

DIE ANLAGERUNG VON MERCAPTOCARBONSÄUREN AN 3-THIAZOLINE UND ANSCHLIEßENDE LACTAMISIERUNG

Sabine KÖPPER, Karen LINDNER und Jürgen MARTENS*

Fachbereich Chemie (Organische Chemie) der Universität Oldenburg
Ammerländer Heerstraße 114-118, D-2900 Oldenburg i. O., Germany

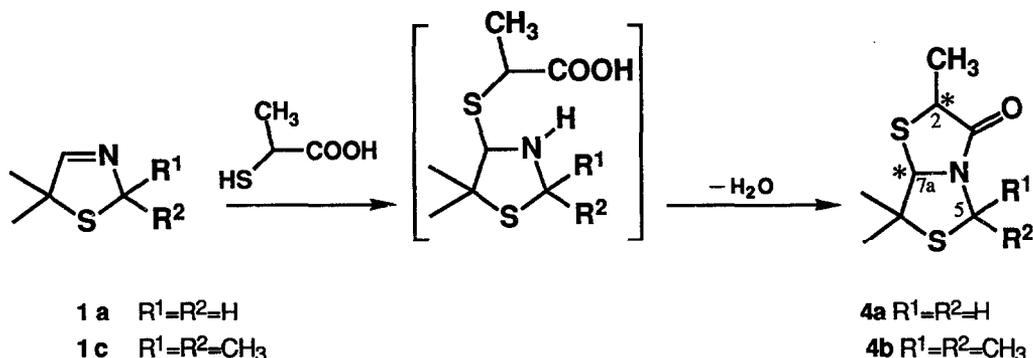
(Received in Germany 18 May 1992)

Abstract: The reaction of 3-thiazolines **1a-c** with α - or β -mercaptocarboxylic acids leads to bicyclic lactams **2-4**. Depending on the reaction conditions diastereomeric mixtures **2b**, **3**, **4a,b** are formed. The synthesis of the latter can be explained by a two-step mechanism. The configuration and conformation of the diastereomers is deduced by ^1H , ^{13}C -NMR spectroscopy and NOE experiments.

Die Anlagerung von Thioglycolsäure an die C=N-Doppelbindung von Azomethinen unter Bildung von 4-Thiazolidonen ist seit längerem¹ bekannt, die Produkte sind von pharmakologischem Interesse für verschiedene Indikationen.² Es wird angenommen, daß als Zwischenprodukt eine substituierte S- α' -Aminomercaptoessigsäure entsteht, die Abspaltung von Wasser führt dann zu einem cyclischen 4-Thiazolidon. Über die Diastereoselektivität dieser Additionsreaktion mit anschließender Kondensation ist wenig bekannt. Nach kinetischen Untersuchungen von Tierney³ soll die Cyclisierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Durch Entfernen des sich bei der Kondensation bildenden Wassers kann die Reaktion beschleunigt werden. Eine Isolierung der S- α' -Aminomercaptoessigsäure aus dem Reaktionsgemisch gelang nur in wenigen Fällen.⁴

Gegenstand dieser Arbeit ist die Anlagerung von α - und β -Mercaptocarbonsäuren an die C=N-Doppelbindung von 3-Thiazolinen (\equiv 2,5-Dihydro-thiazole) mit nachfolgender Abspaltung von Wasser. Dazu haben wir (a) eine achirale Mercaptocarbonsäure (Thioglycolsäure oder 3-Mercaptopropionsäure) mit einem prochiralen 3-Thiazolin **1a**, (b) eine achirale Mercaptocarbonsäure mit einem racemischen 3-Thiazolin **1b** und (c) eine racemische Mercaptocarbonsäure [(RS)-2-Mercaptopropionsäure] mit einem

Erste Umsetzungen von (*RS*)-2-Mercaptopropionsäure mit 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin 1c in Ether bei hoher Verdünnung (Methode A) liefen zunächst zwar mit nur geringen Ausbeuten ab, doch konnte das gewünschte Produkt 4b erhalten werden. Eine Ausbeuteverbesserung gelang durch mehrstündiges Erhitzen der Edukte in Toluol am Wasserabscheider (Methode B).



Schema 3.

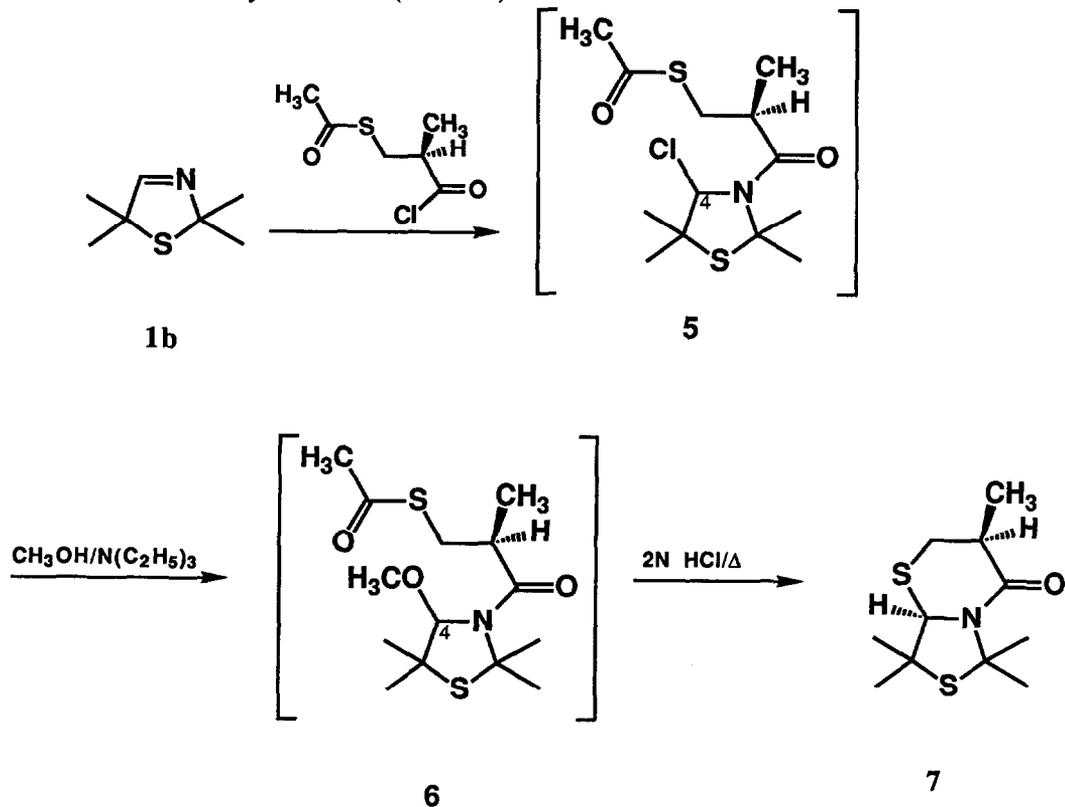
Die beiden oben beschriebenen Verfahren A und B für die Darstellung des Bicyclus 4b laufen bei sehr unterschiedlichen Reaktionstemperaturen ab. Es stellt sich nun die Frage, inwieweit das Diastereomerenverhältnis im Produkt 4b durch die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen beeinflusst wird. Verläuft die Reaktion unter kinetischer Kontrolle, so sollte es zu einer Änderung des Diastereomerenverhältnisses kommen.

