

hingewiesen worden⁴⁾. Es wird zweifellos an Hand des reichlicheren Materials interessant sein, diese Frage mehr ins einzelne zu verfolgen. Die Frequenzfaktoren der inversen Reaktionen zweiatomiges Molekül + Radikal ergeben sich aus den Entropieänderungen.

Auch bezüglich der Aktivierungsenergien der exothermen Reaktionen treten interessante Regelmäßigkeiten auf, auf die wir demnächst zurückzukommen hoffen.

Herrn Prof. A. F. TROTMAN-DICKENSON und Dr. J. KNOX (Edinburgh), Prof. F. S. DANTON und Dr. P. B. AYS COUGH (Leeds) sind wir für Bereitstellung unveröffentlichter Resultate und wertvolle Diskussionen zu Dank verpflichtet. Wir danken dem OFFICE, CHIEF OF RESEARCH AND DEVELOPMENT COMMAND, US DEPARTMENT OF ARMY, für Bereitstellung von Mitteln und verständnisvolle Unterstützung. Wir danken ferner dem CENTRE NATIONAL BELGE DE CHIMIE PHYSIQUE MOLÉCULAIRE und dem FONDS NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, die uns den Ankauf verschiedener Apparate ermöglicht haben.

Die Eine von uns (S. S.) dankt dem INSTITUT POUR L'ENCOURAGEMENT DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DANS L'INDUSTRIE ET L'AGRICULTURE (IRSIA) für ein Stipendium, das ihr die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

THEODOR WIELAND, BÄRBEL HEINKE und KJU HI SHIN¹⁾

Eine Umlagerungsreaktion von Pyruvyl-aminosäure-thiophenylestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 13. Juli 1960)

Herrn Prof. Dr. Richard Kuhn in Freundschaft und Verehrung zum 60. Geburtstag

N-Pyruvyl-aminosäure-thiophenylester (Ic) erleiden in Gegenwart von Basen eine Isomerisierung zu Derivaten des 2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-morpholins (III). Die Konstitution dieser Umlagerungsprodukte konnte durch eine Abbaureaktion und vor allem durch Deutung der IR-Spektren sehr wahrscheinlich gemacht werden.

N-Pyruvyl-aminosäuren (Ia)²⁾ haben wir aus ihren Benzylestern (Ib), die aus Aminosäure-benzylestern und Brenztraubensäure nach der Phosphoroxychlorid-Methode³⁾ dargestellt werden können, durch hydrogenolytische Entbenzylierung erhalten⁴⁾. Da bei der katalytischen Hydrogenierung manche Seitenkette mit angegriffen werden kann oder, wie etwa beim Cystein, den Vorgang hemmt, versuchten wir, zum Schutz des Aminosäurecarboxyls die Thiophenylestergruppierung zu ver-

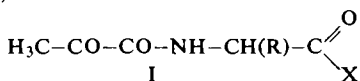
¹⁾ Teil der Dissertat. K. H. SHIN, Univ. Frankfurt/M. 1960; D 30.

²⁾ Bisher wurde nur mit racemischen Aminosäuren gearbeitet. Das Präfix DL- wird im folgenden überall weggelassen.

³⁾ TH. WIELAND und B. HEINKE, Liebigs Ann. Chem. **599**, 70 [1956].

⁴⁾ TH. WIELAND, K. H. SHIN und B. HEINKE, Chem. Ber. **91**, 483 [1958].

wenden, die sich durch schwache Basen in Wasser leicht abspalten lassen sollte⁵⁾. Aminoacylthiophenole lassen sich, wie wir gefunden haben, nach der oben geschilderten Methode einigermaßen gut mit Brenztraubensäure zu den Pyruvyl-aminosäure-thiophenylestern (Ic) umsetzen.

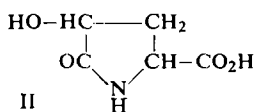


R—H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂·CH(CH₃)₂ und CH₂·C₆H₅

a: X=OH, b: X=OCH₂·C₆H₅, c: X=SC₆H₅, d: X=NC₅H₁₀

Man kann die Verbindungen Ic auch aus Pyruvyl-aminosäuren⁴⁾ und Thiophenol mit Phosphoroxychlorid³⁾ oder nach der Methode der gemischten Anhydride⁶⁾ bereiten.

