

Hans R. Kricheldorf

Zur weiteren Kenntnis der Oxazolidindione-(2.5) und Thiazolidindione-(2.5)

Aus dem Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg/Br.

(Eingegangen am 8. April 1971)

Oxazolidindione-(2.5) (**2a**) und Thiazolidindione-(2.5) (**2b**) lassen sich in guten Ausbeuten und hoher Reinheit aus *N*-Alkoxy-carbonyl- bzw. *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäure-trimethylsilylestern (**7**) durch Umsetzung mit Phosphortribromid gewinnen. Die Cyclisierungstendenz der Alkoxythiocarbonylderivate ist deutlich größer als die der Alkoxy-carbonylderivate, auch sind die Thiazolidindione-(2.5) thermisch und chemisch stabiler als die Oxazolidindione. Im Gegensatz zu den *N*-Trimethylsilyl-oxazolidindionen-(2.5) (**18**) lagern sich die *N*-silylierten Thiazolidindione-(2.5) (**20**, **21**) bei Raumtemperatur auch nicht zu den isomeren Isocyanatothiocarbonsäure-trimethylsilylestern um.

Oxazolidine-2.5-diones and Thiazolidine-2.5-diones

High yields of pure oxazolidine-2.5-diones (**2a**) and thiazolidine-2.5-diones (**2b**) may be obtained by the reaction of *N*-(alkoxycarbonyl) and *N*-(alkoxythiocarbonyl)amino acid trimethylsilyl esters (**7a**, **b**) with phosphorous tribromide. Alkoxythiocarbonyl derivatives cyclize more readily than the corresponding alkoxy-carbonyl derivatives. The thiazolidine-2.5-diones are also more stable thermally and chemically than the corresponding oxazolidine-2.5-diones. In contrast to the *N*-silylated oxazolidine-2.5-diones, *N*-silylated thiazolidine-2.5-diones do not rearrange to the isomeric α -isocyanatothiocarboxylic acid trimethylsilyl esters at 0°.

1906 stellte Leuchs¹⁾ erstmals durch Erhitzen von *N*-Methoxycarbonyl- oder *N*-Äthoxycarbonyl-aminosäurechloriden unter Abspaltung von Alkylchloriden Oxazolidindione-(2.5) (**2a**) her. Dieses Syntheseprinzip wurde neben anderen auch in der Folgezeit beibehalten und durch Verwendung der *N*-Benzylloxycarbonyl-aminosäuren²⁾ (**1a**, R' = C₆H₅CH₂, X = OH) und deren Überführung in die Säurebromide³⁾ (**1a**, X = Br) so verbessert, daß die Cyclisierung schon bei Raumtemp. abläuft und Ausbeuten bis zu 90% liefert.

Birkofer und Modic⁴⁾ erhielten auf demselben Weg auch die *N*-Carbonsäure-anhydride **3a** verschiedener aliphatischer β -Aminosäuren. Auch das *N*-Carbonsäure-anhydrid **4a** der Anthranilsäure ist mehrfach beschrieben⁵⁾, jedoch noch nicht das *N*-Carbonsäure-anhydrid **5a** einer γ -Aminosäure.

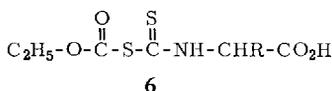
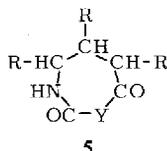
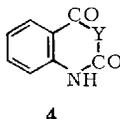
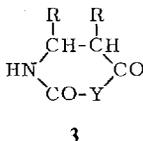
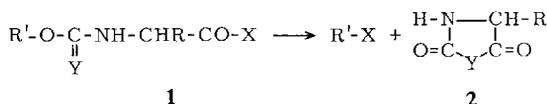
¹⁾ H. Leuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 857 (1906).

²⁾ M. Bergmann, L. Zervas und W. F. Ross, J. biol. Chemistry **111**, 245 (1935).

³⁾ D. Ben-Ishai und E. Katchalski, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3688 (1952).

⁴⁾ L. Birkofer und R. Modic, Liebigs Ann. Chem. **628**, 162 (1959).

⁵⁾ Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII, S. 145, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.



