

Synthese von 3-(Thiazol-4-yl)alanin- und 3-(Selenazol-4-yl)alanin-Derivaten aus Asparaginsäure¹⁻⁴

Klaus Burger,* Manuel Gold, Horst Neuhauser, Martin Rudolph, Eva Höb

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching, Germany

Received 19 October 1991; revised 6 March 1992

Synthesis of 3-(Thiazol-4-yl)alanine and 3-(Selenazol-4-yl)alanine Derivatives from Aspartic Acid¹⁻⁴

3-(Thiazol-4-yl)alanine as well as 3-(selenazol-4-yl)alanine and their derivatives can be obtained from aspartic acid, using hexafluoroacetone as protective group, via 2,2-bis(trifluoromethyl)-4-(3-bromo-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-one (**3**) in a Hantzsch synthesis.

Bereits vor ihrer Entdeckung als Bestandteil von Naturstoffen^{5,6} waren synthetische Zugangsmöglichkeiten für die Substanzklasse der Thiazolyl-substituierten Aminosäuren entwickelt worden^{7,8}.

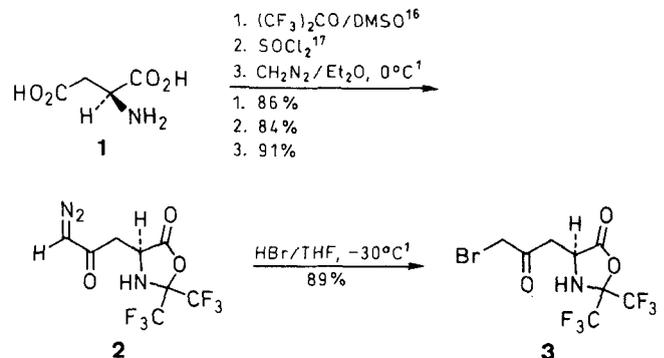
Die ersten Synthesen für 3-(Thiazol-4-yl)alanin-Derivate erfolgten ausnahmslos nach der Acetamidomalonester-Methode⁹⁻¹². Der Thiazolring wird in der Regel in Form eines entsprechend substituierten 4-Halomethylthiazols eingeführt. Dieses Verfahren ermöglicht allerdings nur den Zugang zu racemischen Gemischen der entsprechenden Aminosäuren.

Zur Strukturaufklärung eines aus *Clitocybe acromelaga* isolierten, zu Ergothionin isomeren Naturstoffes, synthetisierten Konno et al.¹³ das 3-(2-Aminothiazol-4-yl)alanin-Betain aus L-Asparaginsäure. Das Thiazolsystem wird in einem späten Syntheseschritt nach der Hantzsch-Methode aufgebaut. Aufgrund der eingesetzten Schutzgruppen-Technik stellen die Autoren selbst den racemisierungsfreien Verlauf ihrer Synthese in Frage. Ein ähnliches Konzept liegt der von Jadot et al. entwickelten Synthese für 4-(4-Carboxythiazol-2-yl)-2-aminobuttersäure, ausgehend von Glutaminsäure, zugrunde⁶. Optisch reine L-3-Amino-3-(thiazol-2-yl)propionsäure wurde von Seto et al. aus L-Asparaginsäure erhalten¹⁴.

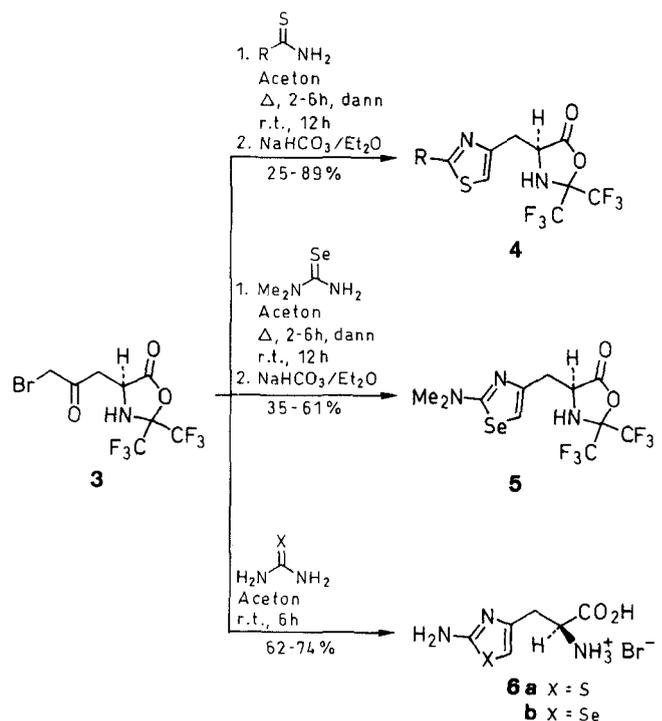
Aus der Klasse der Selenazolylaminosäuren ist unseres Wissens bislang nur das 3-(2-Aminoselenazol-4-yl)-DL-alanin bekannt¹⁵. Es wurde nach der Acetamidomalonester-Methode synthetisiert.

