —	94	112/0,35	—	siehe 25

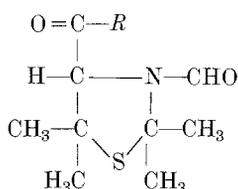
Formylierung von 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure

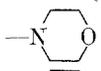
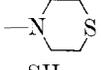
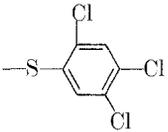
Ein elegantes Verfahren zur Formylierung wurde von *du Vigneaud* et al. angegeben¹³, bei dem das gemischte Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure bei 0—10° als Formylierungsmittel dient. Bei Einsatz von Hydrochloriden arbeitet man in Gegenwart von Natriumformiat zur Bindung des Chlorwasserstoffs. Der Formylrest kann mit 1,5 N Salzsäure bei RT wieder abgespalten werden¹⁴. Die Formylprodukte sind ihrer Zwitternatur beraubt, und die Löslichkeit in organischen Solventien steigt stark an, was für Umsetzungen in wasserfreien Medien von Bedeutung ist.

Tab. 4 faßt einige Beispiele zusammen.

Tab. 5 faßt die Ergebnisse zusammen. Es handelt sich durchweg um gut kristallisierende Verbindungen, die in den meisten organischen Lösungsmitteln (außer Petrolether) leicht löslich sind. Für die Umsetzung von sec. Aminen ist die Synthese ungeeignet. Die Darstellung von **49** und **50** gelang aber über das Säurechlorid, das mit einem 50%igen Überschuß an Thionylchlorid in absol. Benzol bei RT hergestellt wurde. Die Synthese von **53** wurde durch Einwirkung von Chlor-

Tabelle 5. *Substitutionsprodukte in der Carboxylgruppe der 3-Formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure*



Nr.	R	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
40	—NHCH ₃	30	111
41	—NHC ₂ H ₅	42	107
42	—NHC ₃ H ₇ (<i>n</i>)	21	93
43	—NHC ₃ H ₇ (<i>i</i>)	20	142—143
44	—NH—N=C(CH ₃) ₂	16	162—164
45	—NH—NH—C ₆ H ₅	35	218,5
46	—NH— 	43	151—153
47	—NH—CH ₂ —C ₆ H ₅	48	161
48	—NH—CH—C ₆ H ₅ CH ₃	10	156—157
49	—N 	24	124—126
50	—N 	8	110—111
51	—SH	34	188,5—189
52	—S 	21	126—127
53	—O—CH ₂ CN	66	66,5—67,5

acetonitril auf das Triethylammoniumsalz der 2,2,5,5-Tetramethylthiazolidin-4-carbonsäure bewerkstelligt¹⁷. Die Entformylierung¹⁴ und die Aufspaltung des Thiazolidin-Ringes zum entsprechenden Penicillaminamidderivat gelingt einfach durch Behandlung mit methanolischer Salzsäure unter Abdestillieren von Aceton. Will man den Thiazolidinring erhalten, kocht man nachher kurz mit Aceton auf.

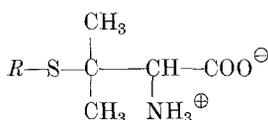
S-Alkylierungsprodukte von DL-Penicillin

Sie werden zweckmäßig durch Einwirkung von Halogenalkylen auf das Na-Salz in flüssigem Ammoniak dargestellt¹⁸.

Dazu wurde 0,1 mol **II** in etwa 50 ml flüss. Ammoniak gelöst und mit 0,21 mol Natrium bis zur bleibenden Blaufärbung versetzt. Hierauf wird das Alkylhalogenid zugesetzt und das Ammoniak verdunsten gelassen. Der feste Rückstand wird mit Salzsäure angesäuert, mit Wasser ausgekocht und über P₂O₅ getrocknet.

Tab. 6 gibt die verschiedenen auf diesem Wege hergestellten S-Alkyl-penicillamine wieder. Die Ausbeuten betragen 55—90%, die gebildeten Thioether sind zumeist hochschmelzende Verbindungen mit ausgeprägter Zwitterionenstruktur, die in Wasser oder organischen Lösungsmitteln kaum löslich sind.

