

54. Synthese Penicillin-ähnlicher, acylierter Dipeptide III

von L. H. Werner, A. Wettstein und K. Miescher.

(24. XII. 46.)

In zwei früheren Mitteilungen¹⁾ haben wir die Darstellung von Penicillin-ähnlichen, acylierten Dipeptiden beschrieben, die aus *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure bzw. *d,l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure und Glycin oder *d,l*-Alanin zusammengesetzt und mit Benzoesäure, Phenyllessigsäure oder *n*-Capronsäure acyliert waren. Alle diese Präparate erwiesen sich *in vitro* gegen *Staphylococcus aureus* und verschiedene andere Bakterien als unwirksam.

Im Gegensatz zu den Penicillinen sind diese Verbindungen Racemate. Im folgenden wird die Synthese zweier analoger acylierter Dipeptide, denen jedoch die optisch aktiven *d*- bzw. *l*- β,β -Dimethylcysteine (Penicillamine) (V) zu Grunde liegen, beschrieben. Zur Darstellung von V gingen wir von *d,l*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cystein (I)²⁾ aus, das nach der von *du Vigneaud*³⁾ zur Spaltung von Homocystein angegebenen Methode in die optischen Antipoden getrennt wurde: Durch Behandlung von I mit Ameisensäure und Acetanhydrid erhielten wir das *d,l*-S-Benzyl-N-formyl- β,β -dimethyl-cystein (II) vom Smp. 147—149°. Dieses wurde in methanolischer Lösung mit der äquivalenten Menge Brucin umgesetzt. Aus der Lösung krystallisierte das Brucinsalz des *l*-S-Benzyl-N-formyl- β,β -dimethyl-cysteins (III)⁴⁾, das nach Umkrystallisation aus Methanol bei 96—100° schmolz und eine Drehung von $[\alpha]_D^{23} = -6$ bis -10° aufwies. Die *d*-Komponente blieb in der Mutterlauge. Das *l*-Brucinsalz sowie sein erstes Mutterlaugeprodukt wurden einzeln durch Schütteln mit *n*. Ammoniak und Chloroform gespalten und das dabei erhaltene *l*- bzw. rohe *d*-S-Benzyl-N-formyl- β,β -dimethyl-cystein direkt durch saure Verseifung in das *l*- bzw. rohe *d*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cystein (IV) übergeführt.

Die *l*-(+)-Form von (IV) fiel so bereits in ziemlich reiner Form an ($[\alpha]_D^{22} = +90$ — 92°). Durch Umkrystallisieren aus Methanol stieg die

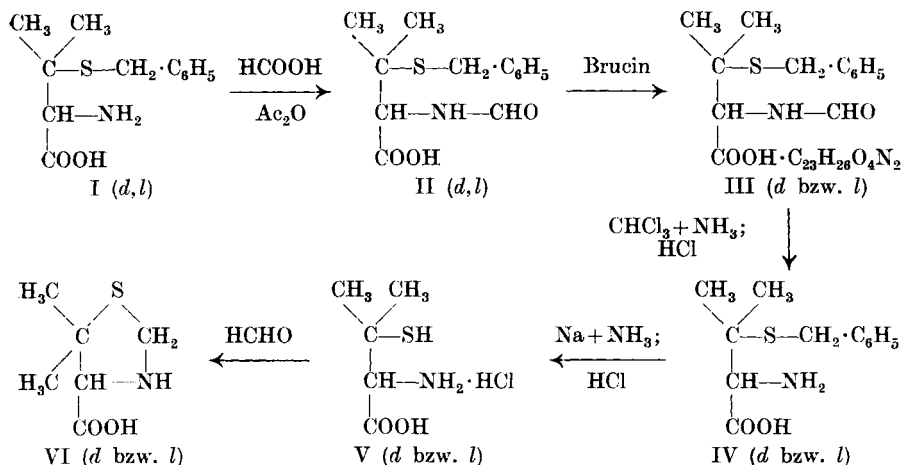
¹⁾ Helv. **29**, 1815, 1874 (1946).

