

5-Substituierte 2-Thiazolin-4-carbonsäureäthylester

Von Ulrich Schöllkopf und Dieter Hoppe^[*]

In 2-Stellung unsubstituierte 2-Thiazolin-4-carbonsäureäthylester^[1,2] vom Typ (4) sind von Interesse für die Synthese von Derivaten des Penicillins^[2]. Wie wir gefunden haben, erhält man sie in guten Ausbeuten und relativ rein, wenn man eine Lösung der α -Isocyan-acrylsäureäthylester (1)^[3] in Chloroform in Gegenwart von ca. 10 Mol-% einer schwachen Base wie Triäthylamin oder Pyridin mit Schwefelwasserstoff bei 20–40°C sättigt und das Gemisch destilliert.

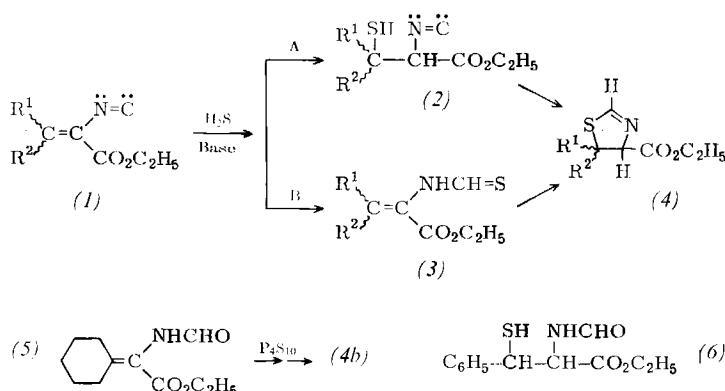


Tabelle 1. Aus α -Isocyan-acrylsäureäthylestern (1) synthetisierte 2-Thiazolin-4-carbonsäureäthylester (4).

(4)	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]	trans: cis [a]	¹ H-NMR (CCl ₄) [τ]
a	CH ₃	CH ₃	80	80–81/0.1	–	8.3 u. 8.65 (CH ₃), 2.05 (d, 2-H), 5.55 (d, 4-H)
b	—(CH ₂) ₅ —		78	100–102/ 0.05	–	2.00 (d, 2-H), 5.50 (d, 4-H)
c	(CH ₃) ₃ C	H	83	95–98/0.3	4:1	'trans: 1.95 (d, 2-H), 5.28 (q, 4-H), 5.97 (d, 5-H); cis: 2.13 (d, 2-H), 5.12 (q, 4-H)
d	C ₆ H ₅	H	100[b]	nicht bestimmt	3:1[d]	trans: 2.03 (d, 2-H), 5.82 bzw. 8.75 (q bzw. t, C ₂ H ₅), 4.98 (q, 4-H), 4.75 (d, 5-H); cis: 1.90 (d, 2-H), 6.30 bzw. 9.20 q bzw. t, C ₂ H ₅)
e	2-Furyl	H	80	115–120/ 0.1	6:1	trans: 2.02 (d, 2-H), 4.80 (q, 4-H), 4.60 (d, 5-H); cis: 1.85 (d, 2-H)
f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	—[c]	—	—	—

[a] Isomerenverhältnis NMR-spektroskopisch ermittelt.

[b] Rohprodukt.

[c] 72% Thioformamid (3f), Fp = 154°C, isoliert; vgl. Text.

[d] Durch nachträgliches Äquilibrieren mit 10 Mol-% Natriumäthanolat in Äthanol (1 h, 20°C) lässt sich das Verhältnis auf ca. 9:1 steigern.

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf und Dr. D. Hoppe

Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

Die Reaktion dürfte sich hauptsächlich nach Weg A vollziehen, d.h. über eine basenkatalysierte Anlagerung von Schwefelwasserstoff an die aktivierte Doppelbindung von (1) zu β -Mercapto-isocyaniden (2), die zu (4) cyclisieren. Beim Versuch mit (1d) konnte die Zwischenverbindung (2d) IR-spektroskopisch (Bande bei 2150 cm⁻¹) nachgewiesen werden. Je nach R¹ und R² scheint in unterschiedlichem Maße noch Reaktionsweg B beschritten zu werden, bei dem sich Schwefelwasserstoff zunächst an die Isocyanid-Gruppe zum Thioformamid (3) addiert, welches dann Ringschluß zu (4) erleidet. Die Entstehung des (nicht cyclisierenden) β,β -Diphenyl- α -thioformylamino-acrylsäureäthylesters (3f) aus (1f) und Schwefelwasserstoff beweist, daß man mit der Bildung von Thioformamiden zu rechnen hat.