Tabelle 6. *S-Alkylderivate des Penicillamins, durch S-Alkylierung mit prim. Alkylhalogeniden in flüssigem Ammoniak*

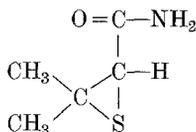


Nr.	Alkylhalogenid	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
54	Ethylbromid	63	243—245
55	Allylbromid	72	194—195,5
56	Allylbromid*	32	191—191,5
57	<i>n</i> -Butylchlorid	74	248—249
58	<i>i</i> -Butylbromid	54	236—237
59	Crotylbromid	58	208—209
60	<i>n</i> -Hexylchlorid	79	223—224

* Umsetzung in wäßrigem Milieu.

Verschiedene Umsetzungen

Diazotierung von Thiazolidin-carbonsäuren führt zu *N*-Nitrosoverbindungen¹⁹. Auch die Amide von 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren, die durch ihre Substituenten in 2-Stellung schwer hydrolysierbar geworden sind (wie z. B. **5**) liefern ebenfalls die entsprechenden Nitrosoderivate. Liegen aber leicht hydrolysierbare Amide vor, die während der Diazotierung bereits zum freien Penicillaminamid zerfallen, wie z. B. das Amid des „Acetonadduktes“, (2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäureamid) oder das Penicillaminamid selbst, nimmt die Reaktion einen anderen Verlauf und man erhält das 2-Carbamyl-3,3-dimethyl-ethylensulfid mit einer Ausbeute von 22% in Form von farblosen Nadeln vom Schmp. 134—135.

**Dank**

Wir danken dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Zusätzlich zu den im Text angeführten Analysen (C,H,N,S, evtl. Cl; Mol.-Gew.) wurden auch für alle anderen Verbindungen diese Werte bestimmt. In allen Fällen waren die gefundenen Werte in sehr guter Übereinstimmung mit den berechneten.

5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochloride und deren freie Basen aus DL-Penicillamin-hydrochlorid (I) und Aldehyden (1—22)

Allgemeine Vorschrift: Man versetzt **I** mit etwas mehr als der äquivalenten Menge Aldehyd und rührt kurze Zeit in Gegenwart von Methanol. Hierauf dampft man ein, trocknet azeotrop mit Benzol, nimmt in möglichst wenig absol. Methanol auf und fällt mit absol. Ether. Die meist analysenreinen Produkte werden nochmals aus Methanol/Ether umgefällt.

Bei niedermolekularen Aldehyden arbeitet man mit einem größeren Aldehydüberschuß, der dann mit dem Methanol abdestilliert wird. Höhere feste Aldehyde setzt man in methanolischer Lösung dem Gemisch aus **I** und Methanol zu. Die Trocknung des Rückstandes erfolgt wieder durch Auskrisen des Reaktionswassers mit Benzol.

Die freie Base kann man gleich bei der Kondensation von **I** mit den Aldehyden erhalten, wenn man Alkaliacetat oder die äquivalente Menge Soda oder Alkali zusetzt, zur Trockne eindampft und aus Wasser, Methanol/Wasser, Benzol oder Benzol/Petrolether umkristallisiert. Eventuell muß vorher jedes Wasser aus dem Rückstand mit Benzol ausgekristet werden.

2,5,5-Trimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (1)

18,6 g (0,1 mol) **I** und 100 ml Acetyldehyd werden kurz gerührt. Nach Abdestillieren des Aldehydüberschusses wird aus Methanol/Aceton umgefällt. Ausb. 13,6 g (64% d. Th.), Schmp. 195—196° Zers.

2-Ethyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (2)

18,6 g (0,1 mol) **I** werden mit 50 ml Propionaldehyd und 50 ml Methanol versetzt und gerührt. Hiernach destilliert man den überschüssigen Aldehyd ab und fällt aus Methanol/Ether um. Ausb. 18 g (80% d. Th.), Schmp. 191,5—192,5° Zers.