²⁾ Helv. **29**, 1879 (1946). Soeben werden wir darauf aufmerksam, dass diese Verbindung (sowie die in der genannten Mitteilung weiterhin verwendeten Zwischenprodukte VIII und X) kürzlich auch von *K. Savard*, *E. M. Richardson* und *G. A. Grant*, Canad. J. Research [B] **24**, 28 (1946) auf ähnlichem Wege erhalten worden waren. Zwischenprodukt VII unserer Mitteilung II, vgl. auch: *G. R. Ramage* und *J. L. Simonsen*, Soc. **1935**, I, 534.

³⁾ *V. du Vigneaud* und *W. J. Patterson*, J. Biol. Chem. **109**, 97 (1935).

⁴⁾ Die hier vorweg genommene Zuordnung der *l*- bzw. *d*-Konfiguration zu den erhaltenen Verbindungsreihen wird weiter unten begründet.

Drehung auf $[\alpha]_D^{21} = +97^\circ$, der Smp. auf $184\text{--}185^\circ$. Die rohe *d*-(–)Verbindung von IV zeigte vorerst nur eine Drehung von $[\alpha]_D^{22} = -69$ bis -70° . Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Methanol wurde hier ebenfalls eine Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -96^\circ$ und ein Smp. von $184\text{--}185^\circ$ erzielt. Auffällig ist die im Vergleich mit dem Racemat bedeutend leichtere Löslichkeit der optisch aktiven *S*-Benzyl- β,β -dimethylcysteine z. B. in Wasser oder Methanol.

