

Aminosäuren, 12<sup>1)</sup>Synthesen von DL-Cysteinen ausgehend von Acrylsäure-Derivaten<sup>2)</sup>Franz Effenberger\*, Thomas Beisswenger<sup>3a)</sup> und Fritz Dannenhauer<sup>3b)</sup>Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 13. Juni 1988

Die Addition von Sulfonylchloriden **1** an 2-Alkensäureester **2** führt zu Isomergemischen aus 2(3)-Chlor-3(2)-thioalkansäureestern **3/4**, dagegen ergibt die Addition von Thiolen **7** an 2-Chlorpropensäure-methylester (**6**) isomerenreine 2-Chlor-3-thiopropansäure-methylester **3**. Die Isomerisierung von **3** zu **4** in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen wird untersucht; sie erfolgt besonders leicht bei höheren Temperaturen. Aus **3** werden mit Natriumazid in Gegenwart von PT-Katalysatoren und Temperaturen unterhalb 55°C die isomerenreinen 2-Azido-Verbindungen **8** erhalten, die mit H<sub>2</sub>S/Pyridin/Wasser oder durch Hydrierung mit Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub> als Katalysator die entsprechenden S-substituierten Cystein-Derivate **9** bzw. **10** mit Ausbeuten bis zu 70% über alle Reaktionsstufen ergeben. DL-Cystein ist als Hydrochlorid-Hydrat **16** durch säurekatalysierte Hydrolyse der 2-Thiazoline **15a** · HCl und **15e**, die durch HCl-katalysierte Addition von Thioacetamid (**11b**) an α-Chloracrylsäure (**12**) bzw. deren Amid **13** und anschließende basische Cyclisierung erhalten werden, auf einfache Weise mit guten Gesamtausbeuten zugänglich.

**Amino Acids, 12<sup>1)</sup>. — Syntheses of DL-Cysteines from Acrylic Acid Derivatives<sup>2)</sup>**

The addition of sulfonyl chlorides **1** to 2-alkenoic acid esters **2** gives mixtures of 2(3)-chloro-3(2)-thioalkenoic acid esters **3/4**, whereas the addition of thiols **7** to methyl 2-chloro-2-propenoate (**6**) results in the formation of methyl 2-chloro-3-thiopropoates **3** only. The dependence of the isomerization of **3** to **4** on the reaction conditions was investigated; at higher temperatures the formation of **4** is especially favored. At temperatures below 55°C the 2-azido compounds **8** are obtained without isomerization from **3** by reaction with sodium azide in the presence of a PT catalyst. Cysteine derivatives **9** or **10**, resp., are obtained by hydrogenation of **8** with H<sub>2</sub>S/pyridine/H<sub>2</sub>O or with H<sub>2</sub>/Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub>; the overall yields of **9** or **10**, resp., starting from **6** are as high as 70%. DL-Cysteine is obtained in good overall yields as hydrochloride hydrate **16** by HCl-catalyzed hydrolysis of the 2-thiazolines **15a** · HCl and **15e**, which are prepared by HCl-catalyzed addition of thioacetamide (**11a**) to α-chloroacrylic acid (**12**) or the amide **13** and consecutive ring closure.

Cystein wird heute noch hauptsächlich durch reduktive Spaltung aus Cystin gewonnen, das bei der sauren Hydrolyse von Keratin aus menschlichen und tierischen Haaren anfällt; der darüber hinausgehende Bedarf muß jedoch durch Synthesen gedeckt werden<sup>4)</sup>. Besonders einfach ist DL-Cystein durch saure Hydrolyse von 4-Cyan-2,2-dimethylthiazolidin, dem Additionsprodukt von Blausäure an das leicht zugängliche 2,2-Dimethyl-3-thiazolin<sup>5)</sup>, zu erhalten. 2-Halogen-3-thiopropansäure-Derivate, die mittels nucleophiler Aminierung Cystein-Derivate ergeben sollten, sind durch Addition von Thiolen an α-Halogenacrylsäure-Derivate<sup>6)</sup> oder von Sulfonylchloriden an Acrylsäure-Derivate<sup>7)</sup> zugänglich; bei der Addition von RSCl entstehen aber neben den gewünschten Produkten auch die isomeren 3-Halogen-Derivate<sup>7)</sup>.

Bereits 1952 hat Gundermann eine Cystein-Synthese über die Addition von Benzylmercaptan an 2-Chloracrylonitril beschrieben<sup>8a)</sup>. Das nach Umsetzung mit Ammoniak und anschließender saurer Hydrolyse erhaltene Produkt war jedoch nicht S-Benzylcystein, sondern S-Benzylisocystein<sup>8b)</sup>. Für eine praktische Anwendung des angeführten Syntheseweges, der Aminierung von 2-Halogen-3-thiopropansäure-Derivaten zu Cysteinen, war es deshalb notwendig, deren Isomerisierungsneigung sowohl bei der Darstellung als auch bei der Umsetzung mit N-Nucleophilen zu untersuchen, worüber wir in der vorliegenden Arbeit berichten.

## Addition von Sulfonylchloriden an Acrylsäureester

Gundermann<sup>8c)</sup> fand, daß wie bei der schon lange bekannten Addition von Sulfonylchloriden an Alkene<sup>9,10)</sup> auch bei deren Addition an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen zwei Isomere entstehen. Thaler und Mitarbb.<sup>7b)</sup> bestimmten <sup>1</sup>H-NMR-spektrosko-

pisch die genauen Isomerenverhältnisse der Anlagerungsprodukte von Methansulfonylchlorid an Propensäure- und 2-Butensäure-Derivate und schlugen als Reaktionsmechanismus eine Thiiranium-Zwischenstufe vor, die bei der anschließenden Ringöffnung zu den beiden Isomeren führt. Dabei wird mit steigender Positivierung der α-Position das erhaltene Produktverhältnis zugunsten des α-Chlor-Additionsproduktes verschoben<sup>7b)</sup>. Chartier<sup>7d)</sup> beschrieb die Addition von Methan- und Benzolsulfonylchlorid an Crotonsäure-Derivate sowie die Isomerisierung der α-Chlor-Additionsprodukte zu den β-Chlor-Verbindungen.

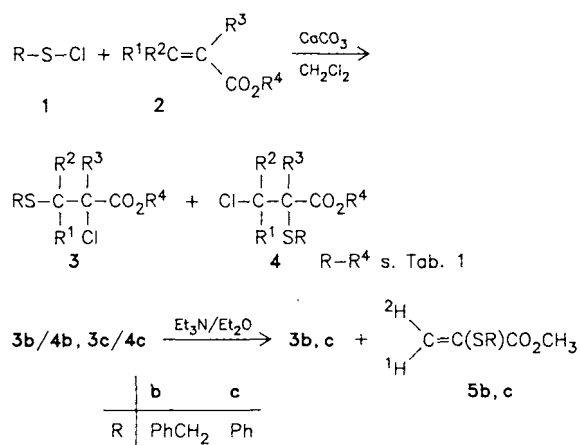
Wir haben nun die Addition von Methan-, Phenylmethan- und Benzolsulfonylchlorid (**1a–c**) an die α,β-ungesättigten Carbonsäureester **2a–d** mit dem Ziel untersucht, die Reaktion auf einen möglichst hohen Anteil an 2-Chlor-substituierten Derivaten **3** hin zu optimieren. Hierzu setzten wir die Reaktionspartner i.a. in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Calciumcarbonat – analog Lit.<sup>7d)</sup> – in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur um. Die in Tab. 1 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß auch bei niederen Temperaturen stets Isomergemische anfielen, die bei –40°C den höchsten Anteil an den 2-Chlor-Isomeren **3** enthielten.

Die Isomerenverhältnisse der Produktgemische **3 + 4** wurden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Im Fall von **3b/4b** und **3c/4c** war die Auflösung der charakteristischen <sup>1</sup>H-NMR-Signale jedoch zu gering, so daß wir diese Gemische zunächst mit Triethylamin in Diethylether bei Raumtemperatur umsetzten. Hierbei erfolgte unter HCl-Ab-

Tab. 1. Addition von Sulfonylchloriden 1 an 2-Alkensäureester 2 in Dichlormethan zu Isomerenmischen aus S-substituierten 2-Chlor-3-thio- 3 und 3-Chlor-2-thiopropansäureestern 4

1 (R)	2	Reaktions- Temp. Zeit		Produkt- gemisch 2(3)-Chlor- 3(2)-	proz. Isomeren- verhältnis 3:4 <sup>a)</sup> nach quant. Umsatz (Umlagerung)
		°C	h		
1a (CH <sub>3</sub> )	2a (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CH <sub>3</sub> )	-65 <sup>b)</sup>	4 <sup>c)</sup>	3a + 4a	83:17
		-40		-(methylthio)propan- säure-methylester	82:18
		25			78:28
1b (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	2a	-40	4 <sup>c)</sup>	3b + 4b	86:14
		-10		-(benzylthio)propan- säure-methylester	83:17
		25			73:27
1c (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2a	-40	4 <sup>c)</sup>	3c + 4c	94:4
		25		-(phenylthio)propan- säure-methylester	88:12
1a	2b (R <sup>1</sup> , R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> =CH <sub>3</sub> )	-70	1 <sup>d)</sup>	3d + 4d	91:9
		-20 <sup>e)</sup>		-(methylthio)butan- säure-methylester	93:7 (5:95) <sup>f)</sup>
1c	2b	-70	1 <sup>d)</sup>	3e + 4e	83:17 (30:70) <sup>g)</sup>
		-40 <sup>h)</sup>		-(phenylthio)butan- säure-methylester	84:16
		-20 <sup>e)</sup>			84:16 (24:73) <sup>f)</sup>
		25	1 <sup>d)</sup>		84:16
1a	2c (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	-70	1 <sup>d)</sup>	3f + 4f -(methylthio)-3-methyl- butansäure-ethylester	82:18 (50:50) <sup>i)</sup>
1c	2c	-70	1 <sup>d)</sup>	3g + 4g -(phenylthio)-3-methyl- butansäure-ethylester	84:16 (49:51) <sup>j)</sup>
1a	2d (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> =H, R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =CH <sub>3</sub> )	-70	1 <sup>d)</sup>	3h + 4h	24:76
		-65 <sup>b)</sup>		-(methylthio)-2-methyl- propansäure-methylester	24:76
1c	2d	-70	1 <sup>c)</sup>	3i + 4i	45:55
		-40		-(phenylthio)-2-methyl- propansäure-methylester	45:55
		-40 <sup>k)</sup>			53:47
		25			38:62

a) <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt. — b) Lit.<sup>7b)</sup>. — c) Nach Zutropfen von 1 innerhalb 1 h. — d) Nach Zutropfen von 1 innerhalb 5 min. — e) Lit.<sup>7d)</sup>. — f) Nach Destillation<sup>7d)</sup>. — g) Nach 6 Monaten bei 25°C. — h) In CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder CH<sub>3</sub>CN. — i) Nach 3.5 h bei 25°C. — j) Nach 48 h bei 25°C. — k) In CH<sub>3</sub>CN.