2-Ethyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (3)

Arbeitsweise wie bei **2**. Nach Zugabe des Propionaldehydes versetzt man mit 5,8 g Soda (0,05 mol), destilliert dann den Aldehyd ab und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 9,1 g (46% d. Th.), Schmp. 175° Zers.

2-(4-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (7)

18,6 g (0,1 mol) **I** und 15,4 g (0,11 mol) 4-Chlorbenzaldehyd werden in 250 ml absol. Ethanol gelöst und mit Benzol azeotrop getrocknet. Ausb. 21,2 g (69% d. Th.). Nach Umfällen aus Methanol/Ether. Ausb. 14,8 g (48% d. Th.) **7**, Zers.-Punkt 164,5—166°. Base **8**: Ausb. 88% d. Th., Schmp. 155° aus Benzol.

2-(4-N,N-Dimethylamino-phenyl)-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-dihydrochlorid (9)

37,2 g (0,2 mol) **I** und 32,8 g (0,22 mol) *N,N*-Dimethyl-4-aminobenzaldehyd werden unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers in Benzol umgesetzt. 47,5 g rotes Produkt werden fünfmal aus Methanol/Aceton und einmal aus Methanol/Ether (HCl-gesättigt) umgefällt. Ausb. 21,8 g (31% d. Th.) rosafarbige Kristalle, Zers.-Punkt 197—201°.

Base **10**: 18,6 g **I** (0,1 mol) und 16,4 g (0,11 mol) 4-*N,N*-Dimethylamino-benzaldehyd werden in 150 ml 50%igem Methanol mit 9,8 g (0,1 mol) Kaliumacetat versetzt. 17,1 g (61% d. Th.) gelbes **10** vom Schmp. 148—150° Zers.; nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol (38% d. Th.) vom Schmp. 149—151° Zers.

2-(3,4-Dioxymethylen-phenyl)-5,5-dimethyl-4-carbonsäure-hydrochlorid (14)

18,6 g (0,1 mol) **I** und 16,5 g (0,11 mol) 3,4-Dioxymethylen-benzaldehyd (Piperonal) werden mit Benzol vom Reaktionswasser befreit. 27,8 g vom Schmp. 173—176° Zers. Nach Umfällen aus Ethanol/Benzol 25,5 g (80% d. Th.) **14**, Schmp. 181—184° Zers.

Base **15**: Aus 63,5 g (0,2 mol) **14** und 16,4 g (0,2 mol) Natriumacetat in 600 ml dest. Wasser 49,0 g (82% d. Th.) nach scharfer Trocknung über P₂O₅. Nach Kristallisation aus Methanol/Wasser, 37,0 g (62% d. Th.). Nach Umkristallisation aus Benzol/Petroether und nochmals aus Methanol/Wasser 28,4 g (47% d. Th.) an **15**. Die Verbindung enthält 1 mol Kristallwasser.

2-[5-Nitrothienyl-(2)]-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (18)

18,6 g (0,1 mol) **I** und 15,7 g (0,1 mol) 5-Nitrothiophen-2-aldehyd in 300 ml Methanol geben. 25,8 g (79% d. Th.) gelbbraune Kristalle vom Schmp. 171,5—172° Zers.

2-Cyclohexyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (20)

18,6 g (0,1 mol) **I**, 12,3 g (0,11 mol) Hexahydrobenzaldehyd in 200 ml Methanol ergeben nach Abdampfen des Lösungsmittels und azeotroper Entfernung des Reaktionswassers mit Benzol 15,8 g (56% d. Th.) **20** vom Schmp. 182—184° Zers. nach Kristallisation aus Methanol/Essigester.

Base **21**: Ausb. 34% d. Th., Schmp. 155—157° Zers. nach Kristallisation aus Methanol/Essigester.