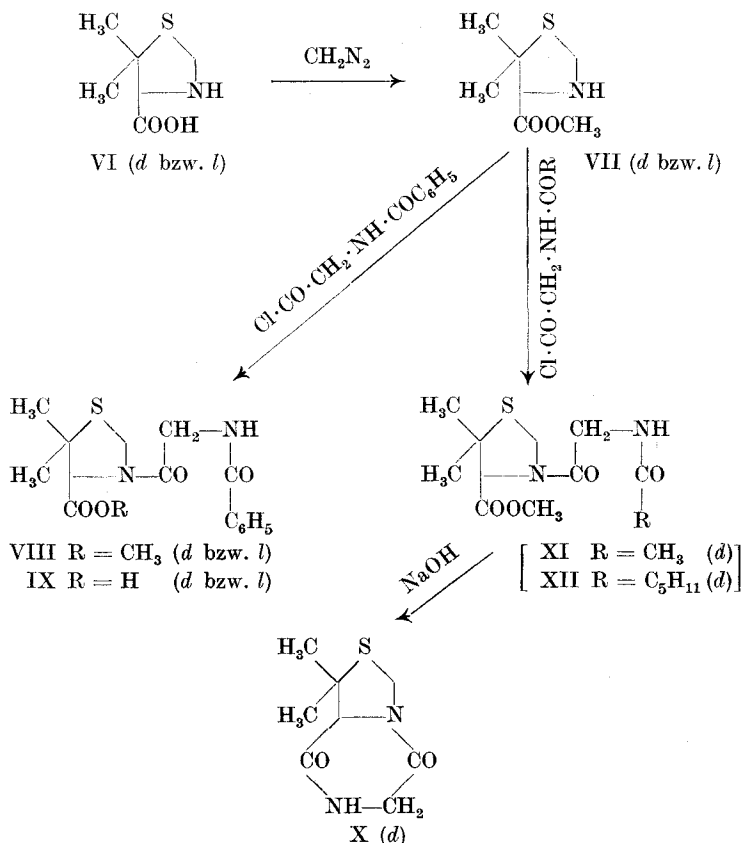


Durch Behandlung des *l*- bzw. *d*-*S*-Benzyl- β,β -dimethylcysteins (IV) mit Natrium in Ammoniak¹⁾ wurde die Benzylgruppe abgespalten und nach Zugabe von Salzsäure das *l*- bzw. *d*- β,β -Dimethylcysteinhydrochlorid (V) erhalten. Bei der Umsetzung der rohen Verbindungen mit Formaldehyd entstanden die *l*-5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (VI) vom Smp. $193\text{--}195^\circ$ (u. Z.) und der Drehung $[\alpha]_D^{22} = -119^\circ$ und die *d*-5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure vom Smp. $192\text{--}194^\circ$ (u. Z.) und der Drehung $[\alpha]_D^{21} = +114^\circ$. Auch hier ist die erheblich grössere Löslichkeit der optischen Antipoden im Vergleich zum Racemat bemerkenswert. Etwas schwerer löslich scheinen dagegen die Hydrochloridhydrate $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS})_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ vom Smp. $184\text{--}185^\circ$ und $[\alpha]_D^{23} = +$ bzw. -102° zu sein.

Um die Konfiguration der synthetisch dargestellten, optisch aktiven Verbindungsreihen festzulegen, wurde auch aus Penicillin eine 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure hergestellt. Dazu hydrolysierten wir 1 Mega-Einheit Penicillin-natrium mit einem geringen Überschuss von Alkali, fällten die neutralisierte Lösung mit Quecksilber(II)-chlorid-Lösung, zentrifugierten den Niederschlag und zer-

¹⁾ Vgl. V. du Vigneaud und Mitarb., J. Biochem. **108**, 753 (1935); **109**, 97 (1935); **111**, 393 (1935); **112**, 149 (1935); H. E. Carter und Mitarb., ibid. **139**, 247 (1941); ferner Helv. **29**, 1880 (1946).

setzten ihn mit Schwefelwasserstoff. Aus dem eingengten Filtrat, das das rohe *d*- β,β -Dimethyl-cystein (*d*-Penicillamin) enthält¹⁾, krystallisierte nach Zusatz von Formaldehyd das 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid-hydrat. Aus Wasser umkrystallisiert schmolz dieses bei 182—184° und wies eine Drehung von $[\alpha]_D^{22} = +102$ bis 103° auf. Es war hinsichtlich Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung mit unserer synthetischen rechtsdrehenden Verbindung identisch. Da nach englischen und amerikanischen Autoren²⁾ dem natürlichen Penicillamin *d*-Konfiguration zukommt, haben wir unserer ihm entsprechenden Verbindungsreihe ebenfalls *d*-Konfiguration zugeordnet.



Als acylierte, von den optisch aktiven 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren abgeleitete Dipeptide wurden die *d*- bzw. *l*-N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren (IX) dar-

¹⁾ Diese Methode zur Herstellung von *d*-Penicillamin aus Penicillin wurde von Dr. E. B. Chain in seinem hiesigen Vortrag erwähnt.

²⁾ Nature **156**, 766 (1945); Sci. **102**, 627 (1945).

gestellt. Analog wie beim entsprechenden Racemat setzten wir nun die *d*- bzw. *l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VI) mit Diazomethan zu den Methylestern VII und diese mit Hippurylchlorid in Chloroform zu den rohen *d*- bzw. *l*-N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylestern (VIII) um. Letztere wurden direkt alkalisch zu den freien Säuren IX verseift, welche nach Umkrystallisation aus Essigester bei 161—162° schmolzen und Drehungen von $[\alpha]_D^{23} = +$ bzw. -78° aufwiesen.