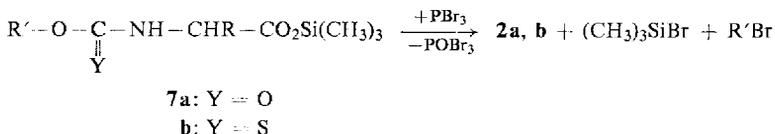
a: Y = O

b: Y = S

R = H, Alkyl; R' = Alkyl

Über die Cyclisierung von *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäurederivaten (**1b**) zu Thiazolidindionen-(2.5) (**2b**) wurde von mehreren Arbeitsgruppen berichtet^{6,7,8)}, doch ist auf diesem Weg nur die Isolierung des Grundkörpers **2b**, R = H, beschrieben. *Kato* et al.⁹⁾ konnten weitere Thiazolidindione (**2b**, R = CH₃ u. CH₂CH₂CO₂H) (neben anderen Produkten) bei der Zersetzung von *N*-[Äthoxycarbonylmercaptothiocarbonyl]-aminosäuren¹⁰⁾ (**6**) isolieren. Da die Umwandlung der „DTE-Aminosäuren“ **6** unterhalb von 50° meist sehr langsam erfolgt, bei höheren Temperaturen (100°) aber bevorzugt Polypeptide entstehen, ist dieser Reaktionsweg zur Synthese von **2b** nicht geeignet, zumal auf diese Weise auch die analogen Derivate der β- und γ-Aminosäuren (**3b**, **4b**, **5b**) grundsätzlich nicht zugänglich sind.

Nach *Alberts*¹¹⁾ liefern Carbonsäure-trimethylsilylester mit Thionylchlorid in sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Carbonsäurechloride. Daher lag der Versuch nahe, durch Umsetzung von *N*-Alkoxy-carbonyl- und *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäure-trimethylsilylestern (**7**) mit Phosphortribromid Oxazolidindione und Thiazolidindione (**2a, b**) zu gewinnen:



Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, daß die Freisetzung von Halogenwasserstoff vermieden wird, so daß weniger Nebenreaktionen und damit reinere Produkte resultieren sollten. Die Verwendung der Silylester **7a, b** die meistens unzersetzt destillierbar sind (siehe Tab. 1 sowie *Birkofer* und *Ritter*¹²⁾), hat ferner den Vorteil, daß die Silylierung

6) *J. Bailey*, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3461.

7) *P. Aubert, R. A. Jeffreys* und *E. B. Knott*, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2195.

8) *G. W. Kenner* und *H. G. Khorana*, J. chem. Soc. [London] **1952**, 2076.

9) *H. Kato, T. Higashimura* und *S. Okamura*, Makromolekulare Chem. **109**, 9 (1967).

10) Von den japanischen Autoren als DTE-Aminosäuren abgekürzt.

11) *H. Alberts*, Dissertation, Univ. Freiburg 1969.

12) *L. Birkofer* und *A. Ritter*, Chem. Ber. **93**, 424 (1960).

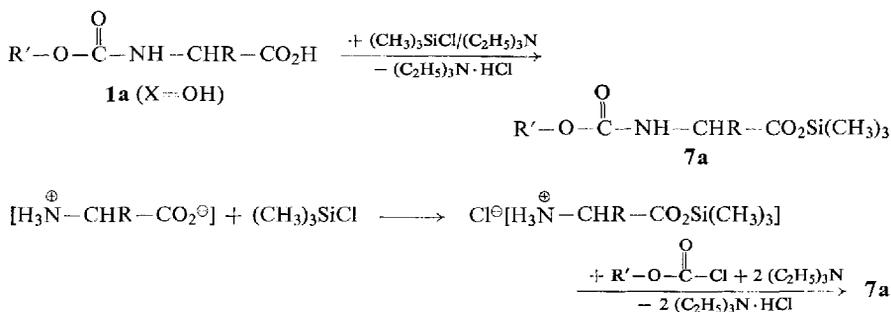
unreiner Ausgangsprodukte (**1a, b**) zu **7** und deren Destillation eine geeignete Reinigungsmethode ist, da die *N*-Alkoxy-carbonyl- und *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäuren oft nur eine geringe Kristallisationsneigung besitzen.

Ferner sind die Silylester **7a, b** im Gegensatz zu den freien Säuren **1a, b** ($X = OH$) auch in unpolaren Lösungsmitteln (z. B. Petroläther) löslich, so daß eine Verunreinigung der ausfallenden Reaktionsprodukte **2** durch noch nicht umgesetzte Ausgangsprodukte nicht möglich ist.