Behandelt man die Thioester von *N*-Pyruvyl-glycin, -alanin, -valin und -leucin (Ic) bei Raumtemperatur mit wäßriger Hydrogencarbonat- oder Natriumcarbonatlösung oder im wasserfreien Lösungsmittel mit Triäthylamin (Pyridin wirkt nicht), so findet zwar teilweise Abspaltung von Thiophenol statt, aber man kann aus solchen Ansätzen, die eine Anzahl von unidentifizierten Zersetzungsprodukten enthalten, mit 10–40-proz. Ausbeute kristallisierte S-haltige Produkte (III) isolieren. Beim Valinderivat liegt die Ausbeute allerdings unter 1 % d. Th. Hier scheint die Reaktion sterisch gehindert zu sein, da sich ein großer Teil der unveränderten Verbindung zurückgewinnen läßt. Die neuen Substanzen sind mit den eingesetzten Verbindungen isomer. Sie haben, soweit bisher untersucht, alle höhere Schmelzpunkte als ihre Vorstufen (Ic) und geben nicht wie diese mit *p*-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid im neutralen Medium kristallisierte Fällungen. Erst nach Zugabe von 2*n* HCl scheidet sich, diesmal aber unter Abspaltung von Thiophenol, das kristallisierte Nitrophenylhydrazon der entsprechenden Pyruvyl-aminosäure ab. Mit Nitroprussidnatrium in Lauge, auf das *N*-Pyruvyl-Verbindungen mit starker blauer Farbreaktion ansprechen⁴⁾, bleibt bei den neuen Verbindungen die Farbreaktion aus, die erst nach einigen Minuten und nun sehr schwach einsetzt. Daß der strukturelle Unterschied zwischen Ic und III



nicht sehr entscheidend sein kann, geht aus der Hydrolysierbarkeit mit Säuren zu Brenztraubensäure, Aminosäure und Thiophenol hervor. Damit entfällt die Annahme eines intramolekularen Kondensationsablaufes, wie er von M. ERRERA und J. P. GREENSTEIN⁷⁾ für die Umwandlung von Pyruvyl-glycin in wäßrig alkalischer Lösung vom *pH* über 10 formuliert wird. Dort wird dem isomeren Produkt die Struktur einer Hydroxypyrrolidoncarbonsäure (II) zugeschrieben, die durch Michael-Addition des aktiven Methylens an die enolisierte Form entstanden ist.

II ergibt bei der Hydrolyse weder Glycin noch Brenztraubensäure, sondern auffallenderweise Alanin und Glyoxylsäure⁸⁾.

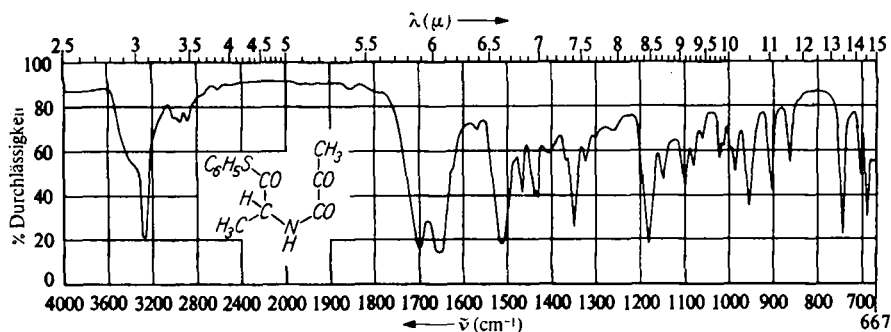
⁵⁾ Wie gleichzeitig gefunden wurde (TH. WIELAND und B. HEINKE, Liebigs Ann. Chem. **615**, 184 [1958]), ist diese Annahme nicht zutreffend.

⁶⁾ TH. WIELAND und H. BERNHARD, Liebigs Ann. Chem. **572**, 190 [1951]; J. R. VAUGHAN JR., J. Amer. chem. Soc. **73**, 3547 [1951]; R. A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta **34**, 874 [1951].