Die Anlagerung von 3-Mercaptopropionsäure an die C=N-Doppelbindung der cyclischen Azomethine 1a und 1b war ebenfalls möglich (Schema 1). Es bildete sich hierbei der Bicyclus 2a bzw. b aus. Von besonderer Bedeutung für das Gelingen der in Toluol am Wasserabscheider ablaufenden Reaktion sind ein hoher Überschuss an 3-Mercaptopropionsäure und lange Reaktionszeiten.

Im Vergleich zu den 4-Thiazolidonen 4a und b, die im IR-Spektrum eine C=O-Valenzschwingungsbande bei ca. 1680 cm^{-1} aufweisen, wird bei den sechsgliedrigen Amiden 2a und b die erwartete Verschiebung zu kleineren Wellenzahlen auf 1640 cm^{-1} gefunden.

Während bei der Synthese von 4a,b (Schema 3) der Aufbau eines neuen stereogenen Zentrums in der 7a-Position durch asymmetrische Induktion ausgehend von der 2-Mercaptopropionsäure erfolgt, liegen die Verhältnisse bei der Synthese von 2b und 3a anders. Der Aufbau des neuen stereogenen Zentrums in 2b erfolgt bei der Umsetzung (Schema 1) der 3-Mercaptopropionsäure mit dem racemischen 3-

Thiazolin **1b** durch eine Steuerung ausgehend vom stereogenen Zentrum im Thiazolin **1b**. Ebenso verhält es sich bei der Synthese von **3** (Schema 2).



Schema 4.

Die spektroskopische Untersuchung des Bicyclus **4b** ergab, daß die Diastereoselektivität der Additionsreaktion (Schema 3) durch die unterschiedlichen Reaktionstemperaturen anscheinend nicht beeinflusst wird. Ein racemisches Diastereomeres von **4b** wurde nur mit geringem Überschuß von 10% erhalten. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, daß auch die Umsetzung von Thioglycolsäure mit dem racemischen 3-Thiazolin **1c** nach der Methode **B** das gleiche Diastereomerenverhältnis wie das in der Literatur beschriebene Verfahren⁵ (Methode **A**) liefert. Eine mögliche Erklärung dieses Effektes lautet wie folgt: Bei der Umsetzung (Schema 3) der (*RS*)-2-Mercaptopropionsäure mit dem 5,5-Dimethyl-3-thiazolin **1a** bilden sich die beiden Diastereomerenpaare von **4a** im gleichen Verhältnis. Die hohe Diastereoselektivität der Addition von Thioglycolsäure an **1b** konnte somit bei der Synthese von

4a nicht erreicht werden (Scheme 3). Die 3-Mercaptopropionsäure lagert sich ebenfalls nicht mit der gleichen ausgeprägten Selektivität an die C=N-Doppelbindung von **1b** an, die Diastereomerenpaare von **2b** entstehen lt. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Verhältnis 53:47.

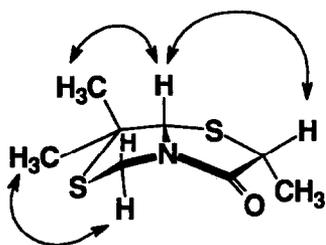
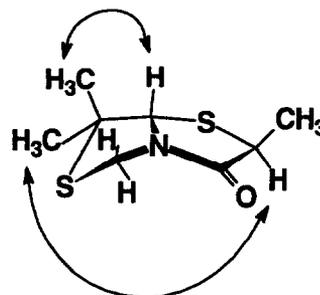
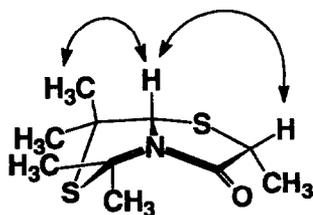
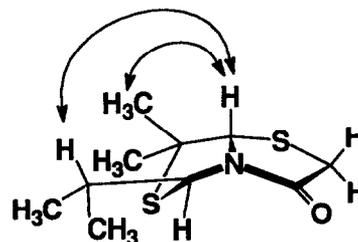
Ähnliche bicyclische Systeme wie **4a** können auch auf anderem Wege synthetisiert werden. Dazu wird 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin **1b** mit einer equimolaren Menge (*S*)-*S*-Acetyl- β -mercaptoisobutansäurechlorid in Dichlormethan zur Reaktion (Schema 4) gebracht.⁶ Es entsteht das 4-Chlor-3-thiazolidin **5**, das als Rohprodukt sogleich weiter mit Methanol/Triethylamin zur Methoxy-Verbindung **6** umgesetzt wird. Die Methoxy-Verbindung **6** wird sofort ohne weitere Reinigung mit wässrig-alkoholischer Salzsäure 7 h bei 80 °C erwärmt. Bei der Aufarbeitung erhält man ausschließlich das Stereoisomere **7** mit (3*S*,8*aR*)-Konfiguration in kristalliner Form. Die saure Hydrolyse von **6** bewirkt neben der Abspaltung der Acetylschutzgruppe am Schwefel eine Protonierung der Methoxygruppe und deren intramolekulare Substitution unter Cyclisierung unter Bildung von **7**.