Es war das Ziel dieser Arbeit, die Brauchbarkeit der eben formulierten Synthese nachzuprüfen und darüber hinaus zur Kenntnis der noch wenig beschriebenen Thiazolidindione-(2.5) beizutragen.

Zur Synthese von Oxazolidindionen-(2.5) und Thiazolidindionen-(2.5)

Die Herstellung der *N*-Alkoxy-carbonyl-aminosäure-silylester **7a** erfolgt, sofern reine *N*-Alkoxy-carbonyl-aminosäuren zur Verfügung stehen, am besten mittels Trimethylchlorasilan/Triäthylamin in THF, da nach Abfiltrieren des quantitativ ausfallenden Triäthylaminhydrochlorids die Silylester **7a** auch ohne Isolierung direkt mit Phosphortribromid umgesetzt werden können:



Die Silylester **7a** lassen sich nach einer kürzlich beschriebenen Methode¹³⁾ auch direkt aus den Aminosäuren im Eintopfverfahren gewinnen und in Ausbeuten von ca. 80% durch Destillation isolieren. Die Umsetzung der isolierten Silylester **7a** wird dann vorzugsweise in Tetrachlorkohlenstoff oder Petroläther ausgeführt, wobei reine¹⁴⁾ Oxazolidindione-(2.5) in Ausbeuten von 75–90% direkt auskristallisieren.

Die Methoxy- und Äthoxycarbonylsilylester **7a** ($R' = CH_3, C_2H_5$) benötigen für die Cyclisierung Temperaturen von 60–70° und liefern geringere Ausbeuten als die schon bei Raumtemperatur cyclisierenden Benzyloxycarbonylverbindungen **7a** ($R' = C_6H_5CH_2$), sind jedoch präparativ noch gut brauchbar, während die Methoxy- und Äthoxycarbonylaminosäuren **1a** ($R' = CH_3, C_2H_5$) bei der Umsetzung mit Thionylchlorid nur im Falle der *N*-Alkyl-Derivate befriedigende Ergebnisse liefern¹⁵⁾.

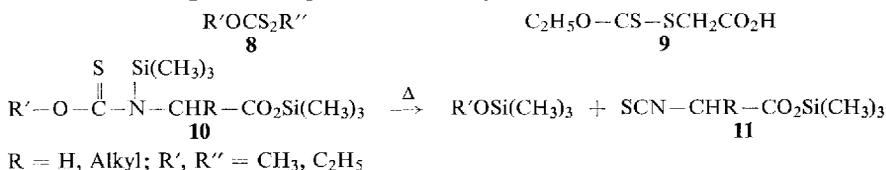
¹³⁾ H. R. Kricheldorf, *Synthesis* **1970**, 592.

¹⁴⁾ C-, H- und N-Elementaranalyse zeigten ohne Umkristallisieren die berechneten Werte, und die Abweichung der Schmelzpunkte von den Literaturwerten betrug selten mehr als 2°.

¹⁵⁾ F. Wessely, K. Riedel und H. Tuppy, *Mh. Chem.* **81**, 861 (1950).

Bei Versuchen, das schon auf anderem Wege hergestellte *O*-Trimethylsilyl-DL-threonin-*N*-carbonsäure-anhydrid¹⁶⁾ (**2a**, R = CH(CH₃)OSi(CH₃)₃) aus dem *O*-Trimethylsilyl-*N*-benzylöxycarbonyl-DL-threonin-trimethylsilylester (**7a**, R' = C₆H₅CH₂, R = CH(CH₃)OSi(CH₃)₃) herzustellen, wurde auf Grund des IR-Spektrums festgestellt, daß die *O*-Trimethylsilyl-Schutzgruppe intakt bleibt, doch konnte das Produkt nicht kristallin (und daher auch nicht rein) isoliert werden. Im Gegensatz zu den *N*-Carbonsäure-anhydriden von α - und β -Aminosäuren konnte das *N*-Carbonsäure-anhydrid der γ -Aminobuttersäure nicht erhalten werden, da die Säurehalogenide der *N*-Benzylöxycarbonyl-4-amino-buttersäure, wie schon *Rothe* und *Toth* berichteten¹⁷⁾, zum *N*-Benzylöxycarbonyl- γ -butyrolactam cyclisieren. So ergeben diese Versuche, daß die Umsetzung der Silylester **7a** mit Phosphortribromid zwar reinere Produkte liefert als die analoge Verwendung der Säuren **1a** (X = OH), daß aber im Hinblick auf Ausbeuten und Anwendungsbereich der Reaktion keine nennenswerten Vorzüge bestehen.