Die 2-Thiazolin-4-carbonsäureester (4) entstehen auch – wenngleich weniger rein – bei der Umsetzung von β -substituierten α -Formylamino-acrylsäureäthylestern^[4] mit Tetraphosphordekasulfid; z.B. erhielten wir zu 50% (4b), als wir α -Formylamino-cyclohexylidenessigsäureäthylester (5) in Benzol 5 h mit P₄S₁₀ erhitzen. Dieses Verfahren, das noch optimiert und dessen Anwendungsbereich noch erprobt werden soll, ist möglicherweise für die Bereitung größerer Mengen von (4) bequemer, weil die Umwandlung der α -Formylamino-acrylsäureester^[4] in (1)^[3] wegfällt. Nach orientierenden Versuchen sind die Thiazolin-carbonsäureester (4) leicht zu β -substituierten N-Formylcysteinestern zu hydrolysiert^[5]. Beispielsweise erhielten wir N-Formyl- β -phenyl-cysteinäthylester (6), als wir (4d) mit feuchtem Äther über neutralem Kieselgel chromatographierten. Hier zeichnet sich eine einfache Synthese für S-ungeschützte β -substituierte Cysteine ab. (6) fiel als Diastereomerengemisch an; durch Umkristallisieren aus Äther wurde ein Diastereomeres rein erhalten [Fp = 91°C; ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.90 und 3.45 (s bzw. br.d, NH—CHO); 7.80 (d, SH, J_{3-H,SH} = 6 Hz); 4.85 (q, 2-H, J_{2-H,NH} = 10 Hz, J_{2-H,3-H} = 6 Hz); 5.50 (t, 3-H); 2.70 (C₆H₅); 4.85 und 8.80 (q bzw. t, OC₂H₅); IR (KBr): ν = 3230 (NH), 2550 (SH), 1720 (C=O), 1650 (CH=O) cm⁻¹].

5,5-Dimethyl-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester (4a)

In die Lösung von 6.8 g (44.5 mmol) (1a)^[3] und 0.5 g (5.0 mmol) Triäthylamin in 10 ml Chloroform leitete man unter Rühren bei 20–40°C Schwefelwasserstoff ein, bis keine Isocyan-Bande (2120 cm⁻¹) mehr nachweisbar war. Man zog das Solvens am Rotationsdampfer im Wasserstrahlvakuum ab und destillierte den Rückstand. Man erhielt 6.6 g (80%) (4a); IR (Film): ν = 1560 (C=N), 1725 und 1740 (C=O) cm⁻¹. (Ähnliche IR-Banden weisen auch die anderen Verbindungen (4) auf, jedoch ist dort die Carbonyl-Frequenz nicht aufgespalten.)

[1] M. R. Bell, J. A. Carlson u. R. Oesterlin, J. Amer. Chem. Soc. 92, 2177 (1970).

[2] A. K. Bose, G. Spiegelman u. M. S. Manhas, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4506 (1968).

[3] U. Schöllkopf, R. Harms u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chcm. 1973, 611.

[4] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chcm. 766, 116 (1972); U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 672 (1969).

[5] Einfache Synthese von S-Benzyl-N-formylcysteinen s. U. Schöllkopf u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chcm. 1973, 799.

**Cyclohexanspiro-5'-(2-thiazolin-4'-carbonsäureäthylester)
(4b)**

6.3 g (30 mmol) (5)^[4] erhitzte man in 30 ml Benzol mit 1.45 g (3.0 mmol) feingepulvertem P₄S₁₀ 5 h unter Rückfluß. Man dekantierte und zog das Solvens im Vakuum am Rotationsverdampfer ab. Destillation ergab 3.8 g (55%) (4b) (ca. 90% rein, gleiches NMR-Spektrum wie ein authentisches Präparat, vgl. oben).

Eingegangen am 10. September 1973 [Z 931]

Synthese von Valinomycin nach der Phosphitmethode^[]**

Von *Manfred Rothe und Wolfgang Kreiß^[*]*

Herrn Professor Hans Brockmann zum 70. Geburtstag gewidmet

Valinomycin ist ein alternierend aus Amino- und Hydroxysäuren aufgebautes makrocyclisches Depsipeptid^[1] der Struktur: cyclo-(Val-D-Hyv-D-Val-Lac)₃^[2]. Antibiotische Aktivität sowie die Eigenschaft, Kalium-Ionen durch Lipidmembranen zu transportieren, rechtfertigen die Entwicklung leistungsfähiger Synthesewege.

Alle bisherigen Darstellungsverfahren verliefen über ein lineares Dodecapeptid, das durch Fragmentkondensation (klassisch und Festphasenmethode) erhalten und nach der Säurechloridmethode^[3] cyclisiert wurde.

Wir wendeten zum Ringschluß die Phosphitmethode an^[4–6].

Die symmetrische Struktur des Valinomycins erlaubte als weitere wesentliche Vereinfachung die direkte Synthese aus einer Tetradepsipeptideinheit durch Cyclotrimerisierung. Außerdem wurden die schon bekannten^[7] oligomeren Cycloocta- und -hexadecapeptide sowie das bisher nicht beschriebene Anfangsglied der polymerhomologen Reihe, cyclo-(Val-D-Hyv-D-Val-Lac), erhalten. Eine Trennung aller vier cyclischen Verbindungen gelang durch Gelchromatographie (Sephadex LH 20/Methanol), die Charakterisierung durch Massen- und IR-Spektroskopie, bei den bekannten Verbindungen durch Vergleich von Fp und $[\alpha]_D$ mit den Literaturwerten.