NMR-spektroskopische Bestimmung der relativen Konfiguration und Konformation der Additionsprodukte

Die bei der Addition von Mercaptosäuren an 3-Thiazoline **1a,b,c** entstehenden Bicyclen **2b**, **3**, **4a,b** und **7** weisen je zwei stereogene Zentren auf, wobei in 7*a*- bzw. 8*a*- Stellung jeweils ein Neuaufbau des Zentrums während der Reaktion erfolgt. Beim Einsatz racemischer Edukte können sich zwei Diastereomere und deren Spiegelbilder ausbilden, die Diastereoselektivität der Reaktion ist z. T. beachtlich (bis 95:5). Aussagen über die relative Konfiguration der Diastereomeren können mit Hilfe ihrer NMR spektroskopischen Daten und besonders durch Messung der Verstärkungen des NOE-Effekts⁷ getroffen werden.

In den Additionsprodukten mit neugebildeten Fünfringen **4a** und **4b** war das Stereoverhältnis des Protons H-7*a* zu der Position C-2 zu klären. Wie Molekülmodelle dieser Bicyclen zeigen, sollte bei Sättigung des H-7*a* nur in den *cis*-konfigurierten Derivaten ein NOE-Effekt zu H-2 auftreten. Bei einer *trans*-Stellung dieser beiden Protonen wird der Abstand zwischen ihnen vermutlich zu groß sein, um einen solchen Effekt zu messen. Demzufolge erhielten wir im Experiment auch jeweils in einem der beiden Diastereomeren von **4a** und **4b** eine Verstärkung des H-2 von je 1.5 % (= *cis*-**4a** und *cis*-**4b**, Tabelle 1) und einen Effekt in der zu diesem Proton *cis*-ständigen (hier als β bezeichnet) Methylgruppe an der Position 7. Im anderen Diastereomeren von **4a** (*trans*-**4a**) dagegen ließ sich nur ein Effekt in der Methylgruppe feststellen. Die übrigen Einstrahlungen der Tabelle 1 wurden vorgenommen, um eine lückenlose stereochemische Zuordnung auch der anderen Positionen zu erhalten. So können durch Einstrahlung der Methylgruppen beider Stereoisomeren von **4a** die *cis*- und *trans*-ständigen H-5 unter-

schieden werden. Diese Protonen haben einen Shiftunterschied von 0.48 bzw. 0.54 ppm, wobei das Proton auf der β -Seite des Moleküls bei höherem Feld auftritt.

*cis-4a**trans-4a**cis-4b**trans-3*

Schema 5

Bei der Synthese des Additionsproduktes **3** wurde das racemische Thiazolin **1b** als Edukt eingesetzt, insofern interessierte hier die Anordnung des Protons H-7a relativ zur Isopropylgruppe an C-5. Bei Einstrahlung auf H-7a war beim Überschußdiastereomeren von **3** kein NOE-Effekt zu dem H-5 festzustellen. Dafür zeigte das Experiment einen NOE-Kontakt zu dem H-8 der Isopropylgruppe, was die *trans*-Konfiguration dieser Verbindung beweist.

Charakteristisch in allen synthetisierten Fünfringderivaten ist der Tieffeldshift des H-2 in den *cis*-Verbindungen gegenüber dem H-2 der *trans*-Verbindungen. Auch die α -ständigen Methylgruppen sind in *cis*- und *trans-3* und **4b** tieffeldverschoben gegenüber den Methylgruppen auf der Oberseite des

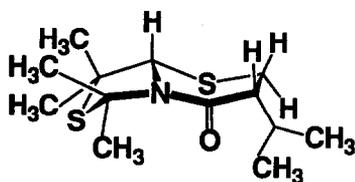
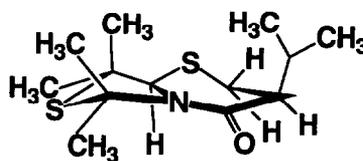
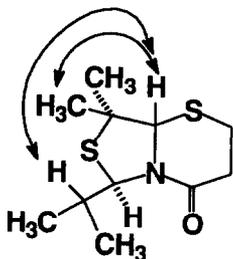
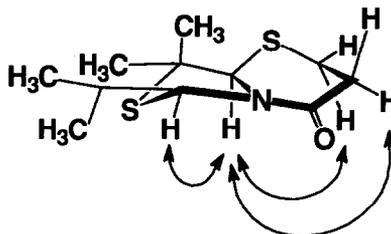
Tabelle 1: NOE-Effekte an 2b und 3 sowie 4a,b und 7.

Eingestrahletes Proton	Beobachteter NOE-Effekt (in %, bezogen auf das einstrahlte Signal)						
	<i>trans</i> -3 ^{b)}	<i>cis</i> -4b	<i>cis</i> -4a	<i>trans</i> -4a	<i>cis</i> -2b	<i>trans</i> -2b	7
H-7a	H-8 (1.8) CH ₃ β an C-7 (3.0)	H-2 (1.5) CH ₃ β an C-7 (4.0)	H-2 (1.5) CH ₃ β an C-7 (3.0) ^{a)} H-5α (0.5) ^{c)}	- CH ₃ β an C-7 (3.6) H-2 (1.4)	- -	- -	- -
CH ₃ α an C-7	-	-	H-5α (0.5) ^{c)}	-	-	-	-
CH ₃ β an C-7	-	-	H-7a (0.5) ^{c)}	H-5α (0.4) H-7a (2.5)	-	-	-
H-8a	-	-	-	-	H-6 (1.3) H-3β (1.8) H-2β (2.4)	H-9 (2.5) CH ₃ β an C-8(3.1)	H-2α (3.2) H-3α (4.0) CH ₃ α an C-8 (16.0) CH ₃ α an C-6 (4.0)

a) Es zeigte sich weiterhin ein kleiner NOE bei H-5β, weil bei der Einstrahlung das Nachbarsignal H-5α mit getroffen wurde; b) Bei *cis*-4a fand die Sättigung der Signale von CH₃ α an C-7 und CH₃ β an C-7 gleichzeitig statt. c) Bei *cis*-4a fand die Sättigung der Signale von CH₃ α an C-7 und CH₃ β an C-7 gleichzeitig statt.