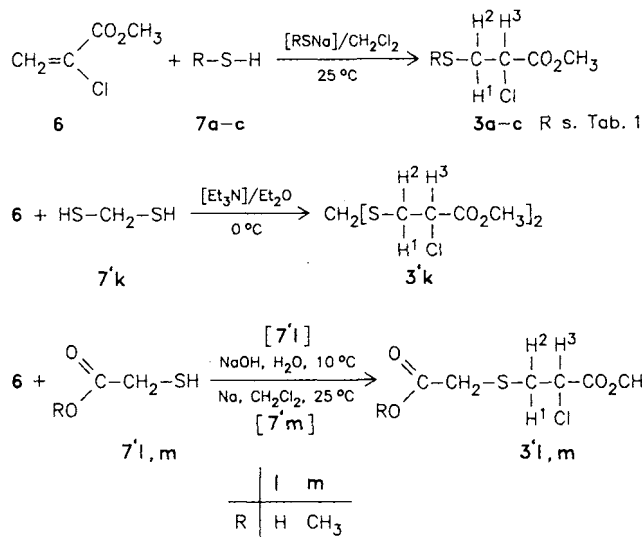


spaltung die quantitative Überführung der Verbindungen **4b** und **4c** in die *S*-substituierten 2-Thiopropensäure-methylester **5b** und **5c**, die sich <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch von den nicht veränderten Verbindungen **3b** und **3c** unterscheiden, so daß eine NMR-spektroskopische Bestimmung der ursprünglich erhaltenen Isomerengemische möglich wurde. Die Gemische **3/4** ließen sich weder chromatographisch – auch nicht mittels MPLC – noch destillativ trennen, die Verbindungen **3** isomerisieren mehr oder weniger leicht zu den Isomeren **4**. Wie die in Tab. 1 aufgeführten Ergebnisse zeigen, lagern sich die bei der Addition von **1a** bzw. **1c** an 3-Methyl-2-butensäure-ethylester (**2c**) bei  $-70^\circ\text{C}$  entstehenden Isomerengemische **3f/4f** (82:18) bzw. **3g/4g** (84:16) bei  $25^\circ\text{C}$  relativ rasch zu Produktgemischen mit gleichen Anteilen an 2-Chlor- und 3-Chlor-substituierten Additionsprodukten um. Die Zusammensetzung der aus **1a–c** und Propensäure-methylester (**2a**) bei  $-40^\circ\text{C}$  erhaltenen Isomerengemische **3a/4a**, **3b/4b**, **3c/4c** unterscheidet sich dagegen nur wenig von der der bei  $25^\circ\text{C}$  entstehenden Produktgemische, während bei der Umsetzung von **1c** mit 2-Butensäure-methylester (**2b**) überhaupt keine Temperaturabhängigkeit bezüglich der Zusammensetzung des Isomerengemisches **3e/4e** zu beobachten ist. Nach längerem Stehenlassen bei  $25^\circ\text{C}$  oder nach destillativer Aufarbeitung macht sich dann die Isomerisierung von **3** zu **4** deutlich bemerkbar, wie die Beispiele **3d/4d** und **3e/4e** zeigen. Eine Umlagerung der Produktgemische **3h/4h** und **3i/4i** bei  $25^\circ\text{C}$  haben wir nicht beobachtet; bei der Umsetzung von **2d** zu **3i/4i** erhöht sich der Anteil an **3i** beim Arbeiten in Acetonitril bei  $-40^\circ\text{C}$ , während beim Arbeiten in Dichlormethan bei  $+25^\circ\text{C}$  ein höherer Anteil an **4i** entsteht.

#### Addition von Thiolen an 2-Chloracrylsäure-methylester – Stabilität und Isomerisierung der Additionsprodukte **3a–c**

Die basekatalysierte Addition von Thiolen an  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Carbonylverbindungen erfolgt nach einem polaren Mechanismus, wobei sich der RS-Rest stets an das positivere  $\beta$ -C-Atom anlagert<sup>6,8a)</sup>. So konnten wir die *S*-substituierten 2-Chlor-3-thiopropansäure-methylester **3a–c** durch Umsetzung des leicht zugänglichen 2-Chloracrylsäure-methylesters (**6**) mit den Thiolen **7a–c** in Dichlormethan und in

Gegenwart des entsprechenden Natriumthiolats als Katalysator bei Raumtemperatur isomerenfrei in sehr guten Ausbeuten darstellen.



Auf eine destillative Aufarbeitung der Produkte wurde verzichtet, da – wie bereits vorstehend beschrieben – die Additionsprodukte **3** mehr oder weniger leicht zu den Verbindungen **4** isomerisieren und sich außerdem leicht unter Abspaltung von Thiol zersetzen. Die nach Abtrennen vom Lösungsmittel zurückbleibenden öligen Produkte wurden,

Tab. 2. Isomerisierung der *S*-substituierten 2-Chlor-3-thiopropansäure-methylester **3a–c**

3	bei °C	Unumgesetztes 3 (%) <sup>a)</sup> nach 3h			
		Rühren in		Et <sub>3</sub> N	CaCO <sub>3</sub>
HCl/ H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> O				
3a	25	100	100	100	100
	50	30	90	100	100
	100	–	50	–	–
	150	–	–	–	–
3b	25	100	100	100	100
	50	96	100	100	100
	100	32	–	85	70
	150	12	–	–	10
3c	25	100	100	100	100
	50	100	100	100	100
	100	90	87	78	100
	150	54	–	–	60

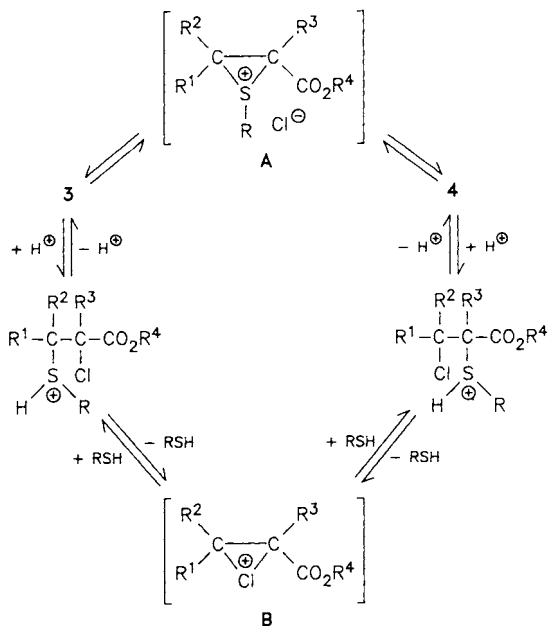
<sup>a)</sup> <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

um eine Isomerisierung zu verhindern<sup>7d)</sup>, mit Calciumcarbonat behandelt und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch sowie elementaranalytisch charakterisiert.

Nachdem die *S*-substituierten 2-Chlor-3-thiopropansäure-methylester **3a–c** isomerenrein vorlagen, haben wir ihre Isomerisierung in Abhängigkeit vom Reaktionsmedium und der Temperatur <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht, um die optimalen Reaktionsbedingungen für die weiteren Umsetzungen mit *N*-Nucleophilen zu Cysteinderivaten zu ermitteln.

Die in Tab. 2 aufgeführten Ergebnisse zeigen die Abnahme der thermischen Stabilität von **3a–c** vom *S*-Phenyl-**3c** über das *S*-Benzyl-**3b** zum *S*-Methyl-substituierten Produkt **3a**. Über analoge Ergebnisse berichtete Chartier<sup>7d)</sup> bei den aus Methan- bzw. Benzolsulfenylchlorid und Crotonsäure-Derivaten erhaltenen Isomergemischen. Die Verbindungen **3a–c** sind bei erhöhten Temperaturen auch isomerisierungsempfindlich gegenüber Basen und Säuren, während sich in neutralem Medium – erzeugt durch Zugabe von Calciumcarbonat – die Isomerisierung verlangsamt. Langzeitversuche zeigten außerdem, daß die alkylsubstituierten Verbindungen **3a, b** selbst bei Raumtemperatur in Gegenwart geringer Mengen Schwefelsäure in CDCl<sub>3</sub> umlagern: **3a** nach einem Monat zu 50%, **3b** nach einem Monat zu 15% und nach zwei Monaten zu 60%.

Die leicht erfolgende Isomerisierung der 2-Chlorderivate **3** in die 3-Chlorverbindungen **4** ist als intramolekulare S<sub>N</sub>2-Reaktion zu verstehen, wobei Thiiranium-Salze **A** als Zwischenstufen angenommen werden<sup>7b,7d)</sup>.



Bedingt durch die elektronenabziehende Wirkung der Estergruppe ist für die Bildung von **A** aus **3** eine kleinere Aktivierungsenergie anzunehmen als für die Bildung von **A** aus **4**, was zu einer Anreicherung von **4** unter Isomerisierungsbedingungen führt. In saurem Medium bewirkt eine Protonierung der Thioethergruppe in **3** und **4** eine Herabsetzung der Nucleophilie des Schwefels, wodurch die Iso-

merisierung auf dem postulierten Weg über **A** erschwert sein sollte. Da die experimentellen Befunde jedoch eher das Gegenteil ergaben (Tab. 2), nehmen wir an, daß im sauren Medium die Isomerisierung auch über eine Chloronium-Zwischenstufe **B** erfolgen kann.

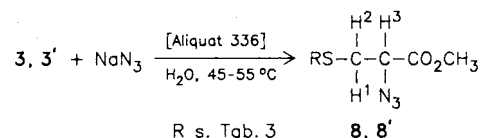
Im Hinblick auf die Synthese biologisch interessanter Cystein-Derivate haben wir auch die Addition von Methandithiol (**7'k**), Mercaptoessigsäure (**7'l**) und dessen Methylester **7'm** an **6** untersucht.

Die Addition von **7'k** verlief in Diethylether als Lösungsmittel und in Gegenwart von Triethylamin als Katalysator bei 0°C problemlos und führte mit 75% Ausb. zu dem Diadditionsprodukt **3'k**. Auch die Addition von Mercaptoessigsäure-methylester (**7'm**) zu 2-Chlor-3-[(methoxycarbonyl)methylthio]propansäure-methylester (**3'm**) an **6** gelang in Dichlormethan und in Gegenwart von Natrium bei 25°C in praktisch quantitativer Ausbeute.