2-Trichlormethyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (22)

37,2 g (0,2 mol) **I** und 33,1 g (0,2 mol) Chloralhydrat werden in 100 ml Methanol längere Zeit gerührt und dann filtriert. Rückstand farblose Nadelchen. In das Filtrat setzt man nochmals 0,2 mol Chloralhydrat zu. Nach 6 Kristallfraktionen erhält man insgesamt 52,8 g (95% d. Th.), Schmp. 163—164° Zers. **22** liegt als freie Base vor und gibt mit Salzsäure kein Hydrochlorid.

Umsetzung von I mit Ketonen

Die Umsetzung geschieht praktisch gleich wie bei den Aldehyden.

2,2-Tetramethylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (23)

18,6 (0,1 mol) **I** und 50 ml Cyclopentanon werden unter Rühren mit Benzol versetzt und anschließend das Benzol und dann das überschüssige Cyclopentanon abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umgefällt. 18,8 g (75% d. Th.), Schmp. 211—213° Zers.

Base **24**: Die Neutralisation von 25,2 g (0,1 mol) **23** erfolgt mit 9,8 g (0,1 mol) Kaliumacetat in 150 ml dest. Wasser. 16,4 g (76% d. Th.) nach Umkristallisation aus verd. Methanol, Schmp. 181—182° Zers.

2,2-[Bis(-dimethylen-aminoethyl)]-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (27)

18,6 g (0,1 mol) **I** und 11,3 g (0,1 mol) frisch destilliertes *N*-Methylpiperidon-4 werden unter azeotroper Entwässerung mit Benzol erhitzt. 22,1 g (79% d. Th.), Schmp. 231—232° Zers.

2,2-Undeca-methylen-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid (28)

18,6 g (0,1 mol) **I** und 18,2 g (0,1 mol) Cyclododecanon werden in Gegenwart von Benzol unter Auskreisung des Reaktionswassers umgesetzt. Ausb. 13,7 g (39% d. Th.) **28**, Schmp. 190,5—192° Zers.

5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester durch Veresterung der Säuren mit Diazomethan (29—35)

Allgemeine Vorschrift: Die Carbonsäuren bzw. deren Hydrochloride werden in Gegenwart von Ether unter Rühren mit einer etherischen Lösung von Diazomethan portionsweise versetzt bis bleibende Gelbfärbung erreicht ist. Das überschüssige Diazomethan wird durch einen Tropfen Essigsäure zerstört. Der Ether wird abgedampft, der Rückstand im Vak. destilliert.

2-Trichlormethyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (31)

27,9 g (0,1 mol) **22** werden mit 50 ml Ether vermischelt und solange mit einer etherischen Lösung von Diazomethan unter Röhren versetzt, bis die gelbe Farbe Überschuß an Methylierungsmittel anzeigt. Der Rückstand nach Abdampfen des Ethers wird destilliert. Sdp._{0,1} 114°, Ausb. 26,5 g (90,5% d. Th.). Das nach längerem Aufbewahren allmählich kristallisierende Öl ist zersetzlich.

2-Isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (34)

47,9 g (0,2 mol) **5** werden mit 250 ml Methanol versetzt und bei 50° mit Chlorwasserstoff begast. Nach Stehen über Nacht erhält man 30 g (69% d. Th.) vom Sdp._{0,3} 78—79° $n_D^{20} = 1,4858$.

Formylierung von 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochloriden (36—39)

Allgemeine Vorschrift: 0,2 mol des Hydrochlorides der Säure, 0,2 mol Natriumformiat und 200 ml Ameisensäure wasserfrei werden gemischt und bei 5° mit 100 g Essigsäureanhydrid tropfenweise versetzt. Nach Stehen über Nacht setzt man 200 ml Wasser zu, röhrt 1 h, dampft hiernach im Vak. zur Trockne ein und entwässert azeotrop mit Benzol. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, filtriert und das Filtrat mit z. B. Petrolether versetzt, worauf das Formylprodukt ausfällt.