Nachfolgend berichten wir über ein allgemeines Syntheseverfahren, das den Zugang zu enantiomerenreinen L- bzw. D-3-(Thiazol-4-yl)- und 3-(Selenazol-4-yl)alaninen, ausgehend von L- bzw. D-Asparaginsäure unter Verwendung von Hexafluoroacetone als Schutzgruppen-Reagenz ermöglicht^{16,17}. Parallel zu unseren Arbeiten^{2,3} entwickelten Hsiao et al. ein ähnliches Synthesekonzept unter Verwendung von Formaldehyd als zweizählige Schutzgruppe¹⁸. Dieses Verfahren verlangt jedoch den zusätzlichen Schutz der Aminofunktion sowie deren Deblockierung am Ende der Synthese-Sequenz.

Wir fanden, daß das aus dem geschützten Asparaginsäure-Derivat **2** gut zugängliche Bromketon **3**¹ direkt in eine Hantzsch-Synthese¹⁹ eingesetzt werden kann. Das vorgestellte Konzept eignet sich auch für die Synthese von 3-(Selenazol-4-yl)alanin-Derivaten. Das Substituentenmuster der Thioamide kann in breitem Rahmen variiert werden. So können z. B. auch Fluor und die lipophile



Trifluormethylgruppe²⁰ als Substituenten des Thiazolringes eingeführt werden (siehe Verb. **4**; R). Allerdings dürfen die eingesetzten Thioamide keine Funktionen tragen, die unter den angewandten Reaktionsbedingungen eine nucleophile Öffnung der Lactonfunktion verur-



4 R	4 R	4 R
a H	f 4- FC_6H_4	k
b Me	g 2-Furyl	
c Ph	h 2-Thienyl	
d 4-Me C_6H_4	i	
e 4-MeOC $_6\text{H}_4$	j	
		l NMe $_2$
		m Morpholino

Tabelle 1. Ausgewählte Daten der hergestellten Verbindungen 4, 5

Produkt	Ausbeute (%)	mp ^a (°C)	[α] _D ²¹	Summenformel ^b (Molmasse)	IR (KBr) ν (Lacton) (cm ⁻¹)	¹³ C NMR, δ, J (Hz)			Thiazolring			¹⁹ F NMR δ, J (Hz)
						Oxazolidinonring C-2	C-4	C-5	C-2	C-4	C-5	
4a	52	66	-55.0 (c = 1.0, CHCl ₃)	C ₉ H ₆ F ₆ N ₂ O ₂ S (320.2)	1840	89.0 (sept, J = 34)	55.2	171.1	153.8	150.9	116.7	-1.1 (q, J = 8, CF ₃), -1.9 (q, J = 8, CF ₃)
4b	58	46	-71.5 (c = 1.2, CHCl ₃)	C ₁₀ H ₈ F ₆ N ₂ O ₂ S (334.2)	1830	89.2 (sept, J = 34)	55.4	171.3	167.2	149.4	116.3	-0.8 (q, J = 9, CF ₃), -2.0 (q, J = 9, CF ₃)
4c	73	63	-131.5 (c = 1.0, CHCl ₃)	C ₁₅ H ₁₀ F ₆ N ₂ O ₂ S (396.3)	1812	89.2 (sept, J = 34)	55.2	171.2	169.3	150.6	116.6	-0.8 (q, J = 9, CF ₃), -2.0 (q, J = 9, CF ₃)
4d	83	60	-135.4 (c = 1.0, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₁₂ F ₆ N ₂ O ₂ S (410.3)	1831	89.3 (sept, J = 34)	55.3	171.3	169.5	150.5	116.2	-1.1 (q, J = 9, CF ₃), -2.1 (q, J = 9, CF ₃)
4e	89	44	-140.9 (c = 1.0, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₁₂ F ₆ N ₂ O ₃ S (426.3)	1818	89.1 (sept, J = 34)	55.3	171.2	169.1	150.1	115.5	-0.8 (q, J = 9, CF ₃), -2.2 (q, J = 9, CF ₃)
4f	89	62	-167.7 (c = 1.3, CHCl ₃)	C ₁₅ H ₉ F ₇ N ₂ O ₂ S (414.3)	1830	89.3 (sept, J = 34)	55.1	171.7	167.4	152.5	117.3	-2.7 (q, J = 10, CF ₃), -2.8 (q, J = 10, CF ₃), -33.4 (s, 1F, CF)
4g	54	Öl	-127.7 (c = 1.2, CHCl ₃)	C ₁₃ H ₈ F ₆ N ₂ O ₃ S (386.3)	1834	89.2 (sept, J = 34)	55.2	171.1	159.0	150.7	115.9	-0.9 (q, J = 9, CF ₃), -1.9 (q, J = 9, CF ₃)
4h	80	64	-138.8 (c = 1.2, CHCl ₃)	C ₁₃ H ₈ F ₆ N ₂ O ₂ S ₂ (402.3)	1810	89.2 (sept, J = 34)	55.2	171.1	162.8	150.3	115.8	-0.8 (q, J = 9, CF ₃), -2.0 (q, J = 9, CF ₃)
4i	68	122	-38.4 (c = 1.0, Aceton)	C ₁₉ H ₁₀ F ₉ N ₃ O ₃ S (531.4)	1835	89.4 (sept, J = 34)	55.1	171.4	154.3	152.9	120.8	+16.0 (s, CF ₃), -2.8 (q, J = 8, CF ₃), -3.1 (q, J = 8, CF ₃)
4j	71	118	-37.0 (c = 1.0, Aceton)	C ₁₇ H ₈ F ₉ N ₃ O ₄ S (521.3)	1820	89.1 (sept, J = 34)	55.1	171.4	154.4 ^c	152.6 ^c	120.9	+15.1 (s, CF ₃) -2.7 (q, J = 8, CF ₃), -3.2 (q, J = 8, CF ₃)
4k	74	172	-16.6 (c = 1.0, Aceton)	C ₂₅ H ₁₇ F ₉ N ₄ O ₃ S (624.5)	1835	89.3 (sept, J = 34)	54.8	171.3	152.9 ^c	152.7 ^c	120.2	+16.5 (s, CF ₃), -2.8 (q, J = 8, CF ₃), -3.3 (q, J = 8, CF ₃)
4l	83	39	-90.5 (c = 0.9, CHCl ₃)	C ₁₁ H ₁₁ F ₆ N ₃ O ₂ S (363.3)	1830	89.5 (sept, J = 34)	55.7	171.8	171.8	146.4	104.2	-0.3 (q, J = 9, CF ₃), -2.4 (q, J = 9, CF ₃)
4m	84	Öl	-81.8 (c = 1.4, CHCl ₃)	C ₁₃ H ₁₃ F ₆ N ₃ O ₃ S (405.3)	1820	89.3 (sept, J = 34)	55.5	171.5 ^c	172.2 ^c	146.1	105.1	-0.2 (q, J = 9, CF ₃), -2.1 (q, J = 9, CF ₃)
5	52	56	-72.8 (c = 0.9, CHCl ₃)	C ₁₁ H ₁₁ F ₆ N ₃ O ₂ Se (410.2)	1830	89.4 (sept, J = 34)	55.7	171.8	173.9	147.2	107.8	-0.1 (q, J = 9, CF ₃), -2.5 (q, J = 9, CF ₃)