Dagegen erfolgt mit Mercaptoessigsäure (**7'l**) unter diesen Bedingungen keine Addition an **6**, da das als Katalysator verwendete Natriumsalz in Dichlormethan zu wenig löslich ist; in Methanol als Lösungsmittel und in Gegenwart von Natriummethanolat entstand wiederum der Methylester **3'm**. Schließlich ergab die Reaktion in 15–20proz. wäßriger Natronlauge bei 10°C die erwartete Addition von **7'l** zu 3-(Carboxymethylthio)-2-chlorpropansäure-methylester (**3'l**) mit 86% Ausbeute.

## 2-Azido-3-thiopropansäureester und deren Hydrierung zu Cystein-Derivaten

Nachdem frühere Versuche zur Einführung von Stickstoff-Funktionen in die 2-Position von 2-Chlor-3-thiopropansäureestern mit Ammoniak, Dialkylaminen<sup>8)</sup> sowie mit Kaliumcyanat oder Phthalimidkalium<sup>3a)</sup> stets zu Isomergemischen oder Eliminierungsprodukten geführt hatten, wählten wir jetzt Natriumazid<sup>11)</sup>, das als schwache Base und starkes Nucleophil die Substitution gegenüber der Eliminierung begünstigen sollte. Ein Zusatz von Aliquat 336 (Tri-caprylmethylammoniumchlorid) als Phasentransferkatalysator erlaubt es darüber hinaus, bei niederen Temperaturen (45–55°C) im Zweiphasengemisch mit Wasser zu arbeiten, so daß die thermische Isomerisierung (s.o.) unterbunden ist und man auf diese Weise einen praktisch quantitativen Austausch von Chlorid in den Verbindungen **3** und **3'** durch Azid erhält. Nach Abtrennung des PT-Katalysators über Kieselgel – die destillative Aufarbeitung führte zur Zersetzung der Produkte – konnten die 2-Azido-3-thiopropansäure-methylester **8** und **8'** als isomerenreine Verbindungen in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tab. 3).

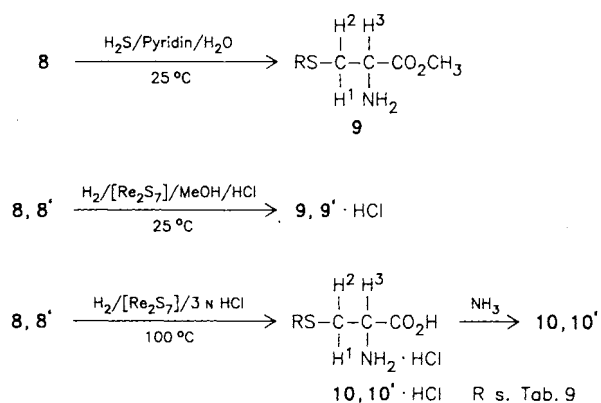


Von den zahlreichen Möglichkeiten zur Reduktion oder katalytischen Hydrierung der Azidogruppe erwiesen sich einmal die Reduktion mit Schwefelwasserstoff in Pyridin/

Tab. 3. Nucleophile Substitution der S-substituierten 2-Chlor-3-thiopropansäure-methylester **3,3'** mit Natriumazid unter Phasentransferkatalyse mit Aliquat 336 in Wasser zu S-substituierten 2-Azido-3-thiopropansäure-methylestern **8,8'**

Edukt	Reaktions- Temp. Zeit		Produkt R	Ausb. %
	°C	h		
<b>3a</b>	45	17	<b>8a</b> CH <sub>3</sub>	96
<b>3b</b>	45	7	<b>8b</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	99
<b>3c</b>	50	8	<b>8c</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	98
<b>3'k</b>	55	12	<b>8'k</b> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH-N <sub>3</sub>   CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	90
<b>3'l</b>	50	15	<b>8'l</b> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	88
<b>3'm</b>	50 + 25	8 + 63	<b>8'm</b> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	97

Wasser<sup>12)</sup> und zum anderen die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Rheniumheptasulfid<sup>13)</sup> als geeignet. Die Reduktion der 2-Azidoverbindungen mit Schwefelwasserstoff (Methode A) führte bei Raumtemperatur nach kurzer Zeit zu den entsprechenden S-substituierten Cystein-methylestern **9**, während bei der katalytischen Hydrierung mit Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub> in Methanol/Chlorwasserstoff (Methode B) bei Raumtemperatur die Hydrochloride **9** · HCl und **9'** · HCl resultierten (Tab. 4). In HCl-freiem Medium erfolgte erstaunlicherweise keine Umsetzung; offensichtlich vergifteten die hierbei entstehenden freien Cystein-Derivate die aktiven Katalysatoroberflächen durch Adsorption<sup>14)</sup>. Eine katalytische Hydrierung gelang uns auch in 3N HCl bei 100°C (Methode C) unter gleichzeitiger Esterverseifung; die anschließende Neutralisierung der wäßrigen Lösungen der Cystein-hydrochloride **10** · HCl und **10'** · HCl mit Ammoniak (Methode D) führte zu den freien Cysteinen **10** und **10'**. Beim Arbeiten unter Druck im Autoklaven konnte die Reaktionsdauer jeweils wesentlich verkürzt werden, z.T. resultierten dabei auch höhere Ausbeuten.



Tab. 4. Reduktion oder katalytische Hydrierung der S-substituierten 2-Azido-3-thiopropansäure-methylester **8,8'** zu S-substituierten A) Cystein-methylestern **9** (mit H<sub>2</sub>S/Pyridin/H<sub>2</sub>O bei 25°C); B) Cystein-methylester-hydrochloriden **9** · HCl, **9'** · HCl (mit H<sub>2</sub>/Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub>/MeOH/HCl bei 25°C); C) Cystein-hydrochloriden **10** · HCl (mit H<sub>2</sub>/Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub>/3 N HCl bei 100°C); D) Cysteinen **10,10'** (analog C und anschließende Neutralisation mit NH<sub>3</sub>)

Edukt	Methode	Reakt.- Zeit		Produkt	Ausb. (%)	Schmp. (°C) [Lit.]
		h	h			
<b>8a</b>	A	2		<b>9a</b>	58	Öl
	B	42		<b>9a</b> · HCl	80	107–108
	B <sup>a)</sup>	2		<b>9a</b> · HCl	63	106.5–107.5
	D <sup>b)</sup>	2		<b>10a</b> <sup>c)</sup>	52	215–217 (Zers.)
<b>8b</b>	A	2		<b>9b</b>	80	Öl
	B	45		<b>9b</b> · HCl	63	84–87
	C	6		<b>10b</b> · HCl	42	210–212
	C <sup>b)</sup>	1.5		<b>10b</b> · HCl	65	210–212
	D <sup>b)</sup>	1.5		<b>10b</b>	d)	215–219 (Zers.)
<b>8c</b>	A	2		<b>9c</b>	99	Öl
	B	21		<b>9c</b> · HCl	57	126–127
	B <sup>a)</sup>	3.5		<b>9c</b> · HCl	69	123–125
	C <sup>b)</sup>	5		<b>10c</b> · HCl	78	184
	D <sup>b)</sup>	5		<b>10c</b>	d)	182–185 (Zers.)
						[190, Zers.] <sup>17)</sup>
<b>8'k</b>	D <sup>b)</sup>	3		<b>10'k</b>	57	239–241 (Zers.)
<b>8'm</b>	B <sup>a)</sup>	6		<b>9'm</b> · HCl	83	104.5–105.5
	D <sup>b)</sup>	2		<b>10'l</b>	61	188–191 (Zers.)

<sup>a)</sup> Bei 60 bar H<sub>2</sub>-Druck. — <sup>b)</sup> Bei 50 bar H<sub>2</sub>-Druck. — <sup>c)</sup> **10a** · HCl konnte nicht kristallin isoliert werden. — <sup>d)</sup> Ausb. nicht bestimmt.

### DL-Cysteine aus α-Chloracrylsäure bzw. deren Derivaten mit Thioamiden

Die Schwierigkeit bei der Cystein-Darstellung ausgehend von Acrylsäure-Derivaten — die Isomerisierung der 2-Chlor-3-thiopropansäure-Zwischenstufen und deren zu Nebenreaktionen neigenden Umsetzungen mit N-Nucleophilen — können umgangen werden, wenn man α-Halogenacrylsäure bzw. deren Derivate mit Verbindungen, die sowohl S- als auch N-Nucleophile enthalten, zu Thiazolidin- bzw. Thiazolincarbonensäure-Derivaten umsetzt.

Behringer und Zillikens haben diesen Weg erstmals beschrieben und aus 2-Chlorpropansäure-methylester mit protoniertem Harnstoff 2-Amino-2-thiazolin-4-carbonsäure dargestellt<sup>6a)</sup>. Beim Nacharbeiten konnten wir dieses Verfahren bei vergleichbarer Ausbeute zwar vereinfachen, alle

Versuche einer sauren oder alkalischen Spaltung des Thiazolinderivates zu DL-Cystein schlugen jedoch fehl. Die reduktive Ringspaltung durch Elektrolyse oder mit Natriumamalgam nach Lit.<sup>6a)</sup> erschien uns für die wirtschaftliche Darstellung von DL-Cystein zu aufwendig.

Als weitere N,S-Nucleophile bieten sich Thiocarbonyl-reamide für die Addition an  $\alpha$ -Halogenacrylsäure bzw. deren Derivate an. Undheim et al.<sup>18)</sup> haben erstmals die Umsetzung von  $\alpha$ -Bromacrylsäure mit Thiocarbonyl-reamiden zu 2-Thiazolinium-4-Derivaten und deren saure Spaltung zu Cysteinen beschrieben. In einem japanischen Patent wurde diese Methode zur Darstellung von DL-Cystein aus  $\alpha$ -Bromacrylsäureestern und Thiocarbonyl-reamiden angegeben<sup>4c)</sup>.