3-Formyl-2-trichlormethyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (36)

27,9 g (0,1 mol) **22** werden in 150 ml 100%ige Ameisensäure gelöst und mit 50 ml Essigsäureanhydrid bei 5° tropfenweise unter Röhren versetzt. Nach Röhren über Nacht wird mit 50 ml Wasser verdünnt und im Vak. zur Trockne verdampft. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petrolether 13,2 g (44% d. Th.), Schmp. 171—173° Zers. Nach Kristallisation aus Wasser Schmp. 172—174° nach vorherigem Sintern bei 155°.

3-Formyl-2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (37)

In ein Gemisch aus 120 g (0,5 mol) **5**, 33 g (0,5 mol) Natriumformiat und 400 ml wasserfreier Ameisensäure werden bei 5° 200 ml Essigsäureanhydrid unter Röhren eingetropt und über Nacht stehengelassen. Dann fügt man 200 ml Wasser zu, dampft im Vak. zur Trockne ein und trennt das restliche Wasser azeotrop mit Benzol ab. Man nimmt den Rückstand in Essigester auf, filtriert und versetzt das Filtrat mit Petrolether. 85 g (73% d. Th.), Schmp. 106—108°.

3-Formyl-2-(4-chlorphenyl)-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (38)

61,6 g (0,2 mol) **7** und 13,6 g (0,2 mol) Natriumformiat werden mit 200 ml Ameisensäure und später mit 100 ml Essigsäureanhydrid bei 5° versetzt. Die weitere Aufarbeitung wie bei **37**. Man kristallisiert aus Benzol/Petrolether (60—80). **38** scheidet sich erst nach vier Tagen in Form farbloser Kristalle ab. Ausb. 34,8 g (58% d. Th.), Schmp. 168—169°.

39 wird auf die gleiche Weise aus 23,8 g (0,095 mol) **23**, 6,5 g (0,095 mol) Natriumformiat, 150 ml Ameisensäure und 50 ml Essigsäureanhydrid hergestellt. 19,5 g (84% d. Th.), Schmp. 157—158° aus heißem Wasser.

Darstellung von N-substituierten Carbonamiden der 3-Formyl-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin-4-carbonsäure (40—53)

Allgemeine Vorschrift (Gemischte Anhydridsynthese): 43,4 g (0,2 mol) 3-Formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure werden in 300 ml absol. THF gelöst und mit 20,2 g (0,2 mol) Triethylamin versetzt. Hierauf kühlt man auf -10 — -40° ab und fügt 21,8 g (0,2 mol) Chlorkohlensäureester in einem Guß unter Rühren zu, worauf das Triethylammoniumhydrochlorid sofort ausfällt. Nach 5 min setzt man 0,2 bis 0,22 mol des Amins oder dessen wäßrige Lösung auf einmal zu, wobei die Temperatur auf 0° steigen kann. Man entfernt nach 30 min die Kühlvorrichtung, läßt auf RT erwärmen und arbeitet folgendermaßen auf: Das Lösungsmittel wird im Vak. abgedampft, der Rückstand mit 300 ml Chloroform versetzt und zweimal mit je 100 ml 1 N Salzsäure und 1 N Natronlauge durchgeschüttelt und hiernach mit 100 ml dest. Wasser neutral gewaschen, getrocknet, das Chloroform abgedampft und umkristallisiert.

Aus der alkalischen Phase kann durch Ansäuern mit 20 ml konz. Salzsäure unumgesetztes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Bei der Herstellung von **40** und **41** setzt man dem gemischten Anhydrid 35%ige Methyl- bzw. Ethylaminlösungen in Wasser zu. Die anfallenden Umsetzungsprodukte kristallisiert man aus Benzol/Petrolether oder Aceton/Petrolether um. **42** und **43** werden durch Zusatz der *n*- bzw. *i*-Propylamine ohne Lösungsmittel erhalten. **45** fällt bereits bei der Aufarbeitung als unlöslicher, gelbbrauner, kristalliner Niederschlag an. Er ist ohne Kristallisation analyserein. **47** wird mit 50%iger Ausbeute erhalten. Nach Kristallisation aus Essigester/Petrolether verbleiben 48%, Schmp. 161° , 21% d.Th. Ausgangsprodukt wird zurückerhalten. **48** kristallisiert aus Essigester/Petrolether erst nach einem Monat aus. 50% des Ausgangsproduktes wurde zurückerhalten. Die Umsetzung mit Dimethylamin bzw. mit Morpholin verläuft negativ.