Die Darstellung optisch aktiver Dipeptide mit einem *aliphatischen* Acylrest begegnete unvorhergesehenen Schwierigkeiten. Es scheint, dass teilweise Racemisierung und (bei der alkalischen Verseifung der Ester?) Abspaltung der aliphatischen Säuren eintritt. Dabei bilden sich offenbar die dem früher erhaltenen Racemat¹⁾ entsprechenden optisch aktiven Formen eines Diketo-piperazin-Derivates X. So entstand z. B. aus dem rechtsdrehenden VII durch Einwirkung von Acetursäure-chlorid und anschliessende alkalische Verseifung des rohen Esters (XI?) in erster Linie eine grössere Menge einer Substanz, die wahrscheinlich als Molekelverbindung des *d*-Diketo-piperazins (X)²⁾ mit der gesuchten *d*-N-Acetyl-glycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure³⁾ angesprochen werden darf. Sie ist charakterisiert durch einen Schmelzpunkt von 176—178°, eine Drehung von $[\alpha]_D^{22} = +116 - 118^\circ$ sowie insbesondere durch ein entsprechend hohes Titrationsäquivalent. Aus ihren Mutterlaugen liess sich etwas zwar reine, aber racemisierte N-Acetyl-glycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (freie Säure, entsprechend dem Ester XI) isolieren. Sie schmolz bei 198—201° (u. Z.)⁴⁾. In analoger Weise wurde die entsprechende linksdrehende Molekelverbindung erhalten. Auch durch Umsetzung von VII mit Capronyl-glycyl-chlorid gelang es bisher nicht, einheitliche *d*- bzw. *l*-N-Capronyl-glycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren zu erhalten.

Die beiden acylierten Dipeptide IX (*d* bzw. *l*), die als Bausteine die optisch aktiven β,β -Dimethyl-cysteine (Penicillamine) enthalten,

¹⁾ Helv. **29**, 1876, 1881 (1946).

²⁾ Die Verbindung X wurde, analog wie früher ihr Racemat, durch Umsetzung von VII (*d*) mit Glycyl-chlorid-hydrochlorid hergestellt und zeigte, als Monohydrat, einen Smp. von 125—128° und eine Drehung von $[\alpha]_D^{22} = +140^\circ$.

³⁾ Beide Partner der Molekelverbindung weisen offenbar *d*-Konfiguration auf. Aus der Drehung von X und derjenigen der Molekelverbindung lässt sich dann für die zweite Komponente ein Drehungswert von $[\alpha]_D = \text{ca.} +99^\circ$ ableiten, der recht gut mit dem nach der Drehung von IX zu erwartenden (ca. +97°) übereinstimmt.

⁴⁾ Dieselbe *d,l*-N-Acetyl-glycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure liess sich auch aus *d,l*-Dimethyl-thiazolidin-carbonsäure-ester und Acetursäure-chlorid gewinnen. Zur Racemisierung von acylierten Aminosäuren und Peptiden vergleiche im Übrigen: M. Bergmann und Mitarb., Z. physiol. Ch. **167**, 92 (1927); Biochem. Z. **203**, 280 (1928); V. du Vigneaud und Mitarb., J. Biol. Chem. **96**, 511 (1932); **98**, 295 (1932).

wurden in vitro in 2-proz. Lösung gegen *Staphylococcus aureus* geprüft (Platten- und Verdünnungstest). Sie erwiesen sich als unwirksam.

Bei Umsetzungen analog der Synthese von Penicillin G (*d*-Benzylpenicillin)¹⁾ unter Einführung eines Phenyl-²⁾ anstelle des Benzylrestes bilden sich, wie soeben bekannt wird, ebenfalls antibakteriell wirksame Produkte. Es darf wohl angenommen werden, dass diese Wirkung auf entstandenes *d*-Phenyl-penicillin zurückzuführen ist. Das acylierte Dipeptid IX (*d*) leitet sich von ihm nur durch Öffnung des β -Lactamringes zwischen den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen und Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen ab³⁾. Unsere Befunde zeigen, dass diese Änderung offenbar genügt, um die Wirkung der Penicilline aufzuheben. Dieser Schluss wird auch durch die Tatsache bekräftigt, dass die früher von uns hergestellten racemischen acylierten Dipeptide unwirksam waren. Nach den kürzlich summarisch zitierten¹⁾ Ergebnissen der englisch-amerikanischen Forschergruppen besitzen nämlich offenbar auch aus *d,l*- (nicht aber *l*-)Penicillamin gewonnene rohe Penicilline, ferner solche mit den verschiedenartigsten Acylresten und solche mit anderen oder ohne Substituenten in 5-Stellung des Thiazolidin-Ringes antibakterielle Wirkung.