Da bei diesen Verfahren hauptsächlich  $\alpha$ -Bromacrylsäure bzw. deren Ester eingesetzt wurden, und die erzielten Ausbeuten an DL-Cystein für ein technisches Verfahren nicht befriedigen, haben wir uns nochmals eingehend mit der Umsetzung von Thiocarbonyl-reamiden mit  $\alpha$ -Chloracrylsäure bzw. deren Estern oder Amidon beschäftigt. Die Umsetzung von Thiobenzamid (**11a**) mit  $\alpha$ -Chloracrylsäure (**12**) führte nach langen Reaktionszeiten in vergleichbaren Ausbeuten wie bei der Umsetzung mit  $\alpha$ -Bromacrylsäure<sup>18)</sup> zum 2-Thiazolin-Derivat **15a** · HCl. In mit HCl gesättigtem Medium erhielten wir dagegen mit den Thiocarbonyl-reamiden **11a,b** schon nach kurzen Reaktionszeiten bei Raumtemperatur in praktisch quantitativen Ausbeuten die Additionsprodukte **14** · HCl, von denen sich **14a** · HCl mit Natriumacetat in sehr guter Ausbeute zu 2-Phenyl-2-thiazolin-4-carbonsäure (**15a**) cyclisieren ließ. Das Thioacetamid-Additionsprodukt **14b** · HCl ging bei der Cyclisierung mit Natriumformiat und mit Natriumoxalat unerwünschte Nebenreaktionen ein, so daß die Bildung von 2-Methyl-2-thiazolin-4-carbonsäure (**15b**) nur <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch

(16%) nachgewiesen werden konnte und die Weiterreaktion zum Cystein-Derivat nicht mehr untersucht wurde. Die Hydrolyse von **15a** · HCl gelang in nahezu quantitativen Ausbeuten sowohl in Wasser zu *N*-Benzoyl-DL-cystein (**17a**)<sup>19b)</sup> als auch in 3N HCl zu DL-Cystein-hydrochlorid-Hydrat (**16**).

Thiocarbonyl-reamide **11a,b** lassen sich auch an  $\alpha$ -Chloracrylsäure-methylester (**6**) in mit HCl gesättigtem Medium bei Raumtemperatur mit 98 bzw. 88% Ausbeute zu den entsprechenden Additionsprodukten **14** addieren, die als Hydrochloride isoliert wurden. Die Cyclisierung der Hydrochloride **14c,d** · HCl mit Natriumacetat führte in Dichlormethan unter Rückfluß zu den 2-Thiazolin-4-carbonsäure-methylestern **15c,d** (91% **15c** und 56% **15d**).

Die Umsetzungen der Thiocarbonyl-reamide **11a,b** mit  $\alpha$ -Chloracrylsäureamid (**13**) erfolgen analog denen mit der Säure **12** oder mit dem Ester **6**; auch hier entstehen beim Durchleiten von HCl in Dichlormethan bzw. Acetonitril bei Raumtemperatur die entsprechenden Additionsprodukte **14e,f** · HCl, von denen das Thioacetamid-Derivat **14f** · HCl jedoch sehr zersetzlich ist und sofort weiterverarbeitet werden muß. Die Cyclisierung der Additionsprodukte erfolgte mit Natriumacetat einmal in Dichlormethan unter Rückfluß zu 2-Phenyl-2-thiazolin-4-carboxamid (**15e**) (Ausb. 95%) und zum anderen in Aceton bei Raumtemperatur zu 2-Methyl-2-thiazolin-4-carboxamid (**15f**) (Ausb. 43%). Die Hydrolyse der Thioazolin-carboxamide **15e,f** in Essigsäure ergab die *N*-Acylcysteinamide **17e,f** die sonst nur über aufwendige Synthesen zugänglich sind<sup>20)</sup>. Mit wäßriger Salzsäure entstand aus **15e** wieder Cystein-hydrochlorid-Hydrat (**16**).

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Untersuchungen.

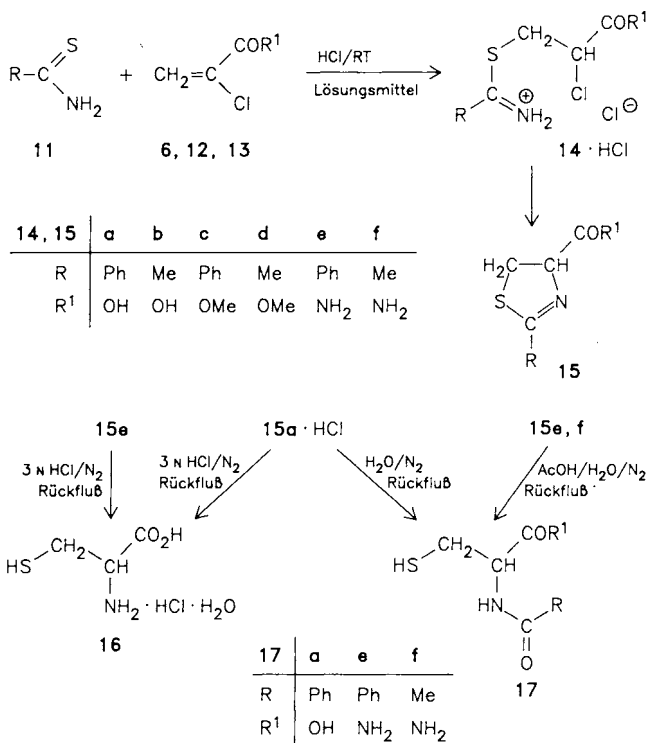
## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Geräte T 60, A 60 und EM 360 der Firma Varian sowie WP 80 und HX 90 der Firma Bruker, Tetramethylsilan interner Standard.

Methan- (**1a**)<sup>21)</sup> und Benzolsulfonylchlorid (**1c**)<sup>22)</sup> wurden aus den jeweiligen Disulfiden unter Durchleiten von gasförmigem Chlor hergestellt, Phenylmethansulfonylchlorid<sup>23)</sup> durch Behandeln von Phenylmethanthiol mit *N*-Chlorsuccinimid in Tetrachlormethan.

### Addition von Sulfonylchloriden **1** an 2-Alkensäureester **2**

*Allgemeines:* Man tropft bei der angegebenen Temperatur (Tab. 1) **1** zu frisch destilliertem **2** und Calciumcarbonat in absol. Dichlormethan oder Acetonitril, rührt die angegebene Zeit (Tab. 1) bei derselben Temperatur nach und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Präparative Ausbeuten wurden nur bei den Umsetzungen mit Propensäure-methylester (**2a**) bestimmt. — Die prozentualen Isomerenverhältnisse der Produktgemische wurden nach den angegebenen Zeiten (nach quantitativem Umsatz) <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt (Tab. 1). Von den Produktgemischen **3b/4b** und **3c/4c** wurden jeweils 0.5 g mit 1 ml Triethylamin und 5 ml Diethylether 5 min bei Raumtemp. gerührt, dann wurde vom ausgefallenen Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat von Ether und überschüssigem Triethylamin i. Vak. — zuletzt i. Hochvak. — befreit. Anschließend wurde das prozentuale Produktverhältnis von **3b/5b** bzw. **3c/5c** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt.



Tab. 5. Addition von 1 an 2 (zu Tab. 1)<sup>a)</sup>

1	g (mmol)	2	g (mmol)	Produkt- gemisch 3+4	Ausb. g	%	1	g (mmol)	2	g (mmol)	Produkt- gemisch 3+4 <sup>f)</sup>
1a	4.20 (50.8)	2a	4.30 (50.0)	3a+4a	7.2 <sup>b)</sup>	85	1a	0.25 (3.0)	2b	0.3 (3.0)	3d+4d
					7.1 <sup>c)</sup>	84	1c	0.44 (3.0)	2b	0.3	3e+4e
					7.0 <sup>e)</sup>	83					
1b	5.55 (35.0)	2a	4.30	3b+4b	7.35 <sup>c)</sup>	85	1a	0.25	2c	0.385 (3.0)	3f+4f
					6.50 <sup>d)</sup>	76	1c	0.44	2c	0.385	3g+4g
					7.15 <sup>e)</sup>	83					
1c	4.59 (31.7)	2a	2.75 (32.0)	3c+4c	7.17 <sup>c)</sup>	98	1a	0.25	2d	0.3	3h+4h
					7.25 <sup>e)</sup>	98	1c	0.44	2d	0.3	3i+4i

<sup>a)</sup> Reaktionszeit und -temp. sowie proz. Isomerenverhältnisse 3:4 s. Tab. 1. — <sup>b-c)</sup> Reaktionstemperatur: <sup>b)</sup> -65 °C, <sup>c)</sup> -40 °C, <sup>d)</sup> -10 °C, <sup>e)</sup> 25 °C. — <sup>f)</sup> Ausb. nicht bestimmt.

#### Addition von Thiolen 7 an 2-Chloracrylsäure-methylester (6)

Die nachstehend eingesetzten Natriumthiolate wurden durch Eintragen von Natrium in überschüssiges Thiophenol (7c) oder Phenylmethanthiol (7b) und anschließendem Erhitzen nach Lit.<sup>24)</sup> dargestellt oder durch Lösen von Natrium in absol. Ethanol, Einleiten von Methanthiol (7a) und Ausfällen des Natriummethanthiolats mit Diethylether nach Lit.<sup>25)</sup>. 7a wurde aus S-Methylisothiuroniumsulfat<sup>26)</sup> mit 5 N NaOH freigesetzt und mittels eines langsamen N<sub>2</sub>-Stroms in die Reaktionslösung eingeblasen.

**Allgemeines:** Man gibt bei Raumtemp. zu der Lösung von frisch destilliertem 6<sup>27)</sup> in absol. Dichlormethan portionsweise unter Rühren innerhalb 1 h 5 mol-% Thiolat zusammen mit dem Thiol, rührt 4 h nach, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., gibt Ether zu und filtriert das ausgefallene Thiolat ab. Im Filtrat wird der Ether i. Vak. entfernt, zuletzt i. Hochvak., zum zurückbleibenden gelblichen Öl wird sofort Calciumcarbonat gegeben. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten s. Tab. 6.

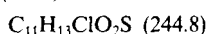
**3a:** Aus 12.0 g (0.10 mol) 6 und 0.35 g (5.0 mmol) Natriummethanthiolat in 30 ml Dichlormethan nach Einleiten von dem aus 27.8 g (0.10 mol) S-Methylisothiuroniumsulfat und 39.3 ml 5 N NaOH freigesetzten 7a; Ausb. 14.6 g (87%).



Ber. C 35.61 H 5.38 Cl 21.02 S 19.01

Gef. C 35.88 H 5.52 Cl 21.01 S 19.14

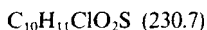
**3b:** Aus 23.5 g (0.195 mol) 6 in 40 ml Dichlormethan, 1.43 g (9.8 mmol) Natriumphenylmethanthiolat und 24.2 g (0.195 mol) 7b; Ausb. 45.4 g (95%).



Ber. C 53.98 H 5.35 Cl 14.48 S 13.10

Gef. C 54.16 H 5.50 Cl 14.34 S 13.25

**3c:** Aus 40.4 g (0.335 mol) 6 in 60 ml Dichlormethan, 36.5 g (0.331 mol) 7c und 2.19 g (16.6 mmol) Natriumthiophenolat; Ausb. 70.0 g (91%).