Morpholin und Thiomorpholin wurden zu **49** und **50** mit Hilfe des Säurechlorides umgesetzt.

3-Formyl-2,2,5,5-tetramethyl-4-carbonsäure-morpholid (49)

21,7 g (0,1 mol) der Carbonsäure, 17,9 g (0,15 mol) Thionylchlorid und 0,5 ml DMF werden in 300 ml wasserfreiem Benzol 16 h bei RT und strengem Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Zur Entfernung des gelösten Chlorwasserstoffes dampft man die rote Lösung des Säurechlorids im Vak. zur Trockne ein, nimmt in 200 ml Chloroform auf und gießt in eine Lösung von 34,8 g (0,4 mol) Morpholin in 100 ml CHCl_3 . Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels nimmt man in 500 ml Methanol auf, entfärbt mit A-Kohle und kristallisiert nach Abdampfen des Alkohols aus Aceton/Petrolether um. Ausb. 7 g (24% d. Th.), Schmp. 124 — 126° .

Das Thiomorpholid **50** wurde auf die gleiche Weise erhalten.

Bei der Herstellung der 3-Formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-thiocarbonsäure **51** wurde in das gemischte Anhydrid bei -30° 30 min ein kräftiger Schwefelwasserstoffstrom eingeleitet. Nach 2 h Rühren bei RT saugt man das abgeschiedene Triethylammoniumchlorid ab und verdampft das Lösungsmittel im Vak. Nach Aufnehmen in 200 ml CHCl_3 schüttelt man mit 100 ml dest. Wasser durch und kristallisiert nach Abdest. des CHCl_3 zweimal aus Benzol um. 15,8 g (34% d. Th.) Thiosäure **51**, die bei 150° zu erweichen beginnt und bei $188,5$ — 189° schmilzt Zers.

52 wurde erhalten durch Zusatz des festen 2,4,5-Trichlor-thiophenols zum gem. Anhydrid. Nach dreimaliger Extraktion mit je 100 ml 1 N NaOH erhält

man aus der alkalischen wäßrigen Phase durch Ansäuern 27% d. Th. Ausgangsprodukt zurück. Nach Neutralwaschen der Chloroformphase mit 100 ml dest. H₂O erhält man nach dreimaligen Umkristallisieren aus Benzol/Petrolether 21% d. Th. **52** in Form gelber Nadeln vom Schmp. 126—127°.

3-Formyl-2,2,5,5-tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-cyanomethylester (53)

21,3 g (0,1 mol) Carbonsäure, 11,0 g (0,11 mol) Triethylamin und 8,3 g (0,11 mol) Chloracetonitril werden in 250 ml Essigester 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Filtration vom Triethylaminhydrochlorid wird das Lösungsmittel abgedampft, durch 300 ml Chloroform ersetzt und zuerst mit 50 ml 1 N Natronlauge, dann mit 100 ml 1 N Salzsäure und schließlich mit 100 ml dest. Wasser durchgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Chloroforms und Umkristallisieren aus Essigester/Hexan erhält man 16,8 g (65,5% d. Th.) **53**, Schmp. 66,5—67,5°. 8,5% d. Th. Ausgangsprodukt werden zurückerhalten.

Entformylierung von 49

8,9 g (0,031 mol) **49** gelöst in 150 ml absol. Methanol werden 1 min mit HCl begast und danach 24 h bei RT stengelassen. Nach Abdampfen des CH₃OH zur Trockne im Vak., setzt man 50 ml Aceton zu und engt auf 15 ml ein und filtriert. 8,2 g (87% d. Th.), Schmp. 184—185° Zers.