^a Aus CHCl₃/Hexan.

^b Es wurden zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.32, H ± 0.37, N ± 0.43. Ausnahme: **4m**: C ± 0.54.

^c Zuordnung unsicher.

sachen oder eine Basen-induzierte Fragmentierung des Oxazolidin-5-on-Ringes auslösen²¹. *N,N*-Disubstituierte Thioharnstoffe liefern die entsprechenden 3-(2-Dialkylaminothiazol-4-yl)alanin-Derivate in guten Ausbeuten (**3** → **4**, **5**), während die Umsetzung von **3** mit Thioharnstoff bzw. Selenoharnstoff bereits bei Raumtemperatur in Stundenfrist unter Öffnung des Lactonrings zum entsprechenden freien Thiazolylalaninhydrobromid führt (**3** → **6**).

Als Lösungsmittel haben sich für die Hantzsch-Reaktion Aceton und Dioxan bewährt. Die Reaktionsprodukte fallen als Hydrobromide an. Sie werden durch Einbringen in ein Zweiphasensystem Ether/Natriumbicarbonat-Lösung vom Halogenwasserstoff befreit. Die nach dem Abdestillieren des Ethers zurückbleibenden Thiazolylala-

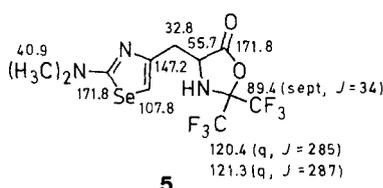
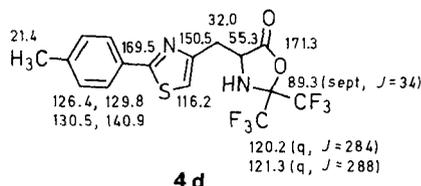
nin- bzw. Selenazolylalanin-Derivate **4**, **5** kristallisieren spontan und sind in der Regel bereits analysenrein.