	Smp.	An <i>Staph. aureus</i> noch wirksame Verdünnung
<i>d,l</i> -Thiazolidin-4-carbonsäure ⁴⁾ ⁵⁾	195°	1:500
<i>l</i> -Thiazolidin-4-carbonsäure ⁶⁾	196—197°	1:400
<i>d,l</i> -2-Methyl-thiazolidin-4-carbonsäure	152—156°	unwirksam ⁷⁾
<i>d,l</i> -2-Isopropyl-thiazolidin-4-carbonsäure	170—175°	unwirksam ⁷⁾
<i>d,l</i> -2-Trichlormethyl-thiazolidin-4-carbonsäure ⁵⁾	86— 87°	unwirksam ⁷⁾
<i>d,l</i> -2-n-Hexyl-thiazolidin-4-carbonsäure	147—150°	1:500
<i>d,l</i> -2-Phenyl-thiazolidin-4-carbonsäure ⁵⁾	160°	1:300

Im Hinblick auf die früher von uns beobachtete⁴⁾ geringe antibakterielle Wirkung von *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure wurden schliesslich noch einige ihrer in 2-Stellung substituierten, teilweise bekannten Derivate hergestellt. Sie entstehen analog wie die Grundsubstanz,

¹⁾ V. du Vigneaud, F. H. Carpenter, R. W. Holley, A. H. Livermore und J. R. Rachele, Sci. **104**, 431 (1946).

²⁾ J. P. Wilson, J. B. Jepson, G. M. Robinson, E. P. Abraham, W. Baker, E. Chain und R. Robinson, zitiert in ¹⁾, Fussnote 13.

³⁾ Vgl. Helv. **29**, 1816 (1946).

⁴⁾ Helv. **29**, 1878 (1946). Eine geringe antibakterielle Wirkung besitzen noch viele andere organische Verbindungen.

⁵⁾ M. P. Schubert, J. Biol. Chem. **114**, 341 (1936).

⁶⁾ S. Ratner und H. T. Clarke, Am. Soc. **59**, 200 (1937).

⁷⁾ Höchste geprüfte Konzentration 1:100.

indem man *d,l*-Cystein-hydrochlorid statt mit Formaldehyd mit höheren Aldehyden umsetzt. Unter Verwendung von Acetaldehyd, Isobutyraldehyd, Chloral, Önanthol bzw. Benzaldehyd wurden dabei die in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellten Verbindungen erhalten. Es ergab sich, dass zwei von ihnen, ebenso die neuerdings hergestellte *l*-Thiazolidin-4-carbonsäure, eine ähnliche Wirkung auf den *Staphylococcus aureus* entfalten wie die *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäure.

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Synthese von *d*- und *l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VI).

d,l-S-Benzyl-N-formyl- β,β -dimethyl-cystein (II).

75 g *d,l*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cystein wurden in 600 cm³ Ameisensäure gelöst und innert $\frac{1}{2}$ Stunde bei 50–60° mit 210 cm³ Acetanhydrid versetzt. Anschliessend rührte man noch eine weitere $\frac{1}{2}$ Stunde bei derselben Temperatur, kühlte das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur ab, setzte zur Verseifung des unverbrauchten Acetanhydrids 210 cm³ Wasser zu und dampfte nach 1 Stunde am Vakuum fast völlig ein. Der krystalline Rückstand wurde mit wenig Aceton versetzt, nach kurzem Stehen bei –10° abgenutscht und aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 147–149°.

$C_{13}H_{17}O_3NS$	Ber. C 58,40	H 6,41	N 5,24%
Gef. „	58,70	„ 6,49	„ 5,45%

l- bzw. *d*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cysteine (IV).

Wir lösten 49 g *d,l*-S-Benzyl-N-formyl- β,β -dimethyl-cystein in 140 cm³ absolutem Methanol und gaben eine Suspension von 72 g wasserfreiem Brucin in 100 cm³ absolutem Methanol zu. Dabei trat erst klare Lösung, nach kurzem Reiben mit dem Glasstab aber Krystallisation ein. Das ausgefallene Brucinsalz des *l*-S-Benzyl-N-formyl- β,β -dimethyl-cysteins (III) wurde in der Kälte abgenutscht und zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Die getrocknete Substanz war äusserst hygroskopisch. Smp. 96–100°. $[\alpha]_D^{23} = -6$ bis -10° ($c = 1\%$ in Methanol).