Moleküls. Nur die Verbindung **4a** fällt hier aus der Reihe: Für die Methylgruppen der α - und β -Seite ist nur eine kleine und außerdem umgekehrte Differenz der chemischen Verschiebungen festzustellen. Auch in anderer Hinsicht verhält sich **4a** anders, wie weiter unten erläutert wird.

Wichtiger für eine unabhängige Zuordnung der Stereoisomeren ist aber das Auftreten von $^4J_{2,7a}$ -Kopplungen in den *trans*-Verbindungen (das entspricht einem Diederwinkel von ca. 170° zwischen beiden Protonen). *Trans-4a* und *-4b* zeigen recht große Kopplungen von 2.0 bzw. 2.3 Hz. Auch in *trans-3* tritt eine Kopplung zwischen H-2 α und H-7a von 2.1 Hz auf. Die entsprechenden *cis*-Protonen zeigen entweder keine (wie in *trans-3* und in *cis-4a*) oder kleinere Kopplungen (*cis-4b*: 1.1 Hz).

 α -7 β -7*trans-2b**cis-2b*

Schema 6

In *cis-4a* ist zusätzlich eine 5J -Kopplung zwischen H-5 β und H-2 festzustellen, die in der *trans*-Verbindung erstaunlicherweise nicht sichtbar ist. Außerdem ist hier der Shiftunterschied zwischen den H-2 in *cis*- und *trans*-Produkten größer als in den anderen Verbindungen (0.34 ppm gegenüber 0.18, 0.14, und 0.16 ppm in **4b** und **3**) und das Shiftverhältnis der Methylgruppen ist umgedreht. Diese Unterschiede könnten auf einer Konformationsänderung zwischen *cis*- und *trans*-Verbindung beruhen.

In den Sechsringderivaten **7**, **2a**, *trans-2b* und *cis-2b* wird durch die zusätzliche Methylgruppe die sterische Spannung vermindert. Dadurch ergibt sich eine neue konformative Freiheit: der an den Fünfring annelierte Sechsring kann in zwei Halbsesselkonformationen auftreten. Wenn der zweite Ring über die α -Seite verknüpft ist, sollte die stabilere Konformation ein 2H_s -Halbsessel sein, während eine Verknüpfung über die β -Seite in einer stabilen 5H_2 -Konformation vorliegen sollte.

Diese Konformationen können anhand der $J_{2,3}$ -Kopplungen unterschieden werden. Beim Stereoisomeren **7** ist es mittels der Kopplungskonstanten zusätzlich möglich die neugeschaffene Stereochemie zwischen der Position 3 und 8a zu bestimmen. In den denkbaren Kombinationen *cis* über die α -Seite verknüpft, *trans* α -Seite und *trans* β -Seite sind die dazugehörigen Torsionswinkel der H-2 und H-3 Protonen immer 0° und 120° bzw. 47° und 170° ; entsprächen also jeweils einer kleinen oder mittleren Kopplungskonstante. Nur in der letzten Variante – der in einer 5H_2 -Konformation vorliegende Sechsring in *cis*-Verknüpfung (β -7) – ist die gefundene Kombination von zwei mittleren, gleich großen Kopplungskonstanten von $J_{2\alpha,3} = 4.6$ Hz und $J_{2\beta,3} = 5.1$ Hz verwirklicht. Die Synthese des Thiazolidins **7** führte also selektiv zur *cis*-Verbindung. Dies konnte davon unabhängig auch durch NOE-Messungen bestätigt werden. Bei Einstrahlung auf das H-8a Signal sind Effekte in dem H-2 α , dem *cis*-ständigen H-3 α und in zwei Methylgruppen zu sehen.

Auch die Sechsringderivate **2a** und *cis-2b* liegen nach den gefundenen Kopplungskonstanten (*cis-2b*: $J_{2a,3a} = 5.5$, $J_{2a,3b} = 5.5$, $J_{2b,3a} = 9.1$ und $J_{2b,3b} = 5.4$ Hz) in einer **7** ähnlichen 5H_2 -Konformation vor. Die Kopplungskonstanten von *trans-2b* sind leider nicht aufgelöst. Hier deuten aber verschiedene Anzeichen, wie ungewohnt große Unterschiede im chemischen Shift von C-8a und C-6 (3.3 resp. 4.8 ppm) zwischen der *cis*- und *trans*-Verbindung, Unterschiede des Shifts von H-8a von fast einem halben ppm und eine bei höherem Feld als die β -ständige Gruppe auftretende α -Methylgruppe deuten auf eine Konformationsänderung in der *trans*-Verbindung hin. Ein Umklappen der Halbsesselkonformation im Sechsring oder auch der Envelope-Konformation im Fünfring in diesem Molekül wäre mit dem höheren Raumanspruch der Isopropylgruppe zu erklären.

Diese konformativen Betrachtungen beantworten im Gegensatz zu Verbindung **7** bei dem Bicyclus **2b** noch nicht die Frage nach der Stereochemie der neu geknüpften Bindung. Zur Klärung wurden NOE-Experimente durchgeführt. In *cis-2b* konnte eindeutig ein Kontakt zwischen H-8a und H-6 festgestellt werden, während die *trans*-Verknüpfung von **2b** – ebenso wie die Isopropylverbindung *trans-3* – einen Effekt im Isopropylproton H-9 zeigte. Außerdem konnten die α - und β -ständigen Protonen an

Position 2 und 3 eindeutig zugeordnet werden, was wiederum für die Konformationszuordnung nötig war.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Schmelzpunktbestimmung diente eine Apparatur nach Dr. Linström. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte mit dem AM 300 der Firma Bruker, Karlsruhe. Die NOE-Spektren wurden als Sättigungseffekte nach der Differenzmethode⁸ erhalten. Es wurden entgaste Proben vermessen, wobei die Einstrahlzeiten zwischen 6.0 und 8.0 Sekunden bei einer Entkopplerabschwächung von 50-54 DB lagen. Die IR-Spektren wurden auf einem Beckman-Spektrophotometer (IR 4220) erhalten.