Die vorgestellte Synthese für die Verbindungen **4** kann auf zweierlei Weise um jeweils eine Stufe verkürzt werden:

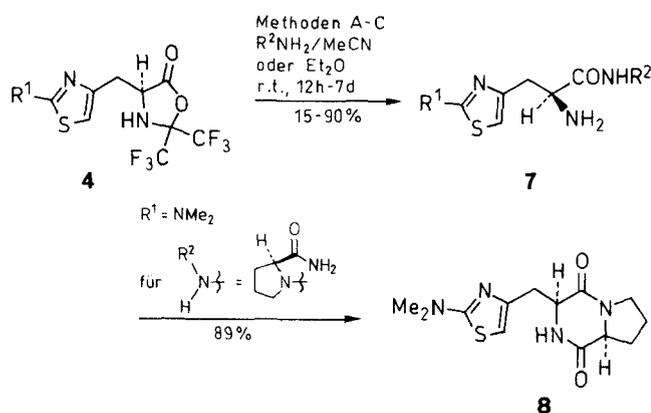
- Das Bromketon **3** kann direkt aus dem von **1** abgeleiteten Säurebromid durch Zutropfen von Diazomethan erhalten werden. Eine Isolierung des Diazoaminosäure-Derivates entfällt².
- Nach Lardicci et al. sind Thiazole direkt durch Umsetzung von Diazoketonen mit Thioamiden zugänglich²². Auf diese Weise kann die Stufe des Bromketons **3** übersprungen werden.

Beide Varianten führen allerdings, im vorliegenden Falle, zu keiner Verbesserung der Gesamtausbeute.

Die Struktur der hergestellten Verbindungen ist durch die gängigen spektroskopischen Methoden zweifelsfrei abgesichert. Für die Oxogruppe der Verbindungen **4** und **5** ist eine intensive IR-Absorption im Bereich von $\nu = 1810\text{--}1835\text{ cm}^{-1}$ charakteristisch. Aus den ^{13}C -NMR-Spektren ist problemlos der intakte Oxazolidin-5-on-Ring sowie der neugebildete Thiazol- bzw. Selenazol-Ring zu erkennen. Exemplarisch sind nachfolgend die ^{13}C -NMR-Daten für die Verbindungen **4d** und **5** aufgeführt:



Die Verbindungen **4** und **5** sind *N*-geschützte, Carboxylgruppen-aktivierte, Heterocyclen-substituierte Alaninderivate, die direkt für Derivatisierungen an der Carboxylgruppe geeignet sind. Mit der Funktionalisierung der Carboxylgruppe ist die Deblockierung der Aminofunktion gekoppelt, so daß bei Dipeptidsynthesen unter Umständen Nebenreaktionen auftreten können.



7	R ¹	R ²	7	R ¹	R ²
a		Bn	d	4-FC ₆ H ₄	OH
b	2-Thienyl	CH(CO ₂ Bu- <i>t</i>)Bn	e	2-Thienyl	OH
c	4-MeC ₆ H ₄	OH			

Bei Einsatz von Aminosäuremethylestern und im Falle von Prolinamid wird bereits unter den angewandten Reaktionsbedingungen die Bildung von Dioxopiperazinen beobachtet (**7** → **8**). Die Dioxopiperazinbildung kann durch Einsatz von Aminosäure-*tert*-butylestern verhindert werden. Beim Versuch der Reinigung des aus **5** und

Tabelle 2. Ausgewählte Daten der hergestellten Verbindungen **7**

Pro- dukt	Aus- beute (%)	mp (°C)	Summenformel ^a (Molmasse)	$[\alpha]_D^{21}$	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)	Me- tho- de
7a	63	158 ^b	C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ OS ₂ (502.6)	^c	3400, 3300, 2940, 1645	A
7b	15	amorph	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ (457.6)	-72.0 (<i>c</i> = 0.5, CHCl ₃)	3500–3200, 2980, 1720, 1660	B
7c	90	135 (dec) ^d	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (277.3)	+15.0 (<i>c</i> = 0.5, DMSO)	3650–2200, 1610, 1510, 1460, 1380	C
7d	84	139 (dec) ^d	C ₁₂ H ₁₂ FN ₃ O ₂ S (281.3)	+22.5 (<i>c</i> = 1.2, DMSO)	3660–2000, 1460, 1385	C
7e	76	140 (dec) ^d	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂ (269.3)	+21.0 (<i>c</i> = 0.5, DMSO)	3660–2220, 1480, 1385	C

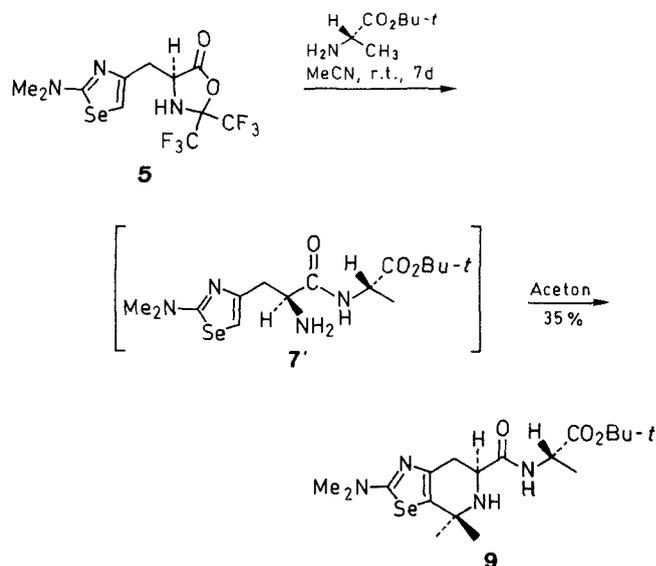
^a Es wurden zufriedenstellende Elementaranalysen erhalten: C ± 0.34, H ± 0.33, N ± 0.40.