S-Alkylierung von Penicillamin (II) mit Natrium in flüssigem Ammoniak

Allgemeine Vorschrift: 14,9 g (0,1 mol) Penicillamin (**II**) werden in 500 ml flüssigem Ammoniak, die sich in einem 11 Dreihalskolben mit Rührer, Gasableitungsrohr mit aufgesetztem Natronkalktrockenrohr und Tropftrichter mit Druckausgleich befinden, mit kleinen Portionen von insgesamt 4,8 g Natrium (0,21 mol) versetzt, bis die Lösung mindestens 5 min blau bleibt. Durch den Tropftrichter werden 0,11 mol des Alkylhalogenids eingetropft und das Ammoniak wird hiernach verdunsten gelassen. Wenn alles Ammoniak verdampft ist, nimmt man in 200 ml dest. Wasser auf, dampft im Vak. zur Trockne ein, fügt ein Lösung von 10 ml konz. Salzsäure und 190 ml dest. Wasser hinzu und erhitzt 10 min zum Sieden. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und im Vak. über P₂O₅ getrocknet.

Alle in Tab. 6 aufgeführten S-Alkylderivate wurden nach der allgemeinen Vorschrift hergestellt. **56** wurde auch im wäßrigen alkalischen Medium erhalten.

14,9 g (0,1 mol) **II** werden in 300 ml Wasser und 12 g (0,3 mol) Ätznatron gelöst, auf 5° abgekühlt, unter Rühren mit 18,1 g (0,15 mol) Allylbromid versetzt und 24 h gerührt. Hierauf säuert man mit 10 ml konz. Salzsäure an und engt im Vak. auf 200 ml ein. 6,1 g (32% d. Th.) **56**, Schmp. 190—191,5°.

S-(2,4-Dinitrophenyl)-N-acetyl-penicillamin

9,55 g (0,05 mol) N-Acetylpenicillamin werden mit 12,6 g (0,15 mol) Natriumhydrogencarbonat und 10,2 g (0,055 mol) 2,4-Dinitrofluorbenzol in 100 ml dest. Wasser 2 h bei RT gerührt. Nach zweimaligen Ausethern und je 50 ml Ether zur Entfernung des überschüssigen Dinitrofluorbenzols säuert man mit 15 ml konz. Salzsäure an, woraus zunächst ein Öl anfällt, das beim Reiben durchkristallisiert. Aus 50%igem Methanol erhält man beim Umkristallisieren 10,2 g gelbe Kristalle (57% d. Th.), Schmp. 183° Zers.

3-Nitroso-2-isopropyl-5,5-dimethyl-4-carbonamid

119,4 g (0,5 mol) 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-4-carbonamid-hydrochlorid⁷ und 50 ml konz. Salzsäure in 300 ml Wasser werden auf 5° gekühlt. Hierauf setzt man unter Rühren 41,4 g (0,6 mol) Natriumnitrit in 200 ml Wasser derart zu, daß die Temp. nicht über 5° steigt. Hiernach rührt man noch 30 min, filtriert das ausgefallene Produkt ab, wäscht zweimal mit je 100 ml Eiswasser und kristallisiert aus Benzol/Petrolether um. 48,5 g (42% d. Th.) gelbe Nadelchen, Schmp. 110—115°.

2-Carbamyl-3,3-dimethyl-ethylensulfid

45,0 g (0,2 mol) 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonamid werden in 200 ml Wasser und 20 ml konz. Salzsäure mit einer Lösung von 13,8 g (0,2 mol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser so versetzt, daß die Innentemperatur 5° nicht übersteigt. Die rote grünfluoreszierende Lösung wird dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Ethers wird der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. 5,5 g (21% d. Th.) farblose Nadeln, vom Schmp. 134—135°.