Ber. C 52.05 H 4.80 Cl 15.36 S 13.89

Gef. C 51.79 H 4.90 Cl 15.37 S 13.68

**3,3'-[Methylenbis(thio)]bis(2-chlorpropansäure-methylester) (3'k):** Man gibt bei 0 °C unter Rühren zu 4.51 g (56.3 mmol) Methandithiol (7'k)<sup>28)</sup> und 20.4 g (169.0 mmol) 6 in 20 ml Diethylether innerhalb 20 min portionsweise 0.365 g (3.61 mmol) Triethylamin in 5 ml Diethylether, rührt 10 min, gibt 20 ml wäbr. Natriumacetatlösung zu, trennt die organische Phase ab, wäscht zweimal mit 20 ml Wasser, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und destilliert dann das Lösungsmittel i. Vak. — zuletzt i. Hochvak. — ab. Ausb. 13.52 g (75%).



Ber. C 33.65 H 4.39 Cl 22.07 S 19.96

Gef. C 33.73 H 4.14 Cl 22.01 S 20.04

**3-(Carboxymethylthio)-2-chlorpropan säure-methylester (3'l):** Aus 1.31 g (10.9 mmol) 6, 1.00 g (10.9 mmol) Mercaptoessigsäure (7'l) und 0.063 g Natriumhydroxid in 0.32 ml Wasser nach 24 h Rühren bei 10 °C und Aufarbeiten wie bei 3a–c beschrieben. Ausb. 2.0 g (86%).



Ber. C 33.89 H 4.27 Cl 16.67 S 15.07

Gef. C 33.66 H 4.28 Cl 16.40 S 15.02

**2-Chlor-3-[(methoxycarbonyl)methylthio]propansäure-methylester (3'm):** Man tropft bei 25 °C unter Rühren zu der Lösung von 20.0 g (0.166 mmol) 6 in 30 ml Dichlormethan die Lösung von 0.076 g (3.2 mmol) Natrium in 18.0 g (0.169 mol) Mercaptoessigsäure-methylester (7'm), rührt 40 min bei 25 °C und arbeitet wie vorstehend beschrieben auf. Ausb. 37.5 g (99%).



Ber. C 37.09 H 4.89 Cl 15.64 S 14.15

Gef. C 37.03 H 4.71 Cl 15.90 S 14.08

#### Versuche zur Isomerisierung von 3a–c

Jeweils 0.50 g der reinen Substanz 3a, b, c werden 3 h mit jeweils 0.5 ml konz. HCl (35proz.), 1 ml Triethylamin, 0.5 g Natriumcarbonat in 1 ml Wasser oder 0.3 g Calciumcarbonat bei jeweils 25, 50, 100 oder 150 °C gerührt.

**Aufarbeitung bei der Umsetzung mit (a) konz. HCl:** Die Ansätze werden dreimal mit Ether extrahiert, die Etherextrakte werden mit

Tab. 6. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der S-substituierten 2-Chlor-3-thio- 3,3' und 3-Chlor-2-thioalkansäureester 4 sowie der 2-Thiopropensäure-methylester 5 in CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm), J (Hz)

Ver- bindung	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
3a <sup>7b)</sup>	2.17 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.13 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> = -13.98	2.94 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> = 5.32	4.38 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> = 9.68	3.82 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3b	7.29 (s, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )  3.73 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph)	3.04 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> = -14.09	2.81 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> = 5.40	4.19 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> = 9.66	3.76 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3c	7.21-7.55 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.47 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> = -13.98	3.31 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> = 5.19	4.26 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> = 9.93	3.74 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3d <sup>7d)</sup>	2.11 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.17 (dq, 1H)	1.46 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>3</sup> J = 6.7	4.27 (d, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> = 9.2	3.86 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3e <sup>7d)</sup>	7.21-7.55 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.58 (dq, 1H)	1.39 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>3</sup> J = 6.87	4.22 (d, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> = 8.72	3.72 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3f	2.11 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.48 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.48 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	4.36 (s, 1H)	4.17 (q, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )  1.22 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3g	7.2-7.6 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.33 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.53 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	4.20 (s, 1H)	4.25 (q, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )  1.33 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3h <sup>7b)</sup>	2.21 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	-	-	1.84 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.83 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3i	7.19-7.54 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.41 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> = 13.73	3.74 (dd, 1H)	1.78 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>4</sup> J = 0.55	3.64 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
4a	2.19 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.70 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> = 4.84	3.51 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> = 10.69	3.96 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> = -10.86	3.80 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
4d <sup>7d)</sup>	2.16 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	-	1.72 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>3</sup> J = 6.60	-	3.86 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
4e <sup>7d)</sup>	7.21-7.55 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	4.24 (dq, 1H)	1.72 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>3</sup> J = 6.54	-	3.69 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
4f	2.28 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.80 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.80 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.54 (s, 1H)	4.27 (q, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )  1.22 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )



Tab. 6 (Fortsetzung)

Ver- bindung	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
4g	7.2-7.6 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.80 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.85 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.95 (s, 1H)	4.17 (q, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1.21 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4h <sup>7b)</sup>	2.14 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.57 (d, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> =10.4	4.14 (d, 1H)	1.60 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	3.81 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
4i	7.16-7.54 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.59 (d, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> =10.80	3.97 (dd, 1H)	1.57 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>3</sup> J=0.44	3.59 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
5b	7.35 (s, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) 3.92 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph)	6.36 (s, 1H)	5.49 (s, 1H)	-	3.71 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
5c	7.10-7.55 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	6.36 (s, 1H)	5.28 (s, 1H)	-	3.82 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3'k	3.78 (s, 2H, CH <sub>2</sub> S)	3.14 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> =-14.17 3.13 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> =-14.19	3.25 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> =9.12 3.25 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> =9.16	4.47 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> =5.78 4.48 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> =5.66	3.83 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3'l	3.35 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H) 9.84 (s, 1H, CO <sub>2</sub> H)	3.16 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> =-14.26	3.29 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> =9.11	4.48 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> =5.66	3.83 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
3'm	3.31 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	3.12 (dd, 1H) <sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> =-14.19	3.27 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> =9.26	4.47 (dd, 1H) <sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> =5.64	3.83, 3.76 (2s, 6H, 2CH <sub>3</sub> )

Magnesiumsulfat getrocknet und dann 5 min mit 1 ml Triethylamin gerührt. — (b) *Triethylamin*: Die Ansätze werden mit Ether versetzt. — (c) *Natriumcarbonat/Wasser*: Die Ansätze werden dreimal mit Ether extrahiert, die Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet und dann vom Ether i. Vak. befreit. — (d) *Calciumcarbonat*: Die Ansätze werden mit Ether versetzt, vom Calciumcarbonat wird abfiltriert und 5 min mit 1 ml Triethylamin gerührt. — Bei (a, b, d) wird vom ausgefallenen Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. von überschüssigem Triethylamin und Ether befreit. Die zurückbleibenden Produkte von (a–d) werden jeweils <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht, wobei nach Zugabe von Mesitylen bzw. Benzol als Standard der prozentuale Anteil an nicht umgesetztem Edukt **3a, b** oder **c** aus dem Integralverhältnis bestimmt wird.

*Langzeitversuche*: Jeweils eine Probe von **3a, b** oder **c** in einem <sup>1</sup>H-NMR-Röhrchen wird mit jeweils 1 Mikrotropfen Schwefelsäure versetzt. Es wird mit CDCl<sub>3</sub> aufgefüllt und nach kräftigem Schütteln nach der angegebenen Zeit <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht.

*Substitution der S-substituierten 2-Chlor-3-thiopropansäure-methylester 3,3' mit Natriumazid zu S-substituierten 2-Azido-3-thiopropansäure-methylestern 8,8'*

*Allgemeines*: **3** bzw. **3'** wird mit Wasser, Aliquat 336 (5 mol-%) und Natriumazid (1.5 molare Menge, bezogen auf **3**) unter Rühren mit einem Magnetrührer mit genügend hoher Drehzahl<sup>29)</sup> bei der angegebenen Temperatur umgesetzt. Nach der angegebenen Reaktionsdauer wird dreimal mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Ether befreit. Der Rückstand wird zur Abtrennung des Phasentransferkatalysators über eine kurze Kieselgelsäule mit Diethylether als Eluens filtriert.

*Reduktion und katalytische Hydrierung der substituierten 2-Azido-3-thiopropansäure-methylester 8,8'*

*A) Reduktion*: Man leitet bei 25 °C in die Lösung von **8** in Pyridin/Wasser langsam unter Rühren Schwefelwasserstoffgas bis zur Beendigung der Gasentwicklung (N<sub>2</sub>) ein. Anschließend entfernt

Tab. 7. 2-Azido-3-thiopropansäure-methylester **8,8'** (zu Tab. 3)<sup>a)</sup>

3	g (mmol)	NaN <sub>3</sub> g (mmol)	Ali- quat 336 g	H <sub>2</sub> O ml	2-Azido- ...pro- pansäure- methyl- ester Ausb. (g)	Summen- formel (Molmasse)	A n a l y s e			
							C	H	N	S
<b>3a</b>	15.0 (88.9)	8.7 (133.0)	1.0	30	<b>8a</b> (15.0) 3-(methyl- thio)	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (175.2)	Ber. 34.28 Gef. 34.26	5.18 5.22	23.98 23.72	18.30 18.54
<b>3b</b>	15.0 (61.3)	5.98 (91.9)	1.5	30	<b>8b</b> (15.2) 3-(benzyl- thio)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (251.3)	Ber. 52.57 Gef. 52.79	5.21 5.21	16.72 15.09	12.76 12.47
<b>3c</b>	15.0 (65.0)	6.35 (97.5)	1.5	30	<b>8c</b> (15.1) 3-(phenyl- thio)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (237.2)	Ber. 50.62 Gef. 50.90	4.67 4.81	17.71 17.45	13.51 13.72
<b>3'k</b>	7.0 (21.8)	4.25 (65.4)	0.5	12	<b>8'k</b> (6.51) b)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (334.4)	Ber. 32.33 Gef. 32.12	4.22 4.21	25.13 25.40	19.18 19.28
<b>3'l</b>	1.0 (4.7)	0.46 (7.05)	0.1	2	<b>8'l</b> (0.91) 3-(carboxy- methylthio)	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (219.2)	Ber. 32.87 Gef. 32.87	4.14 4.01	19.17 18.91	14.63 14.68
<b>3'm</b>	15.0 (66.2)	6.45 (99.3)	0.75	30	<b>8'm</b> (15.0) 3-(methoxy- carbonyl- methylthio)	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (233.2)	Ber. 36.05 Gef. 36.31	4.75 4.83	18.02 18.06	13.75 13.58

<sup>a)</sup> Reaktionszeit und -temp. sowie Ausb. in % s. Tab. 3. — <sup>b)</sup> 3,3'-[Methylenbis(thio)]bis(2-azidopropansäure-methylester).

man Pyridin i. Vak. und extrahiert den Rückstand dreimal mit Ether. Die Etherextrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Ether befreit, evtl. noch vorhandene Pyridin-Reste werden i. Hochvak. entfernt. Die Identifizierung der als gelbliche Öle zurückbleibenden 2-Amino-3-thiopropansäure-methylester **9** erfolgte <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch.