^b Aus MeOH/H₂O.

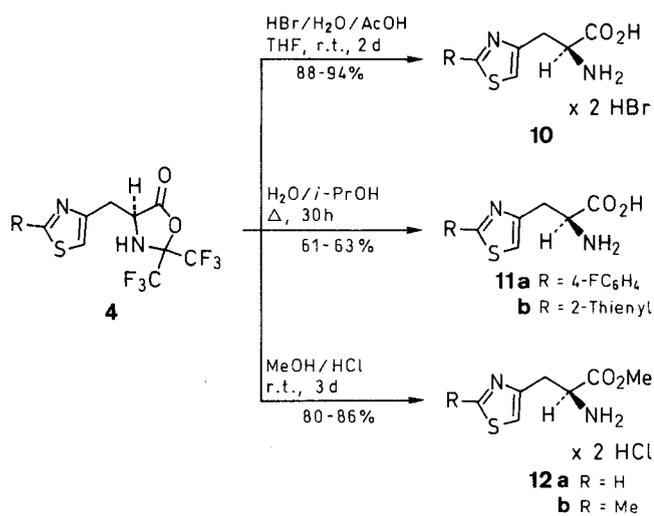
^c Nicht bestimmt.

^d Aus EtOH/H₂O.

L-Alanin-*tert*-butylester erhaltenen Dipeptids durch Säulenchromatographie erfolgt, bei Verwendung von Aceton als Eluens, eine Cyclokondensation (**7'** → **9**)²³. Diese Reaktion kann für eine gezielte Synthese bicyclischer Aminosäuren genutzt werden.



Für die hydrolytische Öffnung des Oxazolidinon-Rings von **4** bieten sich 2 Varianten an: Sie gelingt einerseits mit einem Gemisch aus Bromwasserstoffsäure/Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (**4** → **10**). Die Aminosäuren fallen dabei als Hydrobromide an. Bei der Hydrolyse in Isopropanol/Wasser werden direkt die freien Aminosäuren erhalten (**4** → **11**). Die Alkoholyse von **4** in salzsaurem Methanol führt in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Thiazolylalaninesterhydrochloriden (**4** → **12**). Wir empfehlen als stabile Lagerform für die 3-(Thiazol-4-yl)- und 3-(Selenazol-4-yl)alanine die Verbindungen **4** und **5**.



10	R	10	R
a	Ph	d	2-Furyl
b	4-MeC ₆ H ₄	e	NMe ₂
c	4-MeOC ₆ H ₄		

Das vorgestellte Verfahren ist, aufgrund der einfachen Schutzgruppen-Technik und der damit verbundenen geringen Anzahl von Syntheseschritten, den bisher bekannten in bezug auf Ausbeute und Einfachheit der Durchführung überlegen. Die Reaktionssequenz verläuft, nach den uns bisher vorliegenden Befunden, in allen ihren Einzelschritten stereokonservativ^{16,17}. Alle Aminosäuren und ihre Derivate sind daher enantiomerenrein sowohl in der L- als auch in der D-Form zugänglich.

Über weitere Anwendungsmöglichkeiten des neuen Synthesekonzepts, das für den Aufbau heterocyclischer und polyheterocyclischer Aminosäuren mit drei oder mehr linear oder angular verknüpften Heterocyclen in der Seitenkette²⁴ besonders geeignet ist (siehe Tabelle 1), berichten wir an anderer Stelle. Die Methode sollte vor allem auch deshalb Bedeutung erlangen, da sie eine einfache Verknüpfungsmöglichkeit von etablierten heterocyclischen Wirkstoffen mit einem Aminosäureskelett als "Carrier" ermöglicht. Wir erwarten dadurch eine Erhöhung der Transportraten *in vivo*, eine Verbesserung der Durchlässigkeit durch bestimmte Körperbarrieren und unter Umständen eine organspezifische Anreicherung der "angedockten" heterocyclischen Wirkstoffe.

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparatur nach Tottoli (Fa. Büchi). – IR Spektren: Perkin-Elmer Geräte 157 G bzw. 257. – ¹H NMR: Bruker AM 360 (360.1 MHz), TMS als interner Standard. – ¹³C NMR: Bruker AM 360 (90.6 MHz), TMS als interner Standard. – ¹⁹F NMR: Jeol C 60 HL (56.5 MHz) bzw. Bruker AM 360 (338.8 MHz), Trifluoressigsäure als externer Standard. – Polarimeter: Roussel Juoan, Polarimetre Digital, Type 71, Na_D-Linie. – Elementaranalysen: C, H, N-Analysenautomat EA 415/0, Monar System (Fa. Heraeus). – Chromatographie: Kieselgel 60 (0.063–0.2 mm), Fa. Merck). – Für alle Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen vor.