Tabelle 1. Cyclisierung des Tetradepsipeptids H(Val-D-Hyv-D-Val-Lac)_nOH.

Tetradepsipeptid c [mol/l]	Cyclodepsipeptid-Ausb. [%]		
	Tetra-	Octa-	Dodeca- (Valinomycin)
0.05	5	14	2
0.01	7	1	0.1

An den Sequenzen H(Val-D-Hyv-D-Val-Lac)_nOH (n = 1, 2, 3) wurden Cyclisierungsversuche unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Aus der Sequenz mit n = 1

[*] Prof. Dr. M. Rothe und Dipl.-Chem. W. Kreiß
Organisch-Chemisches Institut der Universität
65 Mainz, Saarstraße 21

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

[**] Cyclic Peptides, 19. Mitteilung. – 18. Mitteilung: [6].

wurden neben dem Cyclotetradepsipeptid die nächsten beiden Ringhomologen mit n = 2 und 3 (darunter Valinomycin) isoliert. Das lineare Octapeptid lieferte Cycloocta- und Cyclohexadecadepsipeptid, während bei der Cyclisierung des Dodecapeptids (n = 3) außer Valinomycin keine anderen Ringe erhalten wurden. Ausbeute und Verhältnis der cyclischen Oligomeren hängen stark von der Konzentration der eingesetzten linearen Vorstufe ab und sind im Einklang mit dem Verdünnungsprinzip (Tabelle 1).

Die höchsten Cyclodepsipeptidausbeuten variieren, wohl aus sterischen Gründen, mit der Kettenlänge des eingesetzten linearen Depsipeptids (Tabelle 2).

Tabelle 2. Abhängigkeit der Cyclisierungstendenz von der Kettenlänge.

n	H(Val-D-Hyv-D-Val-Lac) _n OH c [mol/l]	cyclo-(Val-D-Hyv-D-Val-Lac) _n Ausb. [%]
1	0.01	9
2	0.001	74
3	0.01	33

Die bisher beschriebenen Ergebnisse beweisen die Eignung der Phosphitmethode für den Ringschluß von Depsipeptidsequenzen. Hervorzuheben sind schnelle und einfache Durchführung (Eintopfverfahren) neben leichter Aufarbeitung. Die Reaktionsbedingungen (relativ hohe Temperatur, Diäthylphosphit als Lösungsmittel) sprechen besonders für die Anwendung auf sterisch an der Cyclisierung gehinderte oder schwerlösliche Sequenzen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Das lineare Depsipeptid wird zusammen mit 2 Äquiv. o-Phenylchlorophosphit in Diäthylphosphit gelöst und unter Stickstoff auf 100 °C Badtemperatur erwärmt. Zur Cyclisierung werden 3 Äquiv. Triäthylamin, in 10 ml Diäthylphosphit gelöst, unter starkem Rühren zugetropft. Der Ansatz wird noch 30 min bei gleicher Temperatur gerührt, abgekühlt und im Ölumpenvakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und mit 10-proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach Einen gen der organischen Phase wird an Sephadex LH 20 chromatographiert (Laufmittel: Methanol); die oligomeren Cyclodepsipeptide werden aus dem fraktionierten Eluat erhalten.

Eingegangen am 28. September 1973 [Z 936]

[1] H. Brockmann u. G. Schmidt-Kastner, Chem. Ber. 88, 57 (1955).

[2] Abkürzungen: Val = L-Valin, D-Val = D-Valin, D-Hyv = D- α -Hydroxyisovalersäure, Lac = L-Milchsäure.

[3] M. M. Shemyakin, N. A. Aldanova, E. I. Vinogradova u. M. Yu. Feigina, Tetrahedron Lett. 1963, 1921; Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1966, 2143; B. F. Gisin, R. B. Merrifield u. D. C. Tosteson, J. Amer. Chem. Soc. 91, 2691 (1969); G. Losse u. H. Klengel, Tetrahedron 27, 1423 (1971).

[4] M. Rothe, I. Rothe, H. Brünig u. K.-D. Schwenke, Angew. Chem. 71, 700 (1959).

[5] M. Rothe u. F. Eisenbeiß, Angew. Chem. 80, 907 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 883 (1968).

[6] M. Rothe, R. Theysohn, D. Mühlhausen, F. Eisenbeiß, W. Schindler u. M. Zamani in J. Meienhofer: Chemistry and Biology of Peptides, Proc. 3rd Amer. Peptide Sympos., Ann. Arbor Sci. Publ., Ann Arbor 1972, S. 51.

[7] M. M. Shemyakin, E. I. Vinogradova, M. Yu. Feigina, N. A. Aldanova, N. F. Loginova, I. D. Ryabova u. I. A. Pavlenko, Experientia 21, 548 (1965).