$C_{36}H_{43}O_7N_3S$	Ber. C 65,33	H 6,55	N 6,35%
Gef. „	64,95	„ 6,83	„ 6,23%

58 g krystallisiertes *l*-Brucinsalz III wurden in einem Scheidetrichter mit 150 cm³ Chloroform und 300 cm³ n. Ammoniak geschüttelt. Die ammoniakalische Lösung wurde mit Chloroform nachgewaschen und im Vakuum auf 250 cm³ eingengt. Zum Rückstand setzten wir 20 cm³ konz. Salzsäure zu und erhitzen eine $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss zum Sieden, wobei die Fällung in Lösung ging. Nach Neutralisieren mit konz. Ammoniak krystallisierte das *l*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cystein (IV) aus. Nach Umkrystallisieren aus Methanol war sein Smp. 184–185° und die Drehung $[\alpha]_D^{21} = +97^\circ$ ($c = 1,085$ in n. HCl).

$C_{12}H_{17}O_2NS$	Ber. C 60,22	H 7,16	N 5,85%
Gef. „	60,46	„ 7,47	„ 6,00%

Die Mutterlaugen des krystallisierten *l*-Brucinsalzes III, welche die *d*-Komponente enthalten, wurden im Vakuum eingengt und wie oben mit Ammoniak und Chloroform gespalten. Durch Zusatz von 20 cm³ konz. Salzsäure und Kochen am Rückfluss wurde die Formylverbindung verseift und das *d*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cystein (IV) mit konz. Ammoniak gefällt. Es schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 184–185°. $[\alpha]_D^{21} = -96^\circ$ ($c = 1,100$ in n. HCl).

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

l- bzw. *d*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren (VI).

12 g *l*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cystein (IV) wurden in 200 cm³ flüssigem Ammoniak suspendiert und durch allmähliche Zugabe von 3,75 g Natrium reduziert. Nach Zusatz von 8 g Ammoniumchlorid wurde das Ammoniak abgedampft, der Rückstand mit Eis gekühlt, mit 200 cm³ Äther und 20 cm³ konz. Salzsäure verrieben, und der Äther abdekantiert. Den Rückstand zogen wir mit 200 cm³ absolutem Alkohol unter Zusatz von 0,5 cm³ konz. Salzsäure aus und engten den Alkoholauszug im Vakuum weitgehend ein. Die Lösung wurde mit 20 cm³ Wasser und 8 cm³ Formalinlösung versetzt, 18 Stunden stehen gelassen und danach im Vakuum stark eingedampft. Den Rückstand versetzte man mit Alkohol, neutralisierte mit Pyridin und saugte die abgeschiedenen Krystalle ab. Die *l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VI) wurde aus wässerigem Alkohol umkrystallisiert. Smp. 193—195° (u. Z.); $[\alpha]_D^{22} = -119^\circ$ ($c = 0,982$ in n. HCl).

$C_6H_{11}O_2NS$	Ber. C 44,70	H 6,88%
	Gef. „ 44,78	„ 6,97%

Wurde bei der Aufarbeitung des Reduktionsproduktes nicht mit Pyridin neutralisiert, so erhielten wir das Hydrochlorid-hydrat der obigen *l*-Verbindung. Es schmolz nach Umkrystallisieren aus Wasser bei 184—185°; $[\alpha]_D^{23} = -102^\circ$ ($c = 0,970$ in n. HCl).