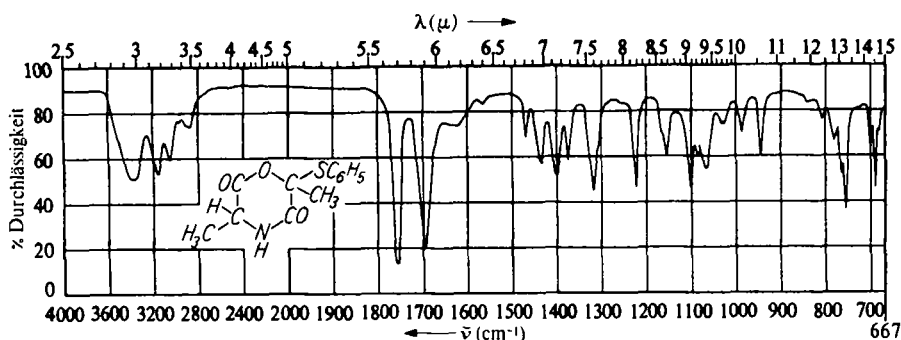
⁷⁾ Arch. Biochemistry **14**, 477 [1947]; **15**, 445 [1947].

⁸⁾ J. FU SHOU-CHENG, V. E. PRICE und J. P. GREENSTEIN, Arch. Biochem. Biophysics **31**, 83 [1951]; J. FU SHOU-CHENG und J. P. GREENSTEIN, ebenda **32**, 365 [1951].

Bei der Einwirkung von wasserfreiem Piperidin auf IIIb erhielt man unter Thiophenol-Abspaltung das Piperidid des Pyruvyl-alanins (Id, $R = CH_3$), das in Form des krist. *p*-Nitrophenylhydrazons charakterisiert wurde. Zusammen mit den geschilderten Befunden läßt besonders ein Vergleich der IR-Spektren (Abbild. 1 und 2) die Aufstellung von Strukturformeln für III (a–d) zu.



Abbild. 1. IR-Spektrum von *N*-Pyruvyl-alanin-thiophenylester

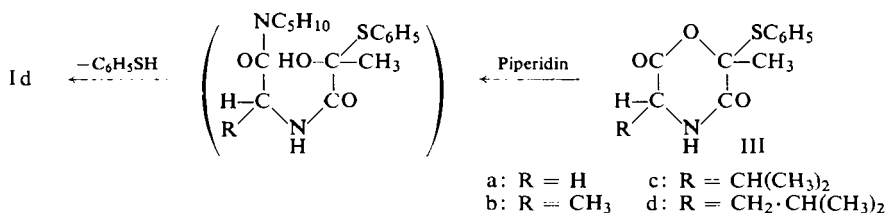


Abbild. 2. IR-Spektrum von 2-Phenylmercapto-3.6-dioxo-2.5-dimethyl-morpholin

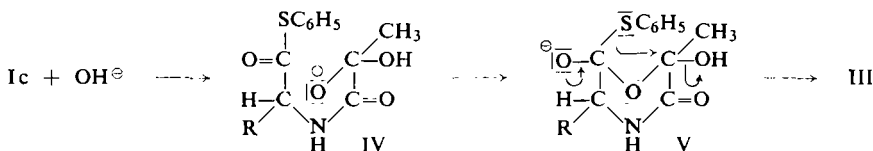
Im IR-Spektrum der Pyruvyl-aminosäure-thiophenylester (Ic, Abbild. 1) sind, wie zu erwarten, die Banden der α-Oxogruppe (5.9 μ, 1695/cm) und die Amidbande I (um 6 μ, 1667/cm) und II (um 6.6 μ, 1515/cm) deutlich zu sehen. Bei den isomeren Produkten (III, Abbild. 2) ist die Bande bei 5.9 μ hingegen verschwunden, dafür findet man eine deutliche Bande bei 5.7 μ (1754/cm), die der Estercarbonylgruppe eines δ-Lactons^{9a)} zugeordnet werden kann, ferner die kürzer liegende Amidbande eines Lactams^{9b)}. Die Amidbande II ist völlig verschwunden, was für 4–8 gliedrige Lactame charakteristisch ist¹⁰⁾. Hieraus ergeben sich als sehr wahrscheinliche Strukturen für die aus den vier Aminosäurederivaten erhaltenen Umlagerungsprodukte die Formeln III (a–d) von 2-Phenylmercapto-3.6-dioxo-2-methyl-morpholinen, deren 5-Stellung je nach der Natur der verwendeten Aminosäure substituiert ist.