Literatur

- ¹ 97. Mitt.: *Asinger F., Wadehn J., Giesbertz K.*, Monatsh. Chem., im Druck.
- ² Teil der Dissertation *Gluzek K.-H.*, Technische Hochschule Aachen, 1971.
- ³ *Weigert W. M., Offermanns H., Scherberich P.*, Angew. Chem. **87**, 372 (1975). Die Arbeit beschreibt eingehend, an Hand der der Firma Degussa erteilten Patente, das von ihr ausgeführte Verfahren zur technischen Herstellung von vollsynthetischem *D*-Penicillamin und dessen Verwendung in der Pharmazie (Trolovol® Chemiewerk Homburg, Frankfurt/Main, Bayer AG, Leverkusen).
- ⁴ *Asinger F., Thiel M.*, Angew. Chem. **70**, 677 (1958); *Asinger F., Schäfer W., Witte E.-Ch.*, Angew. Chem. **76**, 273 (1964). *Asinger F., Witte E.-Ch., Schäfer W.*, Ann. Chem. **697**, 140 (1966). *Witte E.-Ch.*, Diplomarbeit und Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1963 bzw. 1965.
- ⁵ *Asinger F., Witte E.-Ch., Offermanns H., Ghyczy M.*, Jahrbuch 1967 Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen: Synthesen von Penicillamin und seinen Derivaten auf Basis von Thiazolinen-3. Köln-Opladen: Westdeutscher Verlag, 1967. Diplomarbeiten *Ghyczy M., Gluzek K.-H.*, Technische Hochschule Aachen, 1966 bzw. 1968.
- ⁶ *Thiel M., Asinger F., Schmiedel K.*, Ann. Chem. **611**, 121 (1958). *Ghyczy M.*, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1968.
- ⁷ *Asinger F., Witte E.-Ch., Schäfer W.*, Ann. Chem. **697**, 140 (1966). *Gluzek K.-H.*, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1971.
- ⁸ *Duffin W. M., Wilkins S.*, Brit. Pat. 585.436 Welcome Foundation, C.A. **41**, 4175 (1947).
- ⁹ *Riemschneider R., Hoyer G. A.*, Z. Naturforsch. **18/b**, 25 (1963); C.A. **58**, 12843 (1963). *Ratner S., Clarke H. T.*, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 200 (1937). *Woodward G. E., Schroeder E. F.*, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 1690 (1937).
- ¹⁰ *Kuhn R., Beiner H.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **77**, 606 (1944). *Kuhn R., Hammer I.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **84**, 91 (1951).
- ¹¹ *Bognar R., Somogyi L., Györgydeak Z.*, Ann. Chem. **738**, 68 (1970); vgl. hingegen *Bognar R., Györgydeak Z., Szilagyi L.*, Ann. Chem. **1979**, 701.

- ¹² *Heilbron J. M., Cook A. H.*, Brit. Pat. 584.918 (Therapeutic Res. Corp. of Great Britain Ltd.); C.A. **41**, 4175 (1947).
- ¹³ *Du Vigneaud V., Dorfmann R., Loring H. S.*, J. biol. Chem. **98**, 577 (1932).
- ¹⁴ *King F. E., Clark-Lewis J. W., Smith G. R., Wade R.*, Journ. chem. Soc. (London) **1949**, 2264.
- ¹⁵ *Levine S.*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1382 (1954).
- ¹⁶ *Wieland Th., Bernhard H.*, Ann. Chem. **572**, 190 (1951). *Boissonnas R. A., Preitner G.*, Helv. chim. Acta **36**, 874 (1951); C.A. **48**, 4441 (1954). *Vaughan jr., J. R.*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3574 (1951).
- ¹⁷ Vgl. *Schwyzler R., Iselin B., Feuer M.*, Helv. chim. Acta **38**, 69 (1955).
- ¹⁸ *Du Vigneaud V., Loring H. S., Craft H. A.*, J. biolog. Chem. **105**, 481 (1934); C.A. **28**, 6188 (1934). *Du Vigneaud V., Audrith L. F., Loring H. S.*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 4500 (1930). *Armstrong M. D., Lewis J. D.*, J. Org. Chem. **16**, 749 (1951). *Reissner D. B.*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2132 (1956).
- ¹⁹ *Clarke H. T., Johnson J. R., Robinson R.*, The Chemistry of Penicillin, S. 176. Princeton, N. J.: Princeton University Press. 1949.