(*RS*)-2,5-Dihydro-2-isopropyl-5,5-dimethylthiazol (**1c**)⁹ wurde durch Destillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt.

2,5-Dihydro-5,5-dimethyl-thiazol (**1a**)¹⁰

Bei 0-10°C werden 180.2 g (6 mol) Paraformaldehyd spatelweise zu einer Lösung aus 350 g 25%iger Ammoniaklösung (ca. 5.1 mol NH_3), 156 g (2.1 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat und 100 ml Wasser gegeben (Dauer: 1.5 h). Das Gemisch wird anschließend mit 200 ml Methanol versetzt und innerhalb von 4 h werden 185 g (1.75 mol) α -Chlorisobutyraldehyd bei 0-10°C zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur und folgender Zugabe von 100 ml Dichlormethan werden die wäßrige und organische Phase getrennt. Darauf folgt eine zweimalige Extraktion der wäßrigen Phase mit je 75 ml Dichlormethan und Trocknung der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 . Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert, das Produkt geht bei 45-50°C über. Ausbeute: 58.3 g (29%); ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.56 [s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.10 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

2,5-Dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-thiazol (**1b**)

Zu einer Lösung aus 110 g 25%iger Ammoniaklösung (1.6 mol NH_3), 56.7 g (0.77 mol) Natriumhydrogensulfid-Hydrat und 140.3 ml (1.91 mol) Aceton werden innerhalb von 1.5 h bei 0-5°C 67.3 g (0.64 mol) α -Chlorisobutyraldehyd getropft. Nach der Zugabe von 100 ml Dichlormethan wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend für 10 min bei 40°C erhitzt. Dem Abkühlen auf Raumtemp. und zweimaliger Extraktion der wäßrigen Phase mit je 80 ml CH_2Cl_2

folgt die Trocknung der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Abziehen des Lösungsmittels liefert glänzende, hellgelbe Kristalle, die mit ca. 20 ml Petrolether (40/60) gewaschen und im Vakuum getrocknet werden. Ausbeute: 55.8 g (61%). Fp. 50-52°C (Lit.¹¹: Fp.: 53°C); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.57, 1.68 (2s, 12H, 4 x CH_3), 6.90 (s, 1H, N=CH).

4-Oxo-8,8-dimethyl-2,3,6,8,8a-pentahydro-thiazolo[2,1-b]-1,3-(4H)-thiazixin (2a)

Für 30 Stunden wird ein Gemisch aus 1.15 g (10 mmol) 2,5-Dihydro-5,5-dimethylthiazol **1a**, 4.4 ml (50 mmol) 3-Mercaptopropionsäure und 100 ml Toluol unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserabscheider erhitzt. Dem Erkalten des farblosen Reaktionsgemisches folgt die dreimalige Extraktion der organischen Lösung mit je 30 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und zweimaliges Waschen mit je 30 ml Wasser. Trocknung über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels liefert ein gelbes Öl, das unter Zugabe von ca. 2 ml Petrolether (40/60) bei Raumtemperatur schnell auskristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert, mit ca. 5 ml Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute : 1.68 g (83%). Fp. 72-73°C ; IR (KBr): ν = 1640 cm^{-1} ; 1H -NMR($CDCl_3$): δ = 1.29, 1.40 (2s, 2x3H, 2x CH_3 an C-8), 2.59 (ddd, 1H, $J_{2a,2b}$ = 17.0 Hz, $J_{2a,3a}$ = 8.4, $J_{2a,3b}$ = 0.6 Hz, H-2a) 2.69 (ddd, 1H, $J_{2a,2b}$ = 17.0 Hz, $J_{2b,3a}$ = 4.0, $J_{2b,3b}$ = 4.2 Hz, H-2b), 2.84 (m, 2H, H-3a, H-3b), 4.62 (s, 1H, H-8a), 4.65 (AB, 2H, H-6a, H-6b).- ^{13}C -NMR(C_6D_6): δ = 24.7, 24.7 (CH_3 an C-8 und C-2), 25.0 (CH_3 an C-8), 34.5 (C-3), 48.6 (C-5), 53.8 (C-8), 72.8 (C-8a), 167.8 (C=O); $C_8H_{13}ONS_2$ (203.3): Ber. C, 47.26; H, 6.44; N, 6.89.; Gef. C, 47.13; H, 6.40; N, 6.86%.

4-Oxo-8,8-dimethyl-5-isopropyl-2,3,6,8,8a-pentahydro-thiazolo[2,1-b]1,3-(4H)-thiazixin (2b)

Ein Gemisch aus 2.36 g (15 mmol) 2,5-Dihydro-2-isopropyl-5,5-dimethylthiazol (*RS*)-**1b**, 6.5 ml (75 mmol) 3-Mercaptopropionsäure und 80 ml Toluol wird für 26 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserabscheider erhitzt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wird dreimal mit je 30 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und zweimal mit je 30 ml Wasser extrahiert. Die Trocknung über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt. Bei der anschließenden Vakuumdestillation geht das gewünschte Produkt als hellgelbes Öl bei 155-160°C/0.01mm Hg über. Ausbeute *cis*-**2b** + *trans*-**2b** : 1.88 g (51%) ; IR (NaCl): ν = 1650 cm^{-1} (C=O). Die Diastereomeren *cis*-**2b** und *trans*-**2b** entstehen lt. 1H -NMR-Spektrum im Verhältnis 53:47.