B) *Katalytische Hydrierung mit Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub>*: Die Lösungen der Azidoverbindungen **8** bzw. **8'** (a) in Methanol, das die 2-molare Menge HCl enthält, oder (b) in 3 N HCl werden mit 1 Mol-% Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub> versetzt, dann wird H<sub>2</sub> durchgeblasen (aufgepreßt) und bis zum Verschwinden der IR-Azido-Bande bei 2120 cm<sup>-1</sup> gerührt. Die Hydrierungen unter Druck werden im Autoklaven durchgeführt. Aufarbeitung: bei (a): Nach Absaugen des Katalysators wird das Methanol i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Aceton und Diethylether versetzt. Die ausgefallenen 2-Amino-3-thiopropansäure-methylester-hydrochloride **9** · HCl wurden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit den Verbindungen **9** identifiziert. Bei (b): Nach Absaugen des Katalysators wird die Lösung im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt, der Rückstand zweimal mit wenig Aceton gespült, dann mit wenig Wasser gelöst und das gebildete 2-Amino-3-thiopropansäure-hydrochlorid **10** · HCl mit Aceton gefällt. Zur Darstellung der freien Aminosäuren wurden die wäßrigen Lösungen der Hydrochloride **10** · HCl bis zur neutralen Reaktion mit Ammoniak versetzt; anschließend wurde das Wasser i. Vak. entfernt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und die freie Aminosäure **10** bzw. **10'** mit Ethanol ausgefällt.

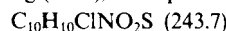
Zur Darstellung von **10'k** wurde der nach Absaugen des Katalysators erhaltene Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung

mit wäßr. NaOH auf pH 4–5 und dann mit wäßr. Natriumacetat-Lösung auf pH 5–6 eingestellt. Nach 2 h Stehenlassen im Kühlschrank wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.

Die Darstellung von **10'l** erfolgte analog, jedoch wurde die wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit wäßr. KOH auf pH 3–4 eingestellt und dann ebenfalls 2 h im Kühlschrank stehengelassen.

*Addition von Thiobenzamid (11a) bzw. Thioacetamid (11b) an 2-Chlorpropensäure (12)*

a) *Von 11a zu 2-Phenyl-2-thiazolin-4-carbonsäure-hydrochlorid (15a · HCl) nach Lit.<sup>18)</sup>*: Aus 0.644 g (4.7 mmol) **11a** und 0.50 g (4.7 mmol) **12** in 3.0 ml Ethylacetat nach 40 h Rühren unter Rückfluß Ausb. 0.77 g (67%), Schmp. 194–195 °C (Zers.).



Ber. C 49.28 H 4.14 Cl 14.55 N 5.75 S 13.16

Gef. C 48.68 H 4.04 Cl 15.42 N 5.62 S 13.39

b) *Von 11a,b zu S-(2-Carboxy-2-chlorethyl)thiobenzamid-hydrochlorid (14a · HCl) bzw. -thioacetamid-hydrochlorid (14b · HCl)*.

**14a** · HCl: Eine Lösung von 6.44 g (47.0 mmol) **11a** und 5.0 g (47.0 mmol) **12** in 30.0 ml Benzonitril wird mit getrocknetem Chlorwasserstoff gesättigt und 14 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird der Feststoff abgesaugt und mit Benzonitril nachgespült. Ausb. 13.1 g (99%).



Ber. C 42.87 H 3.96 Cl 25.31 N 4.99 S 11.44

Gef. C 42.86 H 4.00 Cl 25.40 N 4.97 S 11.20

**14b** · HCl: Aus 3.53 g (47.0 mmol) **11b** und 5.0 g (47.0 mmol) **12** in 20.0 ml Acetonitril wie vorstehend beschrieben. Ausb. nach 4 h

Tab. 8. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der S-substituierten 2-Azido-3-thioalkansäure-methylester **8,8'** in CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm), J (Hz)

8	R	1H <sup>1</sup> (dd)	1H <sup>2</sup> (dd)	1H <sup>3</sup> (dd)	<sup>2</sup> J <sub>1,2</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>1,3</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>2,3</sub> (Hz)	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (s, 3H)
8a	2.19 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	2.85	2.94	4.11	-14.02	7.40	5.63	3.82
8b	7.30 (s, 5H, Ph) 3.77 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> )	2.71	2.83	3.95	-14.04	7.56	5.45	3.76
8c	7.18- 7.75 (m, 5H, Ph)	3.17	3.35	3.99	-14.04	7.67	5.67	3.69
8' k	3.85 (s, 2H, CH <sub>2</sub> S)	2.98 (2H <sup>1</sup> )	3.10 (2H <sup>2</sup> )	4.23 (2H <sup>3</sup> )	-14.15	7.49	5.29	3.83 (6H, 2CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
8' l	3.40 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H) 10.01 (s, 1H, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H)	3.00	3.12	4.28	-14.26	7.56	5.12	3.84
8' m	3.35 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	2.98	3.11	4.23	-14.18	7.65	5.27	3.83, 3.76 (2s, 6H, 2CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

Tab. 9. Reduktion und katalytische Hydrierung der S-substituierten 2-Azido-3-thiopropansäure-methylester **8,8'** (zu Tab. 4)<sup>a)</sup>

a) Reduktion mit H <sub>2</sub> S/Pyridin/H <sub>2</sub> O									
8	g (mmol)	Pyri- din ml	H <sub>2</sub> O ml	2-Amino- ...propan- säure- methyl- ester Ausb. (g)	Summen- formel (Molmasse)	A n a l y s e			
					Summen- formel (Molmasse)	C	H	N	S
8a	4.16 (23.8)	30	30	9a (2.06) 3-(methyl- thio)	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S (149.2)	Ber. 40.25	7.43	9.39	21.49
						Gef. 41.49	6.88	8.33	19.55
8b	6.30 (25.1)	40	40	9b (4.54) 3-(benzyl- thio)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S (225.3)	Ber. 58.64	6.71	6.22	14.23
						Gef. 58.60	6.64	6.14	13.94
8c	6.30 (26.6)	40	40	9c (5.60) 3-(phenyl- thio)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S (211.3)	Ber. 56.85	6.20	6.63	15.18
						Gef. 56.92	6.13	6.45	15.15

<sup>a)</sup> Reaktionszeit und -temp. sowie Ausb. in % s. Tab. 4. — <sup>b)</sup> 2-Amino-3-[(methoxycarbonyl)methylthio]propansäure-methylester-hydrochlorid C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub>S (243.7) Ber. C 34.50 H 5.79 Cl 14.55 N 5.75 S 13.16 — Gef. C 34.55 H 5.89 Cl 14.20 N 5.72 S 13.14. — <sup>c)</sup> Nach Neutralisation mit Ammoniak, Ausb. nicht bestimmt. — <sup>d)</sup> 3,3'-[Methylenbis(thio)]bis(2-aminopropansäure).

Tab. 9 (Fortsetzung)

b) Katalytische Hydrierung mit  $H_2/Re_2S_7$  in MeOH/HCl

8	g (mmol)	$H_2$ Druck (bar)	MeOH/ HCl ml	9·HCl	Ausb. g	8	g (mmol)	$H_2$ Druck (bar)	MeOH/ HCl ml	9·HCl	Ausb. g
8a	0.61 (3.47)	-	7	9a·HCl	0.52	8c	0.91 (3.83)	-	8	9c·HCl	0.54
		60	7		0.41			60	8		0.65
8b	0.91 (3.63)	-	8	9b·HCl	0.60	8'm	1.0 (4.29)	60	8	9'm·HCl	0.87 <sup>b)</sup>

c) Katalytische Hydrierung mit  $H_2/Re_2S_7$  in jeweils 10 ml 3N HCl

8	g (mmol)	$H_2$ Druck (bar)	2-Amino- ...pro- pansäure	Summen- formel	A n a l y s e			
					Ausb. (g)	(Molmasse)	C	H
8a	0.70 (4.0)	50	10a (0.28) -3-(methyl- thio)-	$C_4H_9NO_2S$ (135.2)	Ber. 35.54 6.71 10.36 23.72 Gef. 35.36 6.74 10.27 23.98			
8b	0.91 (3.63)	-	10b·HCl (0.38)					
		50	(0.60)					
			10b <sup>c)</sup> -3-(benzyl- thio)-	$C_{10}H_{13}NO_2S$ (211.3)	Ber. 56.85 6.20 6.63 15.18 Gef. 57.06 6.14 6.66 15.00			
8c	0.91 (3.83)	50	10c·HCl (0.70)					
			10c <sup>c)</sup> -3-(phenyl- thio)-	$C_9H_{11}NO_2S$ (197.3)	Ber. 54.80 5.62 7.10 16.26 Gef. 54.69 5.52 7.10 16.24			
8'k	1.0 (2.99)	50	10'k (0.43) d)	$C_7H_{14}N_2O_4S_2$ (254.3)	Ber. 33.06 5.55 11.01 25.22 Gef. 32.56 5.12 11.36 24.50			
8'm	1.0 (4.29)	50	10'l (0.47) -3-[(hydroxy- carbonyl)- methylthio]-	$C_5H_9NO_4S$ (179.2)	Ber. 33.51 5.06 7.82 17.89 Gef. 33.27 5.17 7.57 17.98			

Rühren bei Raumtemp. und Nachspülen mit Acetonitril 10.0 g (98%).

Cyclisierung von **14a,b**·HCl zu 2-Phenyl- (**15a**) bzw. 2-Methyl-substituierter 2-Thiazolin-4-carbonsäure (**15b**)

**15a**: Man gibt zu der Suspension von 3.0 g (10.7 mmol) **14a**·HCl in 20 ml Diethylether unter Rühren 1.76 g (21.4 mmol) Natriumacetat und rührt 75 min bei Raumtemp., entfernt anschließend das Lösungsmittel i. Vak., gibt zum Rückstand Diethylether, filtriert, leitet in das Filtrat trockenen Chlorwasserstoff ein, filtriert das ausgefallene Produkt ab und trocknet es. Ausb. 2.34 g (90%) **15a**·HCl, Schmp. 194–195°C (Zers.). Nach Aufnahmen in Wasser, Extrahieren mit Diethylether, Trocknen der Etherphase mit Natriumsulfat und Zugabe von *n*-Hexan fällt **15a** kristallin an; es

wird abfiltriert und getrocknet, Schmp. 122–122.5°C (Lit.<sup>19a)</sup> 123°C, 125–126°C).