Für die Acylierung von Aminosäuren zu den *N*-Alkoxythiocarbonyl-Derivaten **1b** (X = OH) lassen sich neben den Alkylxanthogenaten (**8**)^{7,8)} auch Salze der Äthylxanthogenessigsäure (**9**)¹⁸⁾ verwenden, welche den Vorteil haben, daß eine schnelle Acylierung bei Raumtemp. in wäßriger Lösung durchführbar ist und daß keine flüchtigen Mercaptane entstehen. Bei vergleichenden Versuchen erhielten wir aber mit **8** wesentlich reinere Produkte **1b** (X = OH) als mit **9**, da bei Verwendung von Äthylxanthogenessigsäure (**9**) sowohl nicht umgesetztes Reagens **9** als auch Thioglykolsäure als schwierig zu beseitigende Verunreinigungen auftreten.



Bei der Silylierung der Säuren **1a** (X = OH) mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin in THF darf die Temperatur in Gegenwart von überschüssigem Silylierungsreagens nicht über 50° steigen, da andernfalls auch die Silylierung der NH-Gruppe eintreten kann. Das *N*-silylierte Derivat **10** zerfällt seinerseits in Alkoxytrimethylsilan und einen α -Isothiocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester (**11**)¹⁹⁾.

Die Reaktion der Methoxy- und Äthoxy-Derivate **7b** (R' = CH₃, C₂H₅) mit Phosphortribromid erfolgt bei Raumtemperatur im Lauf weniger Minuten unter Selbsterwärmung. Die gut kristallisierenden Thiazolidindione-(2.5) des Glycins, DL-Alanins und DL-Valins werden dabei in Ausbeuten von 80–87% als kristalline Niederschläge erhalten, die auch ohne weitere Reinigung die berechneten C-, H- und N-Analysenwerte gaben. Die Ausbeute an 4-Isobutyl-thiazolidindion-(2.5) ließ sich auf Grund der guten Löslichkeit in Petroläther nicht über 60% steigern, und das Thiazolidindion des Sarkosins konnte überhaupt nicht kristallin und daher auch nicht rein isoliert werden; Hochvakuum-Destillation führte zu Zersetzung. In Ausbeuten von 80–85% ent-

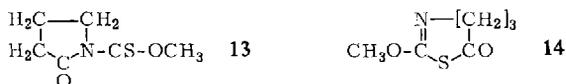
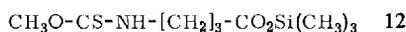
¹⁶⁾ H. R. Kricheldorf, Chem. Ber. **104**, 87 (1971).

¹⁷⁾ M. Rothe und T. Toth, Chem. Ber. **99**, 3820 (1966).

¹⁸⁾ Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. IX, S. 818 und 832, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

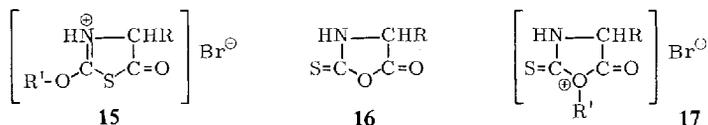
¹⁹⁾ H. R. Kricheldorf, Liebigs Ann. Chem. **748**, 101 (1971).

standen ferner cyclische Derivate **3b** bzw. **4b** des β -Alanins und der Anthranilsäure. Das *N*-Carbonsäure-thioanhydrid **5b** der 4-Amino-buttersäure wurde dagegen nicht erhalten; vielmehr bildete sich aus dem 4-[Methoxythiocarbonylamino]-buttersäure-trimethylsilylester (**12**) das *N*-Methoxythiocarbonyl- γ -butyrolactam (**13**):



Das IR-Spektrum des Lactams **13** weist im Bereich von 5.5–6.5 μ nur eine Bande bei 5.7 μ (1750/cm) auf. In Übereinstimmung mit der schon erwähnten Bildung des *N*-Benzoyloxycarbonyl- γ -butyrolactams halten wir die Struktur des isomeren 7-Ringes **14** nicht für zutreffend, da bei **14** außer einer Carbonylbande noch eine Bande der C=N-Doppelbindung im Bereich von 6.0–6.4 μ zu erwarten ist.