⁹⁾ L. J. BELLAMY, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1955. a) S. 149; b) S. 168.

¹⁰⁾ U. SCHIEDT, Angew. Chem. 66, 609 [1954].

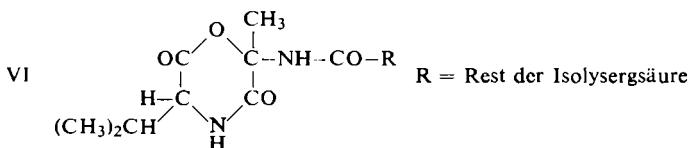


Für eine solche Base-katalysierte Umlagerungsreaktion der *N*-Pyruvyl-aminosäurethiophenylester (Ic) läßt sich ein Mechanismus formulieren, wenn man den Angriff der Base (hier OH[⊖]) an das Oxocarbonyl des Pyruvylrestes verlegt. Im primären Addukt (IV) hat der Sauerstoff nucleophilen Charakter, so daß er den elektrophilen, räumlich sehr günstig gelegenen Kohlenstoff der Estergruppierung binden kann (V), wonach sich durch Elektronenumgruppierung in Richtung der Pfeile die Base unter Bildung von III wieder abgespalten.



Wir haben natürlich versucht, ob ein solches Kondensationsprinzip auch zur Verknüpfung von zwei getrennt vorliegenden Komponenten geeigneter Struktur benützt werden kann. Aus Ansätzen von Brenztraubensäure mit Carbobenzoxy-glycinthiophenylester konnten jedoch keine acylalartigen Stoffe C₆H₅-S-C(R)₂-O-CO-CH₂-NH-Cbo isoliert werden. Im Elektropherogramm des Ansatzes mit Brenztraubensäure ließ sich jedoch eine anodisch wandernde Verbindung durch ihre positive Reaktion mit Nitroprussid-Na⁴⁾ und nach der modifizierten Chlormethode¹¹⁾ nachweisen. Nach einstündiger Einwirkung von Hydrogencarbonat auf solche Ansätze ist die Verbindung im Elektropherogramm nicht mehr nachzuweisen, dafür aber Cbo-Glycin. Aufgrund dieser Labilität kann diese Säure als das formulierte Addukt angesehen werden.

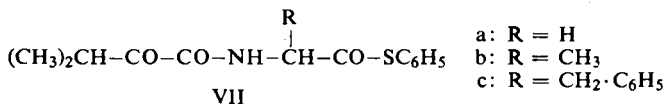
Der Ersatz des S-Phenylrestes in I durch *p*-Nitrothiophenyl bewirkt wohl keinen andersartigen Verlauf der Umlagerungsreaktion mit Basen. Bei völliger Abspaltung des Nitrothiophenols (wohl während der Aufarbeitung) ließen sich aber keine den Verbindungen III analogen, sicher sehr labilen, cyclischen Produkte gewinnen. Die Cyclisierungsreaktion scheint auf *Thioester* beschränkt zu sein. *N*-Pyruvyl-alaninphenylester und *p*-nitrophenylester lassen sich nicht in gleicher Weise umlagern. Aus Ansätzen mit Triäthylamin in Tetrahydrofuran läßt sich viel Ausgangsmaterial



¹¹⁾ TH. WIELAND und K. DOSE, Angew. Chem. **66**, 781 [1954].

zurückgewinnen. Gleichgerichtete Versuche mit Amidinen sind noch nicht abgeschlossen. Hierbei würde die Reaktion zu einem Morpholinderivat führen, ähnlich dem Ergosecalinin (VI), das von M. ABE und Mitarbb.¹²⁾ aus Kulturen von saprophytischem *Claviceps purpurea* isoliert wurde.

Schließlich wurde noch festgestellt, daß sich die Dimethylpyruvyl (α -Oxo-isovaleryl)-aminosäure-thiophenylester (VII) gegenüber Basen viel resistenter als I verhalten.



Aus Verbindung VIIb ließ sich nach Einwirkung von Hydrogencarbonat mit minimaler Ausbeute ein höher schmelzendes Produkt isolieren, das in den charakteristischen Banden des IR-Spektrums mit III übereinstimmt.