**15b**: Wie vorstehend beschrieben aus 0.50 g (2.29 mmol) **14b**·HCl, 10 ml Aceton und 0.31 g (2.31 mmol) Natriumoxalat. Nach 14 h Rühren bei Raumtemp. und 14 h Rühren bei 50°C, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak., Zugabe von Diethylether zum Rückstand und Filtrieren wird aus dem etherischen Filtrat die Ausb. an **15b** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit 16% bestimmt.

#### Hydrolyse von **15a**·HCl

a) Mit Wasser zu *N*-Benzoyl-DL-cystein (**17a**): 0.21 g (0.86 mmol) **15a**·HCl und 10 ml Wasser werden 30 min unter Stickstoff und Rückfluß erhitzt und 12 h bei 0°C stehengelassen. Das ausgefallene

Tab. 10. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der Cystein-methylester **9**, von S-[(Methoxycarbonyl)methyl]cystein-methylester-hydrochlorid (**9**<sup>m</sup> · HCl) sowie der Cysteine **10,10'**, δ (ppm), J (Hz)

	in	R	H <sup>1</sup> (dd)	H <sup>2</sup> (dd)	H <sup>3</sup> (dd)	<sup>2</sup> J <sub>1,2</sub>	<sup>3</sup> J <sub>2,3</sub>	<sup>3</sup> J <sub>1,3</sub>	R <sup>4</sup>	NH <sub>2</sub>	
<b>9a</b>	CDCl <sub>3</sub>	2.13 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	2.90	2.76	3.68	-13.62	7.31	4.78	3.75 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.99 (s)	
<b>9b</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.30 (s, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.71 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph)	2.83	2.67	3.60	-13.56	7.49	4.73	3.73 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.89 (s)
<b>9c</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.08- 7.46 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )		3.34	3.14	3.65	-13.65	7.25	4.68	3.57 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	1.88 (s)
<b>9<sup>m</sup></b> HCl	D <sub>2</sub> O	3.53 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )		3.34	3.19	4.44	-15.11	7.89	4.66	3.87, 4.78 3.77 (2s, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	(s, H <sub>2</sub> O)
<b>10a</b> <sup>30)</sup>	D <sub>2</sub> O	2.12 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )		2.75	2.84	3.44	-13.57	7.06	5.00	4.86 (s, H <sub>2</sub> O)	4.86 (s, H <sub>2</sub> O)
<b>10b</b>	NaOD/ D <sub>2</sub> O 0.5M	7.37 (s, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.75 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph)	2.78	2.68	3.58	-13.49	7.02	5.00	4.88 (s, H <sub>2</sub> O)	4.88 (s, H <sub>2</sub> O)
<b>10c</b>	NaOD/ D <sub>2</sub> O 0.5M	7.65- 7.31 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )		2.90 - 3.48 (m)						5.07 (s, H <sub>2</sub> O)	5.07 (s, H <sub>2</sub> O)
<b>10<sup>l</sup> k</b>	NaOD/ D <sub>2</sub> O 0.5M	3.90 (s, 2H, CH <sub>2</sub> S)		3.25 (2H <sup>1</sup> )	3.39 (2H <sup>2</sup> )	4.33 (2H <sup>3</sup> )	-14.98	7.44	4.39	4.80 (s, H <sub>2</sub> O)	4.80 (s, H <sub>2</sub> O)
<b>10<sup>l</sup> l</b> <sup>31)</sup>	NaOD/ D <sub>2</sub> O 0.5M	3.53 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H)		3.20	3.34	4.38	-15.15	7.95	4.33	4.95 (s, H <sub>2</sub> O)	4.95 (s, H <sub>2</sub> O)

Produkt wird abgesaugt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb: 0.19 g (98%), Schmp. 135–136°C (Lit.<sup>19b)</sup> 137°C).

b) Mit 3 N HCl zu DL-Cystein-hydrochlorid-Hydrat (**16**): 1.50 g (6.15 mmol) **15a** · HCl und 40 ml 3 N HCl werden 4 h unter Stickstoff und Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die wäßrige Phase abgetrennt und i. Vak. zur Trockne eingengt. Ausb. 1.0 g (93%), Schmp. 143°C. — <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 4.80 (s, 7H, H<sub>2</sub>O, HCl, NH<sub>2</sub>, HS, CO<sub>2</sub>H), 4.16 (t, 1H, CH), 2.99 (d, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### Addition von **11a, b** an 2-Chlorpropensäure-methylester (**6**)

a) Von **11a** zu S-[2-Chlor-2-(methoxycarbonyl)ethyl]thiobenzamid-hydrochlorid (**14c** · HCl): 5.0 g (41.5 mmol) **6** und 5.70 g (41.5 mmol) **11a** werden in 30 ml HCl-gesättigtem Dichlormethan 72 h bei Raumtemp. gerührt, dann wird das Lösungsmittel i. Vak. —

zuletzt i. Hochvak. — entfernt. Zurück bleiben 12.0 g (98%) gelbes, zähes Öl.



Ber. C 44.91 H 4.45 Cl 24.10 N 4.76 S 10.90

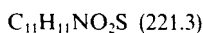
Gef. C 45.14 H 4.57 Cl 24.00 N 4.65 S 11.11

b) Von **11b** zu S-[2-Chlor-2-(methoxycarbonyl)ethyl]thioacetamid-hydrochlorid (**14d** · HCl): Wie vorstehend beschrieben aus 1.00 g (8.3 mmol) **6** und 0.624 g (8.3 mmol) **11b** in 5 ml HCl-gesättigtem Dichlormethan nach 18 h bei Raumtemp. und Entfernen des Lösungsmittels. Ausb. 1.69 g (88%) rotes, zähes Produkt.

Cyclisierung von **14c, d** · HCl zu 2-Phenyl- (**15c**) bzw. 2-Methyl-2-thiazolin-4-carbonsäure-methylester (**15d**)

**15c**: 4.0 g (13.6 mmol) **14c** · HCl und 2.23 g (27.2 mmol) Natriumacetat werden in 20 ml Dichlormethan 26 h unter Rückfluß erhitzt,

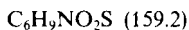
dann wird das Lösungsmittel i. Vak. — zuletzt i. Hochvak. — entfernt, der Rückstand mit Diethylether versetzt, vom Unlöslichen abfiltriert, das Filtrat eingengt und über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat (7:4) chromatographiert. Ausb. 2.75 g (91%), Schmp. 69 °C (Lit.<sup>19a</sup>) 69 °C).



Ber. C 59.71 H 5.01 N 6.33 S 14.49

Gef. C 59.47 H 5.04 N 6.28 S 14.69

**15d:** Wie vorstehend beschrieben aus 1.49 g (6.37 mmol) **14d** · HCl und 1.05 g (12.8 mmol) Natriumacetat in 10 ml Dichlormethan nach 48 h Rühren unter Rückfluß und Aufarbeiten, nach Säulenchromatographie mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) Ausb. 0.57 g (56%) als farbloses Öl.

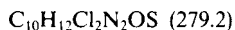


Ber. C 45.27 H 5.70 N 8.80 S 20.14

Gef. C 44.61 H 5.84 N 8.79 S 20.00

#### Addition von **11a, b** an 2-Chlorpropenamid (**13**)

a) Von **11a** zu S-(2-Carbamoyl-2-chlor)ethylthiobenzamid-Hydrochlorid (**14e** · HCl): 7.50 g (71.1 mmol) **13** und 9.75 g (71.1 mmol) **11a** werden in 200 ml Dichlormethan unter Einleiten von Chlorwasserstoff 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet. Ausb. 19.0 g (96%), Schmp. 161–162 °C (Zers.).



Ber. C 43.02 H 4.33 Cl 25.40 N 10.03 S 11.49

Gef. C 42.84 H 4.33 Cl 25.59 N 9.93 S 11.59

b) Von **11b** zu S-(2-Carbamoyl-2-chlorethyl)thioacetamid-hydrochlorid (**14f** · HCl): 1.00 g (9.50 mmol) **13** und 0.71 g (9.50 mmol) **11b** werden in 10 ml Acetonitril unter Einleiten von Chlorwasserstoff 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. — zuletzt i. Hochvak. — entfernt. Zurück bleiben 1.7 g (98%) gelbliches, sich schnell zersetzendes Öl, das sofort weiter umgesetzt wurde.

#### Cyclisierung von **14e, f** · HCl zu 2-Phenyl- (**15e**) bzw. 2-Methyl-2-thiazolin-4-carboxamid (**15f**)

**15e:** 12.0 g (43.0 mmol) **14e** · HCl und 7.14 g (87.0 mmol) Natriumacetat werden in 100 ml Dichlormethan 20 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 250 ml Wasser suspendiert, abgesaugt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb. 8.46 g (95%), Schmp. 184–186 °C (Lit.<sup>32</sup>) 186.5 bis 187.5 °C).

**15f:** 2.06 g (9.50 mmol) **14f** · HCl und 1.58 g (19.30 mmol) Natriumacetat werden in 10 ml Aceton 14 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Absaugen vom Feststoff wird das Filtrat i. Vak. — zuletzt i. Hochvak. — eingengt und der Rückstand mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Ausb. 0.59 g (43%), Schmp. 104–106 °C.



Ber. C 41.65 H 5.59 N 19.43 S 22.24

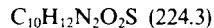
Gef. C 41.05 H 5.61 N 18.77 S 21.94

#### Hydrolyse von **15e, f**

a) Mit wäßriger Essigsäure zu N-Benzoyl- (**17e**) bzw. N-Acetylcysteinamid (**17f**)

**17e:** Die Lösung von 5.0 g (24.2 mmol) **15e** in 100 ml Wasser und 0.5 ml Essigsäure wird 4.5 h unter Rückfluß und Stickstoff gerührt. Nach ca. 12 h Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, Ausb. 5.15 g (95%), Schmp. 164–166 °C. — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8.44 (d, 1H, NH), 7.4–8.1 (m, 5H, Ph), 7.2 (s,

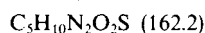
2H, NH<sub>2</sub>), 4.55 (dq, 1H, CH), 2.65–3.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (t, 1H, SH).