Tabelle 3. Ausgewählte Daten der hergestellten Verbindungen **6** und **10–12**

Produkt	Ausbeute (%)	mp (°C) (dec)	Summenformel (Molmasse)	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)	[α] _D ²¹ (c, Solvens)
6a	74 ^b	233	C ₆ H ₁₀ BrN ₃ O ₂ S (268.1)	3700–3340, 3340–2800, 1640, 1610, 1490, 1425	– 8.0 (1.0, H ₂ O)
6b	62 ^c	198	C ₆ H ₁₀ BrN ₃ O ₂ Se (315.0)	3660–3100, 3250–2800, 1625, 1390, 1225	– 25.8 (1.0, DMSO)
10a	92 ^d	128	C ₁₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₂ S (410.1)	3660–2200, 1738, 1591	– 9.5 (1.0, H ₂ O)
10b	94 ^d	135	C ₁₃ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₂ S (424.1)	3600–2300, 1739, 1592, 1484	– 19.2 (1.0, H ₂ O)
10c	93 ^d	120	C ₁₃ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₃ S (440.1)	3600–3250, 3078, 3020–2300, 1732, 1592, 1484	– 12.1 (0.8, H ₂ O)
10d	90 ^d	165	C ₁₀ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₃ S (400.1)	3660–3240, 3160–2200, 1739, 1602, 1499	– 13.0 (0.9, H ₂ O)
10e	88 ^d	226	C ₈ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₂ S (377.1)	3600–2500, 1754, 1628	– 7.1 (0.9, H ₂ O)
11a	63 ^b	245	C ₁₂ H ₁₁ FN ₂ O ₂ S (266.3)	3660–2200, 1665, 1600, 1510, 1420	+ 28.0 (0.5, 1 m HCl)
11b	61 ^b	254	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂ (254.3)	3660–2200, 1700–1560, 1510, 1420, 1350	+ 18.0 (0.05, 1 m HCl)
12a	86 ^e	196	C ₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ S (259.1)	3085, 3000–2100, 1735, 1580, 1490, 1385	+ 15.0 (1.0, MeOH)
12b	80 ^e	215	C ₈ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ S (273.2)	3105, 3065–2200, 1750, 1600, 1440, 1300	+ 18.0 (1.0, MeOH)

^a Es wurden zufriedenstellende Elementaranalysen erhalten: C ± 0.36, H ± 0.38, N ± 0.25, Ausnahmen: **6b**, **10a** C ± 0.45, **6a** H ± 0.49.

^b Aus EtOH/H₂O.

^c Zersetzung in Lösung.

^d Aus H₂O.

^e Aus MeOH.

2,2-Bis(trifluormethyl)-4-[(thiazol-4-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-5-one **4 bzw. 2,2-Bis(trifluormethyl)-4-[(2-dimethylaminoselenazol-4-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-5-on (**5**); allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Lösung von 2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3-brom-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**3**¹; 1.80 g, 5 mmol) in Aceton (20 mL) wurde die Lösung eines Thioamids, *N,N*-Dialkylthioharnstoffs oder *N,N*-Dialkylselenoharnstoffs (5 mmol), gleichfalls in Aceton gelöst, getropft. In der Regel begann sich alsbald ein kristalliner Niederschlag abzuscheiden. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch 2–6 h unter Rückfluß erhitzt. Man rührte anschließend noch 12 h bei r. t. und saugte den Niederschlag ab. Der Feststoff wurde in Et₂O suspendiert und bis zu seiner Auflösung mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung behandelt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mehrmals mit Et₂O ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherauszüge wurden mit H₂O (2 ×) gewaschen und

getrocknet (Na_2SO_4). Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde aus CHCl_3 /Hexan umkristallisiert. (Daten der Verbindungen **4** und **5** siehe Tabelle 1).

Umsetzung der Bromketone 3 mit Thio- bzw. Selenoharnstoff; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von **3** (1.80 g, 5 mmol) in Aceton (20 mL) wurde Thio- bzw. Selenoharnstoff (5 mmol) gegeben. Das Thiazolyl- bzw. Selenazolylalaninhydrobromid **6** begann sofort auszukristallisieren. Nach 6 h war die Reaktion beendet (^{19}F NMR-Kontrolle). Der Niederschlag wurde mit Aceton (5×50 mL) gewaschen, bei Bedarf aus EtOH/ H_2O umkristallisiert und getrocknet (KOH). (Daten der Verbindungen **6** siehe Tabelle 3.)

Aminolyse der Verbindungen 4 und 5; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Methode A: Verbindung **4** (5 mmol) wurde mit dem entsprechenden Amin (10 mmol) in Et_2O (20 mL) so lange bei Raumtemperatur gerührt (ca. 48 h), bis die ^{19}F NMR-Analyse den völligen Umsatz des Edukts **4** anzeigte. Es wurde das Lösungsmittel i. Vakuum entfernt. Die anfallenden Verbindungen **7** wurden aus H_2O umkristallisiert.