Die Verbindungen VII haben wir aus Glycyl-, Alanyl- und Phenylalanyl-thiophenol und α -Oxo-isovaleriansäure mit Dicyclohexylcarbodiimid¹³⁾ erhalten. Die Ausbeuten an den Dimethylpyruvylderivaten (VIIa–c) betrugen nur 10% d. Th., waren aber noch höher als beim Glycinderivat (VIIa), das wir zum Vergleich nach der Phosphoroxychlorid-Methode mit nur 6% Ausbeute synthetisiert haben. Das Carbodiimidverfahren, dessen Brauchbarkeit zur Einführung des Dimethylpyruvylrestes schon beschrieben ist¹⁴⁾, eignet sich nicht für die Darstellung der einfachen Pyruvylverbindungen. Aus einem zur Prüfung dieser Möglichkeit angestellten Versuchsansatz konnte als kristallisiertes Produkt lediglich *N*-Pyruvyl-*N*'-dicyclohexylharnstoff isoliert werden.

In Ergänzung zu früheren Ergebnissen⁴⁾ konnte jetzt (von H. J. HENNIG) der damals nur als Öl beschriebene Pyruvyl-alanin-benzylester in Kristallen vom Schmp. 42° erhalten und zusätzlich Pyruvyl-phenylalanin-benzylester und Pyruvyl-glycin-*p*-nitrobenzylester synthetisiert werden.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT haben wir für eine Sachbeihilfe zur Bezahlung einer studentischen Hilfskraft (K. H. S.), der Firma C. H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim, für die Überlassung von Brenztraubensäure zu danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Pyruvyl-Verbindungen (I): Die Synthese und Isolierung der in Tab. I (S. 3032) zusammengestellten Verbindungen erfolgt nach der früher beschriebenen POCl_3 -Methode⁴⁾ aus Brenztraubensäure und den entsprechenden Aminosäurederivaten. Benzylester der Aminosäuren nach Zit.⁴⁾; *p*-Nitrobenzylester des Glycins (für Nr. 1) analog nach Zit.¹⁵⁾; Aminoacyl-thiophenole, *p*-nitro-thiophenole und *p*-nitrophenole nach Zit.⁵⁾. Alanin-phenylester (für Nr. 4) und Alanin-piperidid erhält man analog den Vorschriften I. c.⁵⁾

Cbo-Glycin-*p*-nitrobenzylester: Aus Cbo-Glycin und Nitrobenzylchlorid. Ausb. 40%; d. Th.; Schmp. 111–112° (aus Essigester/Petroläther).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (344.3) Ber. C 59.30 H 4.68 N 8.14 Gef. C 59.67 H 4.95 N 7.86

¹²⁾ M. ABE, T. YAMANO, S. YAMATODANI, Y. KOZU, M. KUSUMOTO, H. KOMATSU und S. YAMADA, Bull. agric. chem. Soc. Japan **23**, 246 [1959].

¹³⁾ J. C. SHEEHAN und G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1067 [1955].

¹⁴⁾ A. STOLL, A. HOFMANN, H. G. LEEMANN, H. OTT und H. R. SCHENK, Helv. chim. Acta **39**, 1165 [1956].

¹⁵⁾ R. SCHWYZER und P. SIEBER, Helv. chim. Acta **42**, 972 [1959].

Tab. 1. *N*-Pyruvyl-aminosäurederivate $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-\text{CO}-\text{X}$

Verb. Nr.	R	X	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse Ber. Gef.	
1	H	$\text{OCH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2(p)$	93–94	40	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ (280.2)	C 51.43 H 4.32 N 10.00	C 51.26 H 4.34 N 10.02
2 (1c)	H	SC_6H_5	45	25	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (237.3)	C 55.67 H 4.68 N 5.90 S 13.51	C 55.87 H 4.70 N 5.64 S 13.59
3 (1b)	CH_3	$\text{OCH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	42	39	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3)	C 62.64 H 6.07 N 5.62	C 62.43 H 6.02 N 5.73
4	CH_3	OC_6H_5	41–42	14	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (235.2)	C 61.27 H 5.57 N 5.96	C 61.32 H 5.73 N 5.83
5	CH_3	$\text{OC}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2(p)$	117–118	23	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ (280.2)	C 51.43 H 4.32 N 10.00	C 51.47 H 4.78 N 9.81
6 (1c)	CH_3	SC_6H_5	76–77	33	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (251.3)	C 57.35 H 5.23 N 5.57 S 12.76	C 57.61 H 5.14 N 5.41 S 12.65
7	CH_3	$\text{SC}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2(p)$	107–108	15	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (296.3)	C 48.64 H 4.09 N 9.46 S 11.44	C 48.68 H 4.33 N 9.40 S 10.71
8 (1c)	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	SC_6H_5	55–56	21	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (279.4)	C 60.17 H 6.15 N 5.01 S 11.48	C 60.18 H 6.35 N 4.79 S 11.34
9 (1c)	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	SC_6H_5	107–108	37	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (293.4)	C 61.42 H 6.54 N 4.77 S 10.93	C 61.56 H 6.55 N 4.81 S 10.87
10	$\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{OCH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	67–68	33	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (325.4)	C 70.14 H 5.89 N 4.31	C 69.96 H 5.88 N 4.43