Ber. C 53.55 H 5.39 N 12.49 S 14.30

Gef. C 53.81 H 5.31 N 11.91 S 13.94

**17f:** Die Lösung von 0.20 g (1.39 mmol) **15f** in 5 ml Wasser und 0.1 ml Essigsäure wird 4 h unter Rückfluß und Stickstoff gerührt, dann wird das Lösungsmittel i. Vak. — zuletzt i. Hochvak. — entfernt und der Rückstand über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb. 0.205 g (91%), Schmp. 162 °C (Lit.<sup>33</sup>) 161–162.5 °C). — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8.06 (d, 1H, NH), 7.41 und 7.11 (2 s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.45 (dq, 1H, CH), 3.30 (s, 1H, SH), 3.25–2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



Ber. C 37.02 H 6.21 N 17.27 S 19.77

Gef. C 36.86 H 6.14 N 17.08 S 19.70

b) Von **15e** mit 3 N HCl zu **16:** 1.50 g (7.27 mmol) **15e** werden mit 40 ml 3 N HCl 14 h unter Rückfluß und Stickstoff gerührt, dann wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die wäßrige Phase zur Trockne eingengt. Ausb. 1.57 g (94%) Cystein · HCl · H<sub>2</sub>O · NH<sub>4</sub>Cl, Schmp. 138–143 °C. Nach Reinigung nach Lit.<sup>9</sup> Ausb. 1.13 g (89%) **16**, Schmp. 143 °C.

#### CAS-Registry-Nummern

**1a:** 5813-48-9 / **1b:** 26826-81-3 / **1c:** 931-59-9 / **2a:** 96-33-3 / **2b:** 18707-60-3 / **2c:** 638-10-8 / **2d:** 80-62-6 / **3a:** 20444-25-1 / **3b:** 60741-22-2 / **3c:** 42801-75-2 / **3d:** 39619-01-7 / **3e:** 42801-82-1 / **3f:** 116077-14-6 / **3g:** 116077-15-7 / **3h:** 20444-26-2 / **3i:** 19327-00-5 / **3k:** 116077-16-8 / **3l:** 116077-17-9 / **3m:** 90237-73-3 / **4a:** 20444-17-1 / **4b:** 116077-18-0 / **4c:** 42801-74-1 / **4d:** 39619-03-9 / **4e:** 42801-81-0 / **4f:** 116077-19-1 / **4g:** 116077-20-4 / **4h:** 20444-18-2 / **4i:** 19327-01-6 / **5b:** 91142-70-0 / **5c:** 85908-45-8 / **6:** 80-63-7 / **7a:** 74-93-1 / **7b:** 100-53-8 / **7c:** 108-98-5 / **7k:** 6725-64-0 / **7l:** 68-11-1 / **7m:** 2365-48-2 / **8a:** 88347-77-7 / **8b:** 88347-75-5 / **8c:** 88347-74-4 / **8k:** 88347-85-7 / **8l:** 88347-81-3 / **8m:** 88347-19-9 / **9a:** 88347-86-8 / **9b:** HCl: 88347-89-1 / **9b:** 74378-95-3 / **9b:** HCl: 5462-08-8 / **9c:** 76604-94-9 / **9c:** HCl: 88347-88-0 / **9m:** 88390-22-1 / **10a:** 19651-44-6 / **10b:** 5680-65-9 / **10b:** HCl: 6304-78-5 / **10c:** 5437-52-5 / **10c:** HCl: 88347-90-4 / **10k:** 28052-93-9 / **10l:** 25390-17-4 / **11a:** 2227-79-4 / **11b:** 62-55-5 / **12:** 598-79-8 / **13a:** 16490-68-9 / **14a:** HCl: 116077-21-5 / **14b:** HCl: 116077-22-6 / **14c:** HCl: 116077-23-7 / **14d:** HCl: 116077-24-8 / **14e:** HCl: 116077-25-9 / **14f:** HCl: 116077-26-0 / **15a:** 116179-34-1 / **15a:** HCl: 116179-35-2 / **15b:** 116077-27-1 / **15c:** 2518-12-9 / **15d:** 15263-39-5 / **15e:** 116077-28-2 / **15f:** 116077-29-3 / **16:** 10318-18-0 / **17a:** 7218-05-5 / **17e:** 116077-30-6 / **17f:** 16884-17-6

<sup>1)</sup> 11. Mitteilung: F. Effenberger, C. P. Niesert, J. Kühlwein, Th. Ziegler, *Synthesis* **1988**, 218.

<sup>2)</sup> Degussa AG (F. Effenberger, Th. Beisswenger, Erf.), DE 3200994 C2 (15. Jan. 1982) [*Chem. Abstr.* **100** (1984) 34833x].

<sup>3)</sup> <sup>3a)</sup> Th. Beisswenger, *Diplomarbeit*, Univ. Stuttgart, 1979; *Teil der Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1981. — <sup>3b)</sup> F. Dannenhauer, *Teil der Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1978.

<sup>4)</sup> <sup>4a)</sup> T. Shirai, Y. Ryonosuke in *Synthetic Production and Utilization of Amino Acids* (T. Kaneko, Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, Eds.), S. 84, Kodansha Ltd., Tokyo und Halsted Press (Wiley and Sons), New York 1974. — <sup>4b)</sup> B. Hoppe, J. Martens, *Chem. Unserer Zeit* **18** (1984) 73. — <sup>4c)</sup> Nippon Rikagaku Yakuhin Co., Ltd. Jpn. Tokkyo Koho JP 57, 154, 165 (22. Sept. 1982) [*Chem. Abstr.* **98** (1983) 54489h].

<sup>5)</sup> J. Martens, H. Offermanns, P. Scherberich, *Angew. Chem.* **93** (1981) 680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 668.

<sup>6)</sup> <sup>6a)</sup> H. Behringer, P. Zillikens, *Liebigs Ann. Chem.* **574** (1951) 140. — <sup>6b)</sup> B. L. Dyatkin, Yu. A. Kotikyan, I. L. Knunyants, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1971**, 1066 [*Chem. Abstr.* **75** (1971) 139987a].

<sup>7)</sup> <sup>7a)</sup> H. Brintzinger, M. Langheck, *Chem. Ber.* **87** (1954) 325. —

<sup>7b)</sup> W. A. Thaler, W. H. Mueller, P. E. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 2069. — <sup>7c)</sup> F. Effenberger, Th. Beisswenger, H. Isak,

- Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 4335. — <sup>7d)</sup> H. Chartier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2887. — <sup>7e)</sup> I. L. Knunyants, M. G. Lin'kova, N. D. Kuleshova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 1069 [*Chem. Abstr.* **65** (1966) 12104f].
- <sup>8)</sup> <sup>8a)</sup> K. D. Gundermann, F. Micheel, *Liebigs Ann. Chem.* **578** (1952) 45. — <sup>8b)</sup> K. D. Gundermann, *Liebigs Ann. Chem.* **588** (1954) 167. — <sup>8c)</sup> K. D. Gundermann, R. Huchting, *Chem. Ber.* **95** (1962) 2191. — <sup>8d)</sup> D. Greiciute, J. Kulys, L. Rasteikiene, *Phosphorus Sulfur* **1977**, 261.
- <sup>9)</sup> <sup>9a)</sup> R. C. Futon, C. C. Price, D. M. Burness, *J. Org. Chem.* **11** (1946) 475. — <sup>9b)</sup> G. H. Schmid, A. Modro, K. Yates, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 871. — <sup>9c)</sup> I. V. Bodrikov, A. V. Borisov, W. A. Smit, A. I. Lutsenko, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 4983.
- <sup>10)</sup> G. H. Schmid, *Top. Sulfur Chem.* **3** (1977) 101.
- <sup>11)</sup> <sup>11a)</sup> F. Heinzer, P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 1379. — <sup>11b)</sup> E. J. Corey, R. D. Balanson, *Heterocycles* **5** (1976) 445. — <sup>11c)</sup> H. M. Walborski, M. E. Baum, *J. Org. Chem.* **21** (1956) 538.
- <sup>12)</sup> T. Adachi, Y. Yamada, I. Inoue, M. Saneyoshi, *Synthesis* **1977**, 45.
- <sup>13)</sup> W. H. Davenport, V. Kollonitsch, C. H. Kline, *Ind. Eng. Chem.* **60** (1968) 10.
- <sup>14)</sup> L. Horner, H. Reuter, E. Herrmann, *Liebigs Ann. Chem.* **660** (1962) 1.
- <sup>15)</sup> G. Nadeau, R. Gaudry, *Can. J. Research, Sect. B*, **27** (1949) 421.
- <sup>16)</sup> J. L. Wood, V. du Vigneaud, *J. Biol. Chem.* **131** (1939) 267.
- <sup>17)</sup> L. Goodman, L. O. Ross, B. R. Baker, *J. Org. Chem.* **23** (1957) 1251.
- <sup>18)</sup> A. Eidem, K. Undheim, K. R. Reistad, *Acta Chem. Scand.* **25** (1971) 1.
- <sup>19)</sup> <sup>19a)</sup> J. C. Crawhall, D. F. Elliott, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2071. — <sup>19b)</sup> J. C. Crawhall, D. F. Elliott, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3094.
- <sup>20)</sup> F. Schneider, H. Wenck, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **350** (1969) 1521.
- <sup>21)</sup> H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch, K. E. Kling, *Chem. Ber.* **83** (1950) 87.
- <sup>22)</sup> H. Lecher, F. Holschneider, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **57** (1924) 755.
- <sup>23)</sup> H. Emde, D.B.P. 804,572 (April 26, 1951) [*Chem. Abstr.* **46** (1952) 529i].
- <sup>24)</sup> C. Vogt, *Liebigs Ann. Chem.* **119** (1861) 145.
- <sup>25)</sup> E. Biilmann, K. A. Jensen, H. Behrntjensen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **3** (1936) 2259, spez. 2318.
- <sup>26)</sup> P. R. Shildneck, W. Windus, *Org. Syn.* **1943**, Coll. Vol. II, S. 411.
- <sup>27)</sup> Imperial Chemical Industries (A. M. Roberts, Inv.), US-Pat. 2379 104 (February 26, 1945) [*Chem. Abstr.* **39** (1945) 4621].
- <sup>28)</sup> A. Koblischeck, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1982.
- <sup>29)</sup> C. M. Starks, R. M. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 3613.
- <sup>30)</sup> K. D. Bartle, D. W. Jones, R. L'Amie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 646.
- <sup>31)</sup> *Aldrich Library of NMR-Spectra*, Vol. III, 14 D, Aldrich Chemical Company Inc. Milwaukee, Wisconsin, USA 1974.
- <sup>32)</sup> G. L. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 2743.
- <sup>33)</sup> T. A. Martin, D. H. Causey, A. L. Sheffner, A. G. Wheeler, I. R. Corrigan, *J. Med. Chem.* **10** (1967) 1172.

[156/88]