Methode B: Verbindung **4** bzw. **5** (5 mmol) wurde in MeCN (20 mL) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (8 mmol) versetzt. Nach 7 d Rühren wurde das Lösungsmittel i. Vakuum entfernt, der Rückstand mit $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (20:1) aufgenommen und 16 h bei r. t. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittelgemisches i. Vakuum wurde mit CH_2Cl_2 (200 mL) aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit H_2O (50 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO_4) wurde das Lösungsmittel i. Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt (Säulenlänge 50 cm; Eluens EtOAc).

Methode C: Verbindung **4** (5 mmol) wurde in Et_2O (50 mL) gelöst und bei r. t. mit einer Suspension von NH_2OH (330 mg, 10 mmol) in Et_2O (30 mL) unter intensivem Rühren versetzt. Bereits nach wenigen min setzte die Kristallisation ein, die Reaktion war nach ca. 12 h bei r. t. beendet (^{19}F NMR-Analyse). Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ umkristallisiert. (Daten der Verbindungen **7** siehe Tabelle 2.)

(3S,8aS)-3-[(2-Dimethylaminothiazol-4-yl)methyl]-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,4-dioxopyrrolo[1,2-a]pyrazin (8**):**

Verbindung **41** (8.9 g, 24.5 mmol) wurde mit L-Prolinamid (4.6 g, 40 mmol) in MeCN (150 mL) nach Methode B umgesetzt. Nach dem Trocknen wurde aus EtOAc umkristallisiert; Ausbeute 6.4 g (89 %); mp 170°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 166.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ber. C 53.04 H 6.16 N 19.03
(294.4) gef. 52.75 5.91 18.97

MS (EI): $m/z = 294$ (M), 169 $[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NC}_3\text{HNSCH}_2\text{C}(\text{H})=\text{NH}]$, 142 $[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NC}_3\text{H}_2\text{NSCH}_2]$, 70 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$).

IR (KBr): $\nu = 3240$ br. (N–H), 3000–2840 (C–H), 1680 (C=O), 1570, 1540 (Thiazol), 1430 br. cm^{-1} (Thiazol, Amid II).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.88$ – 1.94 (m, 1 H, NCH_2CH_2), 1.99–2.17 (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.33–2.41 (m, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.76 (dd, 1 H, $J = 11, 15$ Hz, CH_2CHNH), 3.10 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.40 (dd, 1 H, $J = 3, 15$ Hz, CH_2CHNH), 3.53–3.65 (m, 2 H, NCH_2), 4.07 (ddd, 1 H, $J = 2, 7, 9$ Hz, CHN), 4.19 (ddd, 1 H, $J = 2, 3, 11$ Hz, CHNH), 6.26 (s, 1 H, $\text{CH}_{\text{Thiazol}}$), 7.84 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 22.5$ (NCH_2CH_2), 28.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.5 (CH_2CHNH), 40.2 $[\text{N}(\text{CH}_3)_2]$, 45.4 (NCH_2), 55.5 (CHNH), 58.9 (CHN), 103.0 $[\text{C}(5)_{\text{Thiazol}}$], 148.7 $[\text{C}(4)_{\text{Thiazol}}$], 165.3 $[\text{C}(2)_{\text{Thiazol}}$], 169.1, 171.6 (C=O_{Amid}).

N-[(6S)-2-Dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-4,4-dimethylselenazol[5,4-c]pyridin-6-ylcarbonyl]-L-alanin-tert-butylester **9:**

Verbindung **5** (2.10 g, 5.0 mmol) wurde nach Methode B mit L-Alanin-tert-butylester umgesetzt (Rohausbeute: 1.34 g, 69 %). Als Laufmittel bei der Säulenchromatographie diente Aceton. Man erhielt einen farblosen, amorphen und lichtempfindlichen Feststoff; Ausbeute: 0.75 g (35 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 53.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$ ber. C 50.35 H 7.04 N 13.05
(429.4) gef. 49.90 6.91 12.60

MS (EI): $m/z = 428/430$ (M), 413/415 (M– CH_3), 357/359 $[\text{413/415-(CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2]$, 256/258 $[\text{M} - \text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3]$.

IR (KBr): $\nu = 3700$ – 3100 , 3280 (N–H), 2980 (C–H), 1735 (C=O_{Ester}), 1670 (C=O_{Amid}), 1560 cm^{-1} (Amid II).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.41$ (d, 3 H, $J = 8$ Hz, CH_3CH), 1.42 [s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.46 [s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.48 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.55 (br s, 1 H, NH), 2.51 (dd, 1 H, $J = 11.5, 17$ Hz, CH_2), 3.05 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.08 (dd, 1 H, $J = 4.5, 17$ Hz, CH_2), 3.71 (dd, 1 H, $J = 4.5, 11.5$ Hz, CHCH_2), 4.50 (dq, 1 H, $J = 7.5, 8$ Hz, CHCH_3), 7.95 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 18.7$ (CH_3CH), 28.0 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$, 30.2 (CH_2), 34.3 $[\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, 41.0 $[\text{N}(\text{CH}_3)_2]$, 48.3 (CHCH_3), 53.4 (CHCH_2), 54.3 $[\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, 81.8 $[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]$, 131.42 $[\text{C}(5)_{\text{Selenazol}}$], 144.6 $[\text{C}(4)_{\text{Selenazol}}$], 170.9, 172.2, 172.3 (C=O_{Ester}, Amid, C(2)_{Selenazol}).