Glycin-p-nitrobenzylester · HBr: Aus der Cbo-Verbindung mit HBr in Eisessig. Aus Methanol/Äther Schmp. 194° (Zers.); Ausb. 70% d. Th.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HBr}$ (275.1) Ber. N 8.96 Gef. N 9.70

Cbo-Alanin-phenylester: Aus Cbo-Alanin und Phenol mit POCl_3 . Aus Essigester/Petroläther (30–80°) Schmp. 83–84°; Ausb. 65% d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.73 N 4.68 Gef. C 68.45 H 5.64 N 4.66

Alanin-phenylester · HBr: Aus der Cbo-Verbindung mit HBr in Eisessig. Aus Methanol/Äther Schmp. 118° (Zers.); Ausb. 86% d. Th.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HBr}$ (246.1) Ber. N 5.69 Gef. N 5.39

Cbo-Alanin-piperidid: Aus Cbo-Alanin und Piperidin mit Chlorameisensäure-äthylester. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 69–70°; Ausb. 70% d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (290.4) Ber. C 66.18 H 7.64 N 9.65 Gef. C 66.82 H 7.89 N 9.20

Alanin-piperidid·HBr: Aus der Cbo-Verbindung mit HBr in Eisessig. Aus Methanol/Äther Schmp. 183–184°; Ausb. 95% d. Th.

$C_8H_{16}N_2O \cdot HBr$ (237.2) Ber. C 40.50 H 7.24 N 11.82 Gef. C 40.54 H 7.29 N 11.66

Alle Verbindungen sind in Wasser sehr schwer löslich und kristallisieren aus Essigester/Petroläther (30–80°) in Nadeln. Die Verbindungen 6 und 8 lassen sich besser aus Petroläther umkristallisieren.

Die *p*-Nitrophenylhydrazone (Tab. 2) wurden aus den Pyruvylverbindungen in Methanol durch Zugabe eines Überschusses von *p*-Nitrophenylhydrazin in 2 *n* HCl und Aufbewahren bei 20° abgeschieden und durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt.

Tab. 2. *p*-Nitrophenylhydrazone von Verbindungen aus Tab. 1

Nr. d. Tab. 1	Schmp. °C	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
			C	H	N
1	214–215 (Zers.)	$C_{18}H_{17}N_5O_7$ (415.4)	Ber.		16.86
2	222–223	$C_{17}H_{16}N_4O_4S$ (372.4)	Gef.		16.10
3	169	$C_{19}H_{20}N_4O_5$ (384.4)	Ber.	59.37	15.05
4	172–176	$C_{18}H_{18}N_4O_5$ (370.4)	Gef.	5.24	14.77
9	155–156	$C_{21}H_{24}N_4O_4S$ (428.6)	Ber.	59.24	14.58
10	150–151	$C_{25}H_{24}N_4O_5$ (460.5)	Gef.	5.12	14.78
2,4-Dinitrophenylhydrazon von Verbindung 6 d. Tab. 1			Ber.	58.37	15.13
	156–158	$C_{18}H_{17}N_5O_6S$ (431.5)	Gef.	4.90	15.23
			Ber.	58.84	13.08
			Gef.	5.66	12.73
			Ber.	65.21	12.17
			Gef.	5.25	12.38
			Ber.	50.11	16.34
			Gef.	3.98	16.54

Die Dimethylpyruvyl-derivate der Tab. 3 erhält man aus Dimethylbenztraubensäure und Aminokomponenten in Methylenchlorid mit Dicyclohexylcarbodiimid nach l. c. ¹³⁾, Aufarbeitung und Isolierung wie unter l. c. ⁴⁾.