Bei der Bildung der Thiazolidindione-(2.5) (**2b**) sowie der homologen Ringe **3b** und **4b** muß ein elektrophiler Angriff der Acylgruppe auf das S-Atom angenommen werden (**15**), der auch von anderen Autoren postuliert wird⁸⁾. 2-Thioxo-oxazolidone-(5) (**16**), welche die Zwischenstufe (oder den Übergangszustand) **17** erfordern würden, konnten in keinem Fall beobachtet werden (vgl. aber Lit.^{6,20)}).



Um die Eignung der hier für Thiazolidindione-(2.5) angewandten Synthesemethode besser beurteilen zu können, wurden Vergleichsversuche durchgeführt, bei welchen die Glycin-, DL-Alanin- und DL-Valin-Derivate **1b**, X = OH (R' = CH₃, C₂H₅), mit Phosphortribromid umgesetzt wurden. In Übereinstimmung mit der Literatur⁷⁾ resultierten hierbei deutlich unreinere Produkte, die Ausbeuten an reinen Produkten lagen um ca. 20–40% niedriger. Die Umsetzung der folgenden Ausgangsprodukte mit Thionylchlorid lieferte überhaupt nur sirupöse, stark verunreinigte Produkte: *N*-Äthoxythiocarbonyl-DL-valin, *N*-Methoxythiocarbonyl-DL-alanin sowie die Trimethylsilylester des *N*-Methoxythiocarbonyl-DL-alanins und L-Leucins. Für die Herstellung von Thiazolidindionen-(2.5) ist demnach die Verwendung der Silylester **7b** in Verbindung mit Phosphortribromid der eindeutig günstigere Weg.

Eigenschaften von Oxazolidindionen-(2.5) und Thiazolidindionen-(2.5)

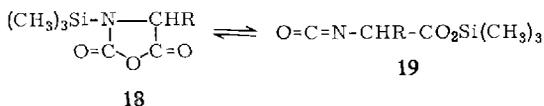
Vergleicht man Äthoxycarbonylderivate **1a**, X = Br, mit den Thioderivaten **1b**, X = Br, so beobachtet man bei den Thiocarbonylverbindungen eine wesentlich größere Neigung zur Ringbildung, eine Eigenschaft, wie sie in noch stärkerem Maße von den Phenylthioharnstoffderivaten bekannt ist (Edmanscher Abbau²¹⁾). Da zwi-

²⁰⁾ E. Katchalski und M. Sela, *Advances in Protein Chemistry*, Vol. XIII, S. 266, Academic Press, New York 1958.

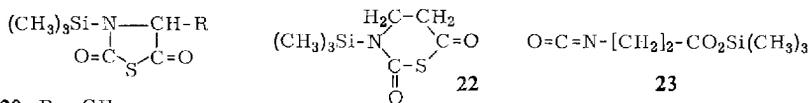
²¹⁾ P. Edman, *Acta chem. scand.* **4**, 283 (1950).

schen der Cyclisierungsgeschwindigkeit und der Stabilität eines Ringsystems kein allgemeingültiger Zusammenhang besteht, war ein Vergleich der Ringstabilität von Thiazolidindionen-(2.5) und Oxazolidindionen-(2.5) das nächste Ziel. So wurde die Thermostabilität der 4-Methyl- und 4-Isobutyl-Derivate (je von **2a** und **2b**) untersucht, indem die geschmolzenen Produkte unter gleichen Bedingungen erhitzt wurden. Dabei wurde die Temperatur beginnend bei 80° in Schritten von je 10° erhöht. Jede Temperatur wurde eine Stunde beibehalten. Die Zersetzung (Polymerisation) von **2a**, R = CH₃, begann langsam schon bei 90° und verlief bei 100° unter kräftiger CO₂-Entwicklung, während **2b**, R = CH₃, bei 100 bzw. 110° ein entsprechendes Verhalten zeigte (der Gewichtsverlust wurde in Abständen von 30 Min. kontrolliert). **2a**, R = CH₂CH(CH₃)₂, zersetzte sich merklich bei 110°, während **2b**, R = CH₂CH(CH₃)₃, erst bei 130° einen entsprechend schnellen Zerfall einging. Vergleicht man ferner die Zersetzungstemperaturen der Grundverbindungen **2a**, R = H (100°) und **2b**, R = H (110°), sowie der β-Alaninderivate **3a** (77°) und **3b** (90–92°), so sieht man, daß die Einführung des S-Atoms eine Erhöhung der Thermostabilität um 10–20° bewirkt.