1H -NMR($CDCl_3$): δ (Überschußdiastereomeres *cis*-**2b**) = 0.88 u. 0.90(2xd, J_{9,CH_3} = 6.6 Hz, 2x CH_3 -9), 1.46 (s, 3H, CH_3 (β)-8), 1.50 (s, 3H, CH_3 (α)-8), 2.66 (ddd, $J_{3\alpha,3\beta}$ = 16.5 Hz, $J_{2\alpha,3\beta}$ = 5.5 Hz, $J_{2\beta,3\beta}$ = 5.4 Hz, 1H, H-3(β)), 2.75 (ddd, $J_{2\alpha,3\alpha}$ = 5.5 Hz, $J_{2\beta,3\alpha}$ = 9.1 Hz, 1H, H-3 (α)), 2.88 (ddd, $J_{2\alpha,2\beta}$ = 12.9 Hz, 1H, H-2(α), 2.97 (ddd, 1H, H-2(β)), 4.72 (s, 1H, H-8a), 5.18 (d, $J_{6,9}$ = 5.5 Hz, 1H, H-6).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 17.3, 20.4 (2x CH_3 -9), 25.1 (C-2), 27.3, 28.1 (2x CH_3 -8), 32.2 (C-9), 35.5 (C-3), 53.1 (C-8), 71.3 (C-6), 75.7(C-8a), 171.8 (C=O); 1H -NMR($CDCl_3$): δ

(Unterschußdiastereomeres *trans-2b*) = 0.85 u. 0.87 (2xd, $J_{9,CH_3} = 6.7$ Hz, 2x3H, 2xCH₃-9), 1.29 [s, 3H, CH₃ α an C8], 1.49 [s, 3H, CH₃ β an C8], 2.58 (dq, $J_{6,9} = 5.0$ Hz, 1H, H-9), 2.63 - 3.02 [m, 4H, CH₂-2, CH₂-3], 4.60 [s, 1H, H-8a], 5.54 [d, $J_{6,9} = 5.0$ Hz, 1H, H-6]; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15.6, 19.4 (2x CH₃ an C-9), 24.9 (C-2), 25.9, 30.8 (2x CH₃ an C-8), 30.8 (C-9), 35.3 (C-3), 53.3 (C-8), 68.0 (C-6), 70.9 (C-8a), 168.2 (C=O); C₁₁H₁₉ONS₂ (245.4): Ber. C, 53.84; H, 7.80; N 5.71; Gef. (Diastereomeregemisch *cis-2b* und *trans-2b*) C, 53.09; H, 7.76; N, 5.75.

3-Oxo-7,7-dimethyl-5-isopropyl-2,3,5,7,7a-pentahydro-thiazolo[2,1-b]thiazol (3)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wird ein Gemisch aus 3.14 g (20 mmol) 2,5-Dihydro-2-isopropyl-5,5-dimethylthiazol (*RS*)-1c, 2.1 ml (30 mmol) Thioglycolsäure und 50 ml Toluol für sechs Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Das Abdestillieren des Lösungsmittels innerhalb von einer Stunde ergibt einen gelben, öligen Rückstand. Dieser wird mit 50 ml CH₂Cl₂ versetzt und anschließend zweimal mit je 30 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit je 30 ml Wasser extrahiert. Nach der Trocknung über MgSO₄ und dem Abrotieren des Lösungsmittels kristallisiert der ölige Rückstand unter Zugabe von 5 ml Petrolether (40/60) im Gefrierfach aus. Die Kristalle werden abfiltriert, mit ca.10 ml Petrolether (40/60) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Kombinierte Ausbeute an *cis-3* u. *trans-3* : 3.05 g (66%). Fp. 67-73°C; IR (KBr): ν = 1640 cm⁻¹ (C=O).

Im kristallinen Diastereomeregemisch liegen lt. ¹H-NMR-Spektrum *trans-3* und *cis-3* im Verhältnis von 95:5 vor.– ¹³C-NMR des Diastereomeregemisches (CDCl₃): δ = 18.0, 19.3 (2x CH₃ an C-8), 23.5, 24.4 (2x CH₃ an C-7), 34.5 (C-2), 35.4 (C-8), 55.5 (C-7), 65.6 (C-5), 73.6 (C-7a), 171.2 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (Überschußdiastereomeres *trans-3*) = 0.87, 0.88 [2d, $J_{8,CH_3} = 6.8$ Hz, 2x3H, 2x CH₃ an C-8], 1.18 (s, 3H, βCH₃ an C-7), 1.21 (s, 3H, αCH₃ an C-7), 1.92 [o, $J_{8,CH_3} = 6.8$ Hz, 1H, H-8], 3.62 (d, $J_{2\alpha,2\beta} = 16.0$ Hz, 1H, H-2β), 3.49 (dd, $J_{2\alpha,2\beta} = 16.0$ Hz, $J_{2\alpha,7a} = 2.1$ Hz, 1H, H-2α), 4.76 (d, $J_{2\alpha,7a} = 2.1$ Hz, 1H, H-7a), 4.79 (d, $J_{5,8} = 7.4$ Hz, 1H, H-5); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (Unterschußdiastereomeres *cis-3*) = 0.74 u. 0.79 (2xd, $J_{8,CH_3} = 6.9$ Hz, 2x3H, 2xCH₃ in *i*-Propyl), 1.22, 1.36 [2s, 2x3H, 2x CH₃ an C-7), 1.92 [mc, 1H, H-8], 3.20 (mc, 2H, H-2α, H-2β), 4.81 (d, $J_{5,8} = 3$ Hz, 1H, H-5), 4.99(s, 1H, H-7a); C₁₀H₁₇ONS₂ (231.4): Ber. C, 51.91; H, 7.41; N, 6.05; Gef. (Diastereomeregemisch *cis-3* und *trans-3*) C, 51.44; H, 7.40; N, 6.10 .

3-Oxo-2,7,7-trimethyl-2,3,5,7,7a-pentahydro-thiazolo[2,1-b]thiazol (4a)

Für 15 Stunden wird ein Gemisch aus 2.3 g (20 mmol) 2,5-Dihydro-5,5-dimethylthiazol 1a, 8.87 ml (10 mmol) (*RS*)-2-Mercaptopropionsäure und 120 ml Toluol am Wasserabscheider unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte organische Lösung wird fünfmal mit je 30

ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit je 40 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels resultiert ein gelbes Öl. Ausbeute: 3.2 g (79%); IR (KBr): $\nu = 1680 \text{ cm}^{-1}$ (C=O). Die beiden racemischen, diastereomeren Verbindungen *cis*-**4a** und *trans*-**4a** werden lt. ¹H-NMR-Spektrum im Verhältnis 1:1 gebildet.