Tab. 3. *N*-Dimethylpyruvyl-aminosäurederivate $(CH_3)_2CH-CO-CO-NH-CH(R)-CO-X$

Verb.	R	X	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse			
						Ber.	Gef.		
11	H	$OCH_2 \cdot C_6H_5$	49–50	36	$C_{14}H_{17}NO_4$ (263.3)	C 63.86	C 63.75		
						H 6.51	H 6.49		
						N 5.32	N 5.32		
12 (VIIa)	H	SC_6H_5	58–59	6 n. POCl ₃ -M.	$C_{13}H_{15}NO_3S$ (265.3)	C 58.86	C 59.01		
						H 5.70	H 5.67		
						N 5.28	N 5.22		
						S 12.09	S 11.78		
13 (VIIb)	CH ₃	SC_6H_5	44–48	<10	$C_{14}H_{17}NO_3S$ (279.2)	C 60.20	C 60.66		
						H 6.14	H 6.11		
						N 5.02	N 5.04		
						S 11.48	S 10.98		
14 (VIIc)	CH ₂ ·C ₆ H ₅	SC_6H_5	97	<10	$C_{20}H_{21}NO_3S$ (355.4)	C 67.59	C 67.51		
						H 5.96	H 5.73		
						N 3.94	N 3.74		

Die Verbindungen 11, 13 und 14 wurden aus Essigester/Petroläther, Verbindung 12 aus Petroläther umkristallisiert.

Die *p*-Nitrophenylhydrazone der Verbindungen der Tab. 3, ebenso wie die der Tab. 2 dargestellt und umkristallisiert, sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tab. 4. *p*-Nitrophenylhydrazone der Dimethylpyruvyl-aminosäurederivate von Tab. 3

Nr. d. Tab. 3	Schmp. °C	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	S
11	99	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅ (398.4)	Ber. Gef.		14.06 14.14	
12	156 (Zers.)	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S (400.4)	Ber. Gef.		13.99 13.48	
13	165	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S (414.5)	Ber. Gef.	57.96 58.09	5.35 5.39	13.52 13.35
14	159	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄ S (490.6)	Ber. Gef.		11.42 11.19	7.74 7.55

2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-2-methyl-morpholine (III)

Die Umlagerungsreaktion der *N*-Pyruvyl-aminosäure-thiophenylester (Ic) erfolgt entweder in Tetrahydrofuran/Wasser mit Hydrogencarbonat (a) oder in Tetrahydrofuran bzw. Äther mit Triäthylamin (b).

a) 0.01 Mol Ic werden in 50 ccm Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.01 Mol NaHCO₃ mit Wasser bis zur klaren Lösung versetzt. Nach 24 Stdn. wird, wie bei den Einzelbeispielen beschrieben, aufgearbeitet.

b) 0.01 Mol Ic in 50 ccm Tetrahydrofuran oder Äther werden nach Zugabe von 0.01 Mol Triäthylamin 24 Stdn. aufbewahrt. Aufarbeitung siehe unten.

2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-2-methyl-morpholin (Glycinderivat IIIa)

Nach a): Tetrahydrofuran wird i. Vak. abgedampft. Aus dem Wasser scheidet sich ein Niederschlag ab, der abfiltriert und mit Wasser, dann zur Entfernung von Diphenyldisulfid mit Petroläther gewaschen wird. Umkristallisieren aus wenig Essigester liefert Nadeln vom Schmp. 175°. Ausb. 10% d. Th.

C₁₁H₁₁NO₃S (237.3) Ber. C 55.67 H 4.68 N 5.90 S 13.51
Gef. C 55.65 H 4.75 N 5.55 S 13.17

2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-2,5-dimethyl-morpholin (Alaninderivat IIIb, IR-Spektrum s. S. 3029).

Nach a): Hierbei scheiden sich nach etwa 10 Min. reichlich Kristalle ab. Schmp. 217° (aus Essigester); Ausb. 33% d. Th.

Nach b): Keine Kristallausscheidung. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein fester Rückstand, der, aus Essigester umkristallisiert, dieselbe Verbindung liefert. Ausb. 38% d. Th.

