

**Synthese optisch aktiver  
2-(Aminoalkyl)-4-thiazolcarbonsäuren aus  $\alpha$ -Aminosäuren  
der gleichen Konfiguration<sup>1</sup>**

**Kurze Mitteilung**

**Ulrich Schmidt\* und Peter Gleich**

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der  
Universität Stuttgart, D-7000 Stuttgart 80, Bundesrepublik Deutschland

*(Eingegangen 5. August 1985. Angenommen 19. August 1985)*

*Synthesis of Optically Active 2-(Aminoalkyl)-4-thiazole Carboxylic Acids from  
 $\alpha$ -Amino Acids of the same Configuration (Short Communication)*

Optically active 2-(aminoalkyl)-4-thiazole carboxylic acids are accessible by two step *Hantzsch* synthesis with  $\alpha$ -amino carboxylic acid thioamides and ethyl bromopyruvate.

*(Keywords: Optically active 2-(aminoalkyl)-4-thiazole carboxylic acids)*

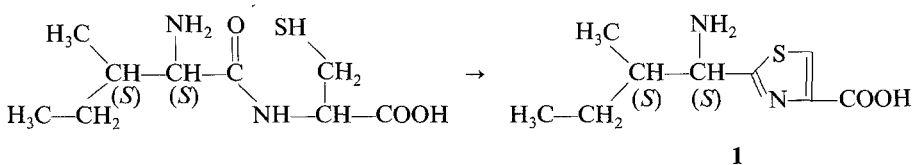
Zahlreiche lineare und cyclische, biologisch aktive Peptide aus Pilzen und niederen Meerestieren enthalten Thiazolverbindungen, die bei der Biosynthese aus Cysteinpeptiden gebildet sind. Eindeutig ablesbar ist dieser Aufbau bei Aminoalkyl-thiazolcarbonsäuren aus den Peptid-inhaltsstoffen niederer Meerestiere. Sie entsprechen in ihrer Struktur eindeutig Dehydratisierungs- und Dehydrierungsreaktionen von  $\alpha$ -Aminoacylcysteinen. Die im Cyclopeptid Ulicyclamid<sup>2,3</sup> nachgewiesene Thiazolverbindung **1** muß also aus Isoleucyl-cystein gebildet sein.

Bei der direkten *Hantzsch*-Synthese der Aminoalkylthiazolcarbonsäuren aus optisch aktiven Acylaminosäurethioamiden und Brombrenztraubensäureester tritt nahezu vollständige Racemisierung

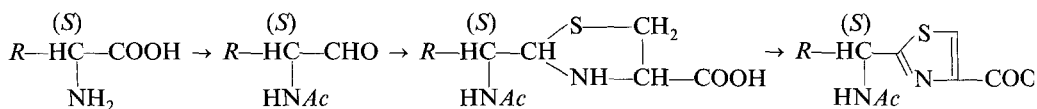
---

\* Herrn Professor Dr. *Karl Kratzl* zum 70. Geburtstag mit herzlichsten Grüßen gewidmet.

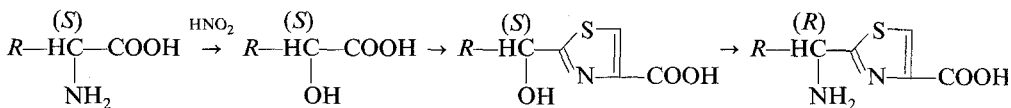
ein<sup>4</sup>. Bei der Totalsynthese der Dolastatin-Isomeren wurden deshalb von uns optisch aktive Acyloxysäurethioamide mit Brombrenztraubensäure unter Konfigurationserhaltung zu Hydroxyalkylthiazolcarbonsäuren



umgesetzt und in diesen unter *Waldenscher Umkehr* die Hydroxygruppe in die Aminogruppe umgewandelt<sup>5</sup>. Aus *S*- $\alpha$ -Aminosäuren gelangte man so über die entsprechenden *S*-Hydroxysäuren zu *S*-Hydroxyalkylthiazolcarbonsäuren und *R*-Aminoalkylthiazolcarbonsäuren (Weg I):

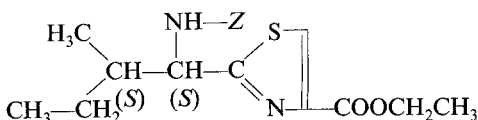
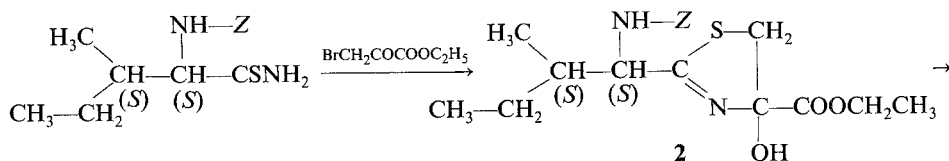