$(C_6H_{11}O_2NS)_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	Ber. C 38,24	H 6,69	Cl 9,41%
	Gef. „ 38,23	„ 6,79	„ 9,44%

12 g *d*-S-Benzyl- β,β -dimethyl-cystein (IV) wurden in 200 cm³ Ammoniak suspendiert und durch Zusatz von 3,5 g Natrium reduziert. Nach Zugabe von 7,5 g Ammoniumchlorid wurde das Ammoniak abgedampft und der Rückstand unter Eiskühlung mit 200 cm³ Äther und 12 cm³ konz. Salzsäure verrieben. Nach Abdekantieren des Äthers zogen wir den Rückstand mit 200 cm³ absolutem Alkohol und 0,5 cm³ konz. Salzsäure aus. Der Alkohol-Extrakt wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in 25 cm³ Wasser aufgenommen und die Lösung mit 5 cm³ Formalinlösung versetzt. Beim Stehen krystallisierte das *d*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid-hydrat aus. Aus Wasser umkrystallisiert schmolz es bei 184—185° und zeigte eine Drehung von $[\alpha]_D^{23} = +102^\circ$ ($c = 1,041$ in n. HCl).

$(C_6H_{11}O_2NS)_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	Ber. C 38,24	H 6,69	Cl 9,41%
	Gef. „ 38,50	„ 6,41	„ 9,79%

Durch Behandlung mit Pyridin wurde aus dem Hydrochlorid-hydrat die freie *d*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (VI) bereitet. Smp. 192—194° (u. Z.); $[\alpha]_D^{21} = +114^\circ$ ($c = 1,30$ in n. HCl).

$C_6H_{11}O_2NS$	Ber. C 44,70	H 6,88%
	Gef. „ 45,00	„ 7,17%

2. *d*- und *l*-N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäuren (IX).

1,0 g *d*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid-hydrat wurde in 30 cm³ Methanol gelöst und durch Zusatz von 40 cm³ ätherischer Diazomethanolösung verestert. Beim Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum blieb der rohe Methylester VII zurück. Er wurde in 20 cm³ absolutem Chloroform gelöst und die Lösung unter Schütteln in der Kälte mit 0,75 g Hippurylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung blieb 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen und wurde dann mit 2-n. HCl und verdünnter Sodalösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Zur Verseifung schüttelten wir den rohen Ester VIII mit 5 cm³ Methanol und 5 cm³ 2-n. Natronlauge $\frac{1}{2}$ Stunde bei Raumtemperatur. Dann wurde das Methanol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und zur Entfernung von unverseiften

Anteilen mit Äther ausgezogen. Die wässrige Schicht zog man nach dem Ansäuern mit Essigester aus. Die eingeeengte Essigesterlösung krystallisierte beim Versetzen mit Äther. Nach Umkrystallisation aus Essigester schmolz die *d*-N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (IX) bei 161—162°. $[\alpha]_D^{23} = +78^\circ$ ($c = 0,976$ in Äthanol).

$C_{15}H_{18}O_4N_2S$	Ber. C 55,88	H 5,63%	Äquiv.-Gew. 322
	Gef. „ 55,76	„ 5,57%	„ 318

In völlig analoger Weise wurde aus dem *l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid-hydrat die *l*-N-Hippuryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (IX) erhalten. Sie schmolz, aus Essigester umkrystallisiert, ebenfalls bei 161—162°. $[\alpha]_D^{23} = -78^\circ$ ($c = 0,794$ in Äthanol).

$C_{15}H_{18}O_4N_2S$	Ber. C 55,88	H 5,63	N 8,69%
	Gef. „ 56,03	„ 5,58	„ 8,80%

3. Umsetzung von *d*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (VII) mit Acetursäurechlorid.

2,6 g *d*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid-hydrat wurden in methanolischer Lösung zur Veresterung mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde der rohe Ester VII in 25 cm³ absolutem Chloroform und 1 g Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 1,75 g Acetursäurechlorid¹⁾ versetzt. Nach 2-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wusch man die Chloroform-Lösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser, trocknete und dampfte sie ein. Es wurde so der rohe Ester (XI?) erhalten. Zur Verseifung löste man ihn in 5 cm³ Methanol, versetzte mit 6 cm³ 2-n. Natronlauge und liess 20 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Ansäuern wurde die Lösung zur Trockne gebracht, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen und die Lösung vom Kochsalz abfiltriert. Der beim Abdampfen des Alkohols erhaltene Rückstand krystallisierte aus Essigester. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurde die Molekelverbindung des *d*-Diketo-piperazins (X) mit der *d*-N-Acetyl-glycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure erhalten. Smp. 176—178°; $[\alpha]_D^{22} = +116—118^\circ$ ($c = 0,636$ in Äthanol).