C₁₂H₁₃NO₃S (251.3) Ber. C 57.35 H 5.23 N 5.57 S 12.76
Gef. C 57.24 H 5.49 N 5.52 S 12.73

Aus dem Morpholinderivat IIIb entsteht beim Erwärmen in methanolisch-wäßr. Salzsäure mit *p*-Nitrophenylhydrazin das *p*-Nitrophenylhydrazon des Pyruvyl-alanins vom Schmp. 245° (Zers.)⁴⁾.

2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-2-methyl-5-isopropyl-morpholin (Valinderivat IIIc). Nach a) und b): Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt in jedem Falle ein öliges Rückstand. Er wird in wenig Essigester aufgenommen und die Lösung mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach mehrtägigem Aufbewahren bei -16° kristallisieren kleine Nadeln vom Schmp. 140—141°, Ausb. <1% d. Th. Aus der Mutterlauge wird nach dem Einengen viel Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-2-methyl-5-isobutyl-morpholin (Leucinderivat III d)

Nach a): Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der feste Rückstand aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 140–141°; Ausb. 33% d.Th.

$C_{15}H_{19}NO_3S$ (293.4) Ber. C 61.42 H 6.54 N 4.77 S 10.93

Gef. C 61.20 H 6.45 N 4.57 S 10.77

2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-5-methyl-2-isopropyl-morpholin wird aus dem Dimethylpyruvyl-alanin-thiophenylester (VIIb, Verb. 13 in Tab. 3) nach Weg a) hergestellt. Nach dem Abdampfen i. Vak. löst man den öligen Rückstand in Essigester und schüttelt mehrmals mit wäßr. Hydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser aus. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird die Essigesterlösung i. Vak. stark eingeengt und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen erhält man einige Milligramm in Nadeln vom Schmp. 149–150°.

Spaltung von IIIb mit Piperidin

Pyruvyl-alanin-piperidid (Id, $R = CH_3$): 0.003 Mol IIIb in 50 ccm Tetrahydrofuran werden nach Zusatz von 1.0 ccm (0.01 Mol) *Piperidin* 36 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Nach Verdampfen i. Vak. digeriert man mit Wasser, trennt vom unlöslichen Diphenyldisulfid ab und extrahiert die auf p_H 4 gestellte wäßr. Lösung kontinuierlich mit Äther. Der nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende ölige Rückstand wird in etwa 20 ccm Wasser aufgenommen, die Lösung mit $NaHCO_3$ schwach alkalisch gemacht und neuerdings kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Äther hinterläßt nach dem Abdampfen ein farbloses Öl (27% Ausb.). Aus ihm wird in Methanol das krist. *p-Nitrophenylhydrazon* von Id erhalten. Schmp. 238°.

$C_{17}H_{23}N_5O_4$ (361.4) Ber. C 56.50 H 6.42 N 19.38 Gef. C 56.45 H 6.53 N 19.49

Dasselbe Hydrazon (Misch-Schmp., Analyse) wurde aus authent. Pyruvyl-alanin-piperidid (Id) erhalten, welches nach der $POCl_3$ -Vorschrift⁴⁾ aus Brenztraubensäure und dem auf S. 3033 beschriebenen Alanin-piperidid synthetisiert wurde.

N-Pyruvyl-N,N'-dicyclohexyl-harnstoff: 0.01 Mol Brenztraubensäure und 0.01 Mol *Dicyclohexylcarbodiimid* in 40 ccm Tetrahydrofuran scheiden innerhalb weniger Minuten unter Erwärmung Dicyclohexylharnstoff aus. Der auf 7 ccm i. Vak. eingeengte Ansatz wird auf –15° abgekühlt und der ausfallende Harnstoff abfiltriert (42% d. Th.). Die Mutterlauge wird i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand in Äthanol gelöst und mit Wasser fraktioniert gefällt. Dabei fällt zuerst der Dicyclohexylharnstoff, schließlich das Pyruvylderivat, das aus Äthanol/Wasser rein erhalten wird. Schmp. 138–139° (Zers.).

$C_{16}H_{26}N_2O_3$ (294.4) Ber. C 65.28 H 8.90 N 9.52 Gef. C 65.43 H 8.98 N 9.26