Einen interessanten Stabilitätsvergleich ermöglichten ferner die *N*-Trimethylsilylderivate von **2a** und **b** sowie **3a** und **b**. *N*-Trimethylsilyl-oxazolidindione **18** haben nämlich die besondere Eigenschaft, mit den isomeren α-Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern **19** in einem temperaturabhängigen Gleichgewicht zu stehen, dessen Lage bei Raumtemperatur etwa das Verhältnis 1 : 1 aufweist²²⁾:



Die Silylierung des 4-Methyl- und 4-Isobutyl-thiazolidindions-(2.5) mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin bei 0° ergab dagegen ausschließlich die *N*-Trimethylsilylderivate **20** und **21**, deren IR-Spektrum keine Isocyanatbande (4.4 μ ~ 2270/cm), sondern nur eine breite Carbonylbande bei 5.9–6.0 μ (1670–1700/cm) aufweist. Eine sehr schwache Isocyanatbande zeigte das IR-Spektrum des silylierten 4-Isopropylthiazolidindions-(2.5), welches sich aber wie **20** und **21** ohne weitere Umlagerung bei Raumtemp. als sirupöse Flüssigkeit isolieren ließ (s. Tab. 2). Durch Umsetzung mit der stöchiometrischen Menge Äthanol konnten in allen Fällen die Ausgangsprodukte **2b** vollständig wiedergewonnen werden.



20: R = CH₃

21: R = CH₂CH(CH₃)₂

Dieselben Eigenschaften finden sich auch bei der frisch hergestellten Lösung²³⁾ des silylierten Thiazindions **22**, während sich das β-Alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid

²²⁾ H. R. Kricheldorf und G. Greber, Chem. Ber. **104**, 3131 (1971), vorstehend.

²³⁾ Wie auch beim *N*-silylierten Thiazolidindion-(2.5) (**2b**, R = H) entsteht bei längerem Stehenlassen auf Grund von Polyadditionsreaktionen eine gelartige Masse. Derselbe Effekt ist auch von silylierten Oxazolidindionen-(2.5) bekannt²²⁾ und dort näher untersucht und beschrieben.

3a (R = H) bei der Silylierung vollständig in den 3-Isocyanato-propionsäure-trimethylsilylester (**23**)²⁴ umlagert. Thiazolidindione-(2.5) zeigen ferner eine größere Beständigkeit gegen nucleophilen Angriff als die Oxazolidindione-(2.5). So lassen sich **2b**, R = H, und **3b**, R = H, bei schneller Ausführung aus Wasser oder Äthanol umkristallisieren, während **2a**, R = H und **3a**, R = H, mit kaltem Wasser oder warmem Äthanol schon nach wenigen Sekunden unter CO₂-Entwicklung reagieren. Dementsprechend lassen sich Thiazolidindione-(2.5) auch wesentlich länger unverändert aufbewahren als die entsprechenden Oxazolidindione-(2.5).

Wie zu erwarten, hat auch hier die Einführung des Schwefels eine starke Verschiebung der Carbonylbanden zu niedrigerer Wellenzahl hin zur Folge. Der Einfluß der Ringgröße ergibt sich aus dem Vergleich von **2a** und **3a**: die Carbonylbanden des sechsgliedrigen **3a** liegen gegenüber dem fünfgliedrigen um ca. 0.2 μ längerwellig, während zwischen **3b** und **2b** in dieser Hinsicht kein nennenswerter Unterschied besteht. Ein Vergleich der NMR-Spektren zeigt ferner, daß die Signale für das (die) C-4-Proton(en) bei Thiazolidindionen und Oxazolidindionen fast übereinstimmen. Der Ersatz des O-Atoms durch Schwefel hat also an dieser Stelle auf die Elektronendichte keinen erkennbaren Einfluß.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein S-Atom anstelle des O-Atoms nicht nur bei den Ausgangsverbindungen **1** und **7** eine beträchtliche Steigerung der Cyclisierungstendenz zur Folge hat, sondern auch bei den Ringen **2** und **3** eine Erhöhung der thermischen und chemischen Stabilität bewirkt.