$C_{10}H_{16}O_4N_2S + C_8H_{12}O_2N_2S$	Ber. C 46,94	H 6,13%	Äquiv.-Gew. 461
	Gef. „ 47,01	„ 5,75%	„ 454

Aus der Mutterlauge der beschriebenen Molekelverbindung krystallisierte die racemisierte N-Acetylglycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure. Sie schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 198—201° (u.Z.) und zeigte, in Äthanol gelöst, keine Drehung des polarisierten Lichtes.

$C_{10}H_{16}O_4N_2S$	Ber. C 46,14	H 6,20%
	Gef. „ 46,26	H 5,97%

In völlig analoger Weise wurde bei der Umsetzung von *l*-5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-hydrochlorid-hydrat mit Acetursäurechlorid die entsprechende linksdrehende Molekelverbindung des *l*-Diketo-piperazins (X) mit der *l*-N-Acetylglycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure erhalten. Smp. 176—178°; $[\alpha]_D^{23} = -113^\circ$ ($c = 0,985$ in Äthanol)

$C_{10}H_{16}O_4N_2S + C_8H_{12}O_2N_2S$	Ber. C 46,94	H 6,13%
	Gef. „ 47,18	„ 5,89%

d,l-N-Acetylglycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure.

2,28 g Ester VII (*d,l*) wurden in 25 cm³ Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit 1,16 g Acetursäure-chlorid in Portionen versetzt. Nach 3-stündigem Stehen bei

¹⁾ J. Max, A. 369, 286 (1909).

Raumtemperatur wuschen wir das Reaktionsgemisch mit 2-n. Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser, trockneten es und dampften es im Vakuum ein.

Zur Verseifung wurde der rohe Ester XI (*d,l*) $\frac{1}{2}$ Stunde mit 5 cm³ Methanol und 5 cm³ 2-n. Natronlauge bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Ansäuern wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen und die Lösung vom Kochsalz abfiltriert. Der beim Abdampfen des Alkohols erhaltene Rückstand krystallisierte aus Essigester. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser schmolz die *d,l*-N-Acetylglycyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure bei 200—202°.

$C_{10}H_{16}O_4N_2S$	Ber. C 46,14	H 6,20%
	Gef. „ 46,12	„ 6,22%

4. In 2-Stellung substituierte *d,l*-Thiazolidin-4-carbonsäuren.

d,l-Cystein-hydrochlorid wurde in Alkohol gelöst, mit 1 Äquivalent Aldehyd versetzt und einige Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von Pyridin trat Krystallisation ein. Umkrystallisiert wurde aus Äthanol mit Ausnahme der Methyl-Verbindung, die wir aus wässrigem Alkohol, und der Hexyl-Verbindung, die wir aus Wasser umlöst. Das Trichlormethyl-Derivat wurde nach der von obiger Methode abweichenden Literatur-Vorschrift¹⁾ hergestellt. Schmelzpunkte siehe theoretischer Teil!

Für die erstmals hergestellten Verbindungen wurden folgende Analysenwerte gefunden:

d,l-2-Methyl-thiazolidin-4-carbonsäure

$C_5H_9O_2NS$	Ber. C 40,80	H 6,16%
	Gef. „ 41,06	„ 6,05%

d,l-2-Isopropyl-thiazolidin-4-carbonsäure

$C_7H_{13}O_2NS$	Ber. C 47,97	H 7,48%
	Gef. „ 48,09	„ 7,50%

d,l-2-Hexyl-thiazolidin-4-carbonsäure

$C_{10}H_{19}O_2NS$	Ber. C 55,26	H 8,81%
	Gef. „ 55,26	„ 8,66%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ *M. P. Schubert*, J. Biol. Chem. **114**, 341 (1936).