Hydrolyse der Verbindungen 4 mit HBr/Eisessig; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Verbindung **4** (2.0 mmol) wurde in THF (5 mL) gelöst und mit H_2O (4 mL) und einer 1.2 N Lösung von HBr in AcOH (4 mL) versetzt. Das Gemisch wurde so lange bei r. t. gerührt (ca. 48 h), bis die ^{19}F NMR-Analyse kein Edukt mehr anzeigte. Es wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und die Verbindungen **10** aus H_2O umkristallisiert. (Daten der Verbindungen **10** siehe Tabelle 3.)

Hydrolyse der Verbindungen 4 mit $\text{H}_2\text{O}/2$ -Propanol; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Verbindung **4** (10.0 mmol) wurde in $\text{H}_2\text{O}/i$ -PrOH (1:1) (30 mL) gelöst und 30 h unter Rückfluß erhitzt. Man beobachtete dabei die langsame Bildung eines Niederschlags. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde das Gemisch vor dem Filtrieren auf 0°C gekühlt. Die Umkristallisation von **11** erfolgte aus $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$. (Daten der Verbindungen **11** siehe Tabelle 3.)

Alkoholyse der Verbindungen 4; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Verbindung **4** (20.0 mmol) wurde in methanolischer HCl (150 mL) gelöst. Beim Stehenlassen der Reaktionslösung bei r. t. kristallisierte innerhalb von 3 d das Methylesterhydrochlorid aus. Die Reaktion war beendet, wenn ^{19}F NMR spektroskopisch keine Ausgangsverbindung mehr nachgewiesen werden konnte. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Et_2O gewaschen und getrocknet (KOH). (Daten der Verbindungen **12** siehe Tabelle 3.)

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. H. N. ist dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium zu Dank verpflichtet. Die Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, förderte dieses Projekt dankenswerterweise durch großzügige Chemikalien-Spenden.

- (1) Hexafluoraceton als Schutzgruppen- und Aktivierungsreagenz in der Aminosäure- und Peptidchemie: 10. Mitteilung; 9. Mitteilung: Burger, K.; Rudolph, M.; Neuhauser, H.; Gold, M. *Synthesis*, voranstehend.
- (2) Gold, M. *Dissertation*, Technische Universität München, 1987.
- (3) Neuhauser, H. *Dissertation*, Technische Universität München, 1989.
- (4) HöB, E.; *Dissertation*, Technische Universität München, 1990.
- (5) Waisvisz, J. M.; van der Hoeven, M. G.; te Nijenhuis, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4524.
- (6) Jadot, J.; Casimir, J.; Warin, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1969**, *78*, 299.
- (7) Jones, R. G.; Kornfeld, E. C.; McLaughlin, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4526.
- (8) Tatsuoaka, S.; Hitomi, H. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 334; *Chem. Abstr.* **1954**, *48*, 3343.
- (9) Silberg, A.; Ruse, M.; Mantsch, H.; Csontos, S. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1767.

- (10) Silberg, A.; Ruse, M.; Hamburg, E.; Cirdan, I. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 423.
- (11) Watanabe, H.; Kuwata, S.; Sakata, T.; Matsumura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 2473.
- (12) Hepworth, W. Ger. Offen. 1.913.471, 1969; ICI Limited; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 79027.
- (13) Konno, K.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Heterocycles* **1981**, *15*, 1033.
- (14) Seto, Y.; Torii, K.; Bori, K.; Inabata, K.; Kuwata, S.; Watanabe, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 151.
- (15) Hanson, R.N.; Davis, M.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 205.
- (16) Burger, K.; Rudolph, M. *Chem. Ztg.* **1990**, *114*, 249.
- (17) Burger, K.; Gold, M.; Neuhauser, H.; Rudolph, M. *Chem. Ztg.* **1991**, *115*, 77.
- (18) Hsiao, C.-N.; Leanna, M.R.; Bhagavatula, L.; De Lara, E.; Zydowsky, T.M.; Horrom, B.W.; Morton, H.E. *Synth. Commun.* **1990**, *20* (22), 3507.
- (19) Vernin, G. In *Heterocyclic Compounds*; Metzgers, J.V., Ed.; J. Wiley & Sons: New York, 1979; Vol. 34, part 1, p. 169ff und dort zit. Lit.
- (20) Burger, K.; Höß, E. *Chem. Ztg.* **1988**, *112*, 349.
- (21) Burger, K.; Burgis, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *741*, 39.
- (22) Lardicci, L.; Battistini, C.; Menicagli, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 344.
- (23) Humphries, A.J.; Keener, R.L.; Yano, K.; Skelton, F.S.; Freiter, E.; Snyder, H.R. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3626.
- (24) Rudolph, M. *Dissertation*, Technische Universität München, 1991.