¹H-NMR(CDCl₃): δ (*cis*-**4a**) = 1.31 (s, 3H, α CH₃ an C7), 1.32 (s, 3H, β CH₃ an C7), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃ an C-2) 4.19 (q, J_{2,CH3} = 6.8 Hz, 1H, H-2), 4.20 (dd, J_{5 α ,5 β} = 9.2 Hz, J_{5 β ,2} = 0.9 Hz, 1H, H-5 β), 4.68 (d, J_{5 α ,5 β} = 9.1 Hz, 1H, H-5 α), 4.94 (s, 1H, H-7a); ¹H-NMR(CDCl₃): δ (*trans*-**4a**) = 1.28 (s, 3H, α CH₃ an C7), 1.34 (s, 3H, β CH₃ an C7), 1.52 (d, J_{2,CH3-2} = 7.0 Hz, 3H, CH₃ an C-2), 3.85 (dq, J_{2,CH3} = 7.0 Hz, J_{2,7a} = 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.23 (d, J_{5 α ,5 β} = 9.2 Hz, 1H, H-5 β), 4.77 (d, J_{5 α ,5 β} = 9.1 Hz, 1H, H-5 α), 4.83 (d, J_{2,7a} = 2.0 Hz, H-7a).

¹³C-NMR(CDCl₃) des Diastereomerengemisches **4a**: $\delta = 19.6, 20.4$ (2x CH₃ an C-2), 23.3, 23.4, 24.3, 24.6 (4 x CH₃ an C-7), 43.8, 43.9 (C-5), 44.4, 45.2 (C-2), 52.5, 53.9 (C-7), 71.5, 72.0 (C-7a), 172.0, 173.6 [C=O]; C₈H₁₃ONS₂ (203.3); Ber. C, 47.26; H, 6.44; N, 6.89; Gef. (Diastereomerengemisch *cis*-**4a** und *trans*-**4a**) C, 47.73; H, 6.59; N, 6.90.

3-Oxo-2,5,5,7,7-pentamethyl-2,3,5,7,7a-pentahydro-thiazolo[2,1-b]thiazol (4b)

Verfahren A: In ein auf 35°C erwärmtes Gemisch aus 8.87 ml (100 mmol) (*RS*)-2-Mercaptopropionsäure und 20 ml Diethylether (abs.) wird innerhalb von 2 h unter Rühren eine Lösung aus 100 ml Diethylether und 2.87 g (20 mmol) 2,5-Dihydro-2,2,5,5-tetramethylthiazol **1c** getropft und anschließend für weitere 24 h ebenfalls bei 35°C und für 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren von 80 ml Ether in 1.5 h wird die zurückbleibende dunkelgelbe Flüssigkeit bis zur Neutralisation zehnmal mit je 25 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert und daraufhin zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Einengen der Lösung kristallisiert der dunkelgelbe, ölige Rückstand unter Zugabe von 3 ml Petrolether (40/60) im Tiefkühlschrank aus. Die weißen, glänzenden Kristalle werden abfiltriert, mit ca. 5 ml Petrolether (40/60) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.05g (23%); Fp. 67-75°C.

Verfahren B: Ein Gemisch aus 2.15 g (15 mmol) 2,5-Dihydro-2,2,5,5-tetramethylthiazol **1c**, 6.7 ml (75 mmol) (*RS*)-2-Mercaptopropionsäure und 80 ml Toluol wird für sechs Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach Erkalten des farblosen Reaktionsgemisches folgt eine dreimalige Extraktion der organischen Lösung mit je 40 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimaliges Ausschütteln mit je 30 ml Wasser. Die anschließende Trocknung über MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels liefert ein gelbes Öl, das unter Zugabe von 2 ml Petrolether (40/60) im Gefrierfach auskristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert, mit wenig Petrolether (40/60) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute (Diastereomerengemisch): 1.45 g (42%); Fp. 67-73°C; IR

(KBr): $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (C=O). Das Diastereomerenverhältnis beträgt lt. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum *cis-4b* : *trans-4b* = 55 : 45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (Überschußdiastereomeres *cis-4b*)= 1.29 (s, 3H, β -CH₃ an C-7), 1.51 (s, 3H, α -CH₃ an C-7), 1.55 (d, $J_{2,\text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH₃ an C-2), 1.72, 1.96 (2s, 2x3H, CH₃ an C-5), 4.15 (dq, $J_{2,\text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{2,7a} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.29 (d, $J_{2,7a} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, H-7a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (Unterschußdiastereomeres *trans-4b*)= 1.29, 1.48 (2s, 2x3H, 2x CH₃ an C-7), 1.58 (d, $J_{2,\text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH₃ an C-2), 1.72, 1.98 (2s, 2x3H, 2x CH₃ an C-5), 3.99 (dq, $J_{2,\text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{2,7a} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.27 (d, $J_{2,7a} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, H-7a).

$^{13}\text{C-NMR}$ des Diastereomeregemisches **4b** (CDCl_3): $\delta = 19.87$ (CH₃ an C-2), 24.79, 25.93 (CH₃ an C-7) 29.66, 30.17 (CH₃ an C-5), 47.48 (C-2), 52.02 (C-7), 67.99 (C-5), 72.76 (C-7a), 168.99 (C=O); $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ONS}_2$ (242.3): Ber. C, 51.91; H, 7.41; N, 6.05; Gef. (Diastereomeregemisch **4b**) C, 51.64; H, 7.49; N, 6.12.