Japanische Autoren<sup>6</sup> reduzierten optisch aktive  $\alpha$ -Acylaminosäuren zu den sehr empfindlichen  $\alpha$ -Acylaminoaldehyden, kondensierten diese mit Cystein zum Thiazolidin und dehydrierten zur Aminoalkylthiazolcarbonsäure. Aus *S*-Aminosäuren sind so *S*-Aminoalkylthiazolcarbonsäuren zugänglich (Weg II):



Wir fanden, daß sich optisch aktive Aminoalkylthiazolcarbonsäuren auch aus  $\alpha$ -Aminosäurethioamiden der gleichen Konfiguration herstellen lassen, wenn man die Thiazolsynthese in zwei Stufen ablaufen läßt. Die Kondensation des optisch aktiven Acylisoleucinthioamids mit Brombrenztraubensäureester in Aceton bleibt in der Kälte auf der Stufe der Dihydroverbindung **2** stehen. Letztere kann ohne Racemisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid zur Thiazolverbindung **3** dehydratisiert werden. HPLC-Überprüfung an optisch aktiver Säule ergab weniger als

3% *S*-*R*-Alloverbindung. Die Carbobenzyloxyschutzgruppe kann mit  $\text{HBr}$ /Eisessig abgespalten werden (Weg III):



Weg III ist besonders wertvoll zum Aufbau von Aminoalkylthiazolcarbonsäuren mit zwei Asymmetriezentren, da diese Synthese unter Konfigurationserhaltung abläuft. Zum Aufbau des Thiazols **3** über die Hydroxyverbindung auf dem Weg I muß ja eine weitere *Waldensche* Umkehr eingeschlossen werden, wenn man von natürlichem und gut zugänglichem Isoleucin ausgeht.

### Experimenteller Teil

#### *(S,S)*-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-(1-amino-2-methylbutyl)-thiazol-4-carbonsäureethylester

Bei einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  gibt man 0.521 g (1.86 mmol) fein pulverisiertes *(S,S)*-*N*-Benzyloxycarbonyl-isoleucinthioamid zu einer gut gerührten Lösung von 0.363 g (1.86 mmol) Brombrenztraubensäureethylester in 1.3 ml trockenem Aceton. Nach 45 min versetzt man mit 4 ml Eiswasser und 5 ml  $\text{CHCl}_3$ . Daraufhin wird mit gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung unter kräftigem Rühren neutralisiert. Die, durch mehrmalige Extraktion erhaltenen, organischen Phasen werden vereinigt und kurzzeitig über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt sofort unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei einer Temp. von  $-10^\circ\text{C}$  mit 1.5 ml *TFAA* versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung auf  $0^\circ\text{C}$  kommen und zieht das überschüssige *TFAA* im Wasserstrahlvak. ab. Der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Nach mehrmaliger Extraktion der wäßrigen Phase werden die vereinigten org. Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das erhaltene Rohprodukt wird, nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (*PE/EE* 65:35). Ausbeute: 0.68 g (97%),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.87^\circ$  (2.41, Chloroform).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Ber.: C 60.62, H 6.43, N 7.44, S 8.52. Gef.: C 60.47, H 6.47, N 7.24, S 8.53.  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *TMS*):  $\delta = 8.07$  (s, 1 H), 7.31 (s, 5 H),

5.78 (d,  $J = 9$  Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.01 (dd,  $J = 9$  Hz, 6 Hz, 1 H), 4.41 (q,  $J = 7$  Hz, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 1.38 (t,  $J = 7$  Hz, 3 H), 1.35 (m, 2 H), 0.92 (d,  $J = 7$  Hz, 3 H), 0.90 (m, 3 H).

### Literatur

- <sup>1</sup> Aminosäuren und Peptide, 56. Mitt.; 55. Mitteilung: *Schmidt U., Lieberknecht A., Griesser H., Utz R., Beuttler Th., Bartkowiak F.*, Synthesis, im Druck.
- <sup>2</sup> Struktur: *Wasylyk J. M., Biskupiak J. E., Costello C. E., Ireland C. M.*, J. Org. Chem. **48**, 4445 (1983).
- <sup>3</sup> Synthese: *Schmidt U., Gleich P.*, Angew. Chem. **97**, 606 (1985).
- <sup>4</sup> *Dean B. M., Mijović M. P. V., Walker J.*, J. Chem. Soc. **1961**, 3394; *Seto Y., Torii K., Bori K., Inabata K., Kuwata S., Watanabe H.*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **47**, 151 (1974).
- <sup>5</sup> *Schmidt U., Utz R.*, Angew. Chem. **96**, 723 (1984).
- <sup>6</sup> *Hamada Y., Kohda K., Shioiri T.*, Tetrahedron Lett. **1984**, 5303.