(3S,8aR)-4-Oxo-3,8,8-trimethyl-2,3,6,8,8a-pentahydro-thiazolo[2,1-b]-1,3-(3H)-thiazixin (7)

Bei 0 bis 5°C wird unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung aus 2.15 g (15 mmol) **1b** und 20 ml Dichlormethan (abs.) tropfenweise mit 2.7 g (15 mmol) (*S*)-*S*-Acetyl- β -mercapto-isobutansäurechlorid¹² versetzt (Dauer: 6 min). Dem Rühren des Reaktionsgemisches für 1.5 Stunden bei 23°C folgt das Abziehen des Lösungsmittels. Der gelbe, ölige Rückstand, 3-[(*S*)-*S*-Acetyl- β -mercapto-isobutanoxy]-4-chlor-2,2,5,5-tetramethyl-tetrahydrothiazol (**5**), wird ohne weitere Reinigung mit 30 ml Methanol versetzt und nach Zutropfen von 2.1 ml (15 mmol) Triethylamin innerhalb von zwei min bei 23°C wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung – Abziehen des Lösungsmittels, Zugabe von 100 ml Wasser, dreimaliger Extraktion mit je 30 ml Dichlormethan; Trocknung der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 und Einengen der Lösung – bleibt ein gelbes Öl zurück, das ohne weitere Reinigung mit 20 ml Ethanol und 100 ml 2N HCl für sieben Stunden bei 80°C erhitzt wird. Dem Erkalten des zweiphasigen Reaktionsgemisches folgt eine dreimalige Extraktion mit je 30 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 30 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und einmal mit 30 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisiert nach Zugabe von ca. 2 ml Petrolether (40/60) im Gefrierfach langsam aus. Die farblosen Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.15 g (31%). Fp.: 61-62°C; IR (KBr): $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$; $[\alpha]_D^{20} = -60.6^\circ$ (c = 1.09, Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.35$ (d, $J_{3,\text{CH}_3} = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, CH₃ an C-3), 1.45 (s, 3H, α -CH₃ an C-8), 1.47 (s, 3H, β -CH₃ an C-8), 1.79 (s, 3H, α -CH₃ an C-6), 1.94 [s, 3H, β -CH₃ an C-6), 2.57 (dd, $J_{2\alpha,2\beta} = 13.1 \text{ Hz}$, $J_{2\beta,3} = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, $\beta\text{H-2}$), 2.73 (ddq, $J_{3,\text{CH}_3} = 7.0 \text{ Hz}$, $J_{2\beta,3} = 5.1 \text{ Hz}$, $J_{2\alpha,3} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 3.03 (dd, $J_{2\alpha,2\beta} = 13.1 \text{ Hz}$, $J_{2\alpha,3} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, $\alpha\text{H-2}$), 4.87 (s, 1H, H-8a).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18.3$ (CH₃ an C-3), 26.4, 26.9 (2xCH₃ an C-6), 30.1, 31.9

(2xCH₃ an C-8), 31.5 (C-2), 39.0 (C-3), 50.6 (C-8), 73.4 (C-6), 74.1 (C-8a), 172.4 (C=O); C₁₁H₁₉ONS₂ (245.4): Ber. C, 53.84; H, 7.80; N, 5.71; Gef. C, 53.37; H, 7.98; N, 5.47.

Danksagung: Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Degussa AG für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- 1 (a) Brown, F. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463. (b) Massy, D. J. R. *Synthesis* **1987**, 589. (c) Tierney, J. J. *Heterocyclic Chem.* **1988**, *26*, 997. (d) Botteghi, C.; Schionato, A.; Chelucci, G.; Brunner, H.; Kürzinger, A.; Obermann, U. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 17. (e) Zappala, M.; Chimirri, A.; Grasso, S.; Romeo, G.; Monforte, A. M. *Il Farmaco* **1989**, *44*, 185. (f) Burgemeister, T. Dannhardt, G. Graf, E. Obergrusberger, R. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 799. (g) Erlenmeyer, H.; Oberlin, V. *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1329. (h) Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4262. (i) Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3105. (j) Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3354.
- 2 (a) Nagar, S.; Singh, H. H.; Sinha, J. N. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 178. (b) Parmar, S. S.; Dwivedi, C.; Chaudhari, A.; Gupta, T. K. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 99. (c) Dwivedi, C.; Gupta, T. K.; Parmar, S. S. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 553. (d) Harnden, M. R.; Bailey, S.; Boyd, M. R.; Taylor, D. R.; Wright, N. D. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 82. (e) Bicking, J. B.; Bock, M. G.; Cragoe, E. J.; Dipardo, R. M.; Gould, N. P.; Gould, W. J.; Holtz, W. J.; Leu, T.; Robb, C. M.; Smith, R. L.; Springer, J. P.; Blaine, E. H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 343.
- 3 Tierney, J. J. *Heterocyclic Chem.* **1988**, *26*, 997.
- 4 (a) Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2911. (b) Stacy, G. W.; Morath, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3885.
- 5 Lindner, K. *Diplomarbeit*, Universität Oldenburg **1988**.

- 6 Andere Umsetzungen von 3-Thiazolinen mit Carbonsäurechloriden : (a) Schwarze, W. ; Drauz, K. ; Martens, J. *Chem.-Ztg.* **1987**, 111, 149. (b) Martens, J. ; Janknecht, H.-H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1991**, 61, 173. (c) Martens, J. ; Kramer, U. *Makromol. Chem.* **1992**, im Druck.
- 7 Neuhaus, D.; Williamson, M. *The Nuclear Overhauser Effect*, VCH Publishers, Weinheim 1989.
- 8 Richarz, R.; Wüthrich, K. *J. Magn. Reson.* **1978**, 30, 147.
- 9 Wir danken der Degussa AG für Muster des (RS)-2,5-Dihydro-2-isopropyl-5,5-dimethylthiazols **1c**.
- 10 Asinger, F. ; Schäfer, W. ; Herkelmann, G. ; Römgen, H. ; Reintges, B. D. ; Scharein, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 672 , 156.
- 11 Martens, J. ; Offermanns, H. ; Scherberich, P. *Angew. Chem.* **1981**, 93, 680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 668.
- 12 Wir danken der Andeno B.V. für ein Muster des (S)-S-Acetyl- β -mercapto-isobutansäurechlorids.