Die Begünstigung der Ringbildung durch den Schwefel hat hierbei eine kinetische und eine thermodynamische Ursache. Einmal ist die Thiocarbonylgruppe bei der intramolekularen Acylierung (zur Zwischenstufe **15**) der nucleophilere Reaktionspartner, zum andern bringt die Lösung einer C-S- π -Bindung zu Gunsten einer C-S- σ -Bindung einen größeren Energiegewinn als bei Sauerstoff, wie aus vielen Reaktionen bekannt, z. B. der Alkylierung oder Acylierung von Thioharnstoffen zu Isothiuroniumsalzen²⁵ oder der Überführung von Thiocarbamidsäure-O-alkylestern mittels Alkylhalogeniden in Thiocarbamidsäure-S-alkylester²⁶.

In beiden Fällen ist die Rückreaktion nicht bekannt, auch laufen diese Reaktionen mit den entsprechenden O-Carbonylderivaten gar nicht oder nur unter wesentlich härteren Bedingungen ab. Aus den zuvor genannten Gründen ist auch eine Zwischenstufe (oder ein Übergangszustand) der Struktur **17** bei der Cyclisierung von **1** unwahrscheinlich, eine Aussage, zu der auf Grund anderer Versuche auch *Siemion* und *Konopinska* kommen²⁷.

²⁴ H. R. Kricheldorf, *Synthesis* **1970**, 649.

²⁵ I. c. 18), S. 900.

²⁶ I. c. 18), S. 837.

²⁷ Z. *Siemion* und D. *Konopinska*, *Roczniki Chem.* [Ann. Soc. chim. Polonorum] **44**, 785 (1970), C. A. **74**, 23116j (1971).

Beschreibung der Versuche

N-Alkoxy-carbonyl-aminosäure-trimethylsilylester (7a) (Tab. 1)

A) 0.1 Mol der *N*-Alkoxy-carbonyl-aminosäure (1a, X = OH) und 13.5 ccm (0.1 Mol) Trimethylchlorosilan werden in 200 ccm abs. THF gelöst und 14 ccm (0.1 Mol) Triäthylamin zugetropft. Die auf ca. 0° gekühlte Lösung wird unter Feuchtigkeitsausschluß vom Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und i. Vak. eingeengt. Das verbleibende Produkt kann durch Destillation i. Vak. gereinigt oder, sofern saubere Ausgangsprodukte verwendet wurden, auch direkt weiter umgesetzt werden; Ausb. 80–90%.

B) 0.5 Mol einer fein gepulverten Aminosäure werden in einem Gemisch aus 500 ccm trockenem Chloroform und 100 ccm trockenem Acetonitril (THF) mit 70 ccm (0.5 Mol) Trimethylchlorosilan 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung oder Suspension des Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochlorids wird bei –10° mit 0.5 Mol Chlorameisensäure-alkylester versetzt und 1 Mol Triäthylamin zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird noch 30 Min. bei Raumtemp. gerührt, mit Petroläther auf 2 l verdünnt, vom Hydrochlorid filtriert und das Produkt aus dem Filtrat durch Destillation isoliert; Ausb. 70–80%.

Tab. 1. *N*-Alkoxy-carbonyl- und *N*-Alkoxythiocarbonyl-aminosäuren mit Derivaten 7a, b

Bezeichnung	Physik. Daten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
			C	H	N
<i>N</i> -Äthoxycarbonyl-sarkosin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 58–60° n_D^{20} 1.4333	C ₉ H ₁₉ NO ₄ Si (233.3)	Ber. 46.32	8.20	6.00
<i>N</i> -Äthoxycarbonyl-DL-alanin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 70–72° n_D^{20} 1.4327	C ₉ H ₁₉ NO ₄ Si (233.3)	Ber. 46.32	8.20	6.00
<i>N</i> -tert.-Butyl- <i>N</i> -äthoxycarbonyl-glycin-äthylester	Sdp. _{0.01} 68–70° n_D^{20} 1.4408	C ₁₁ H ₂₁ NO ₄ (231.3)	Ber. 57.12	9.15	6.06
<i>O</i> -Trimethylsilyl- <i>N</i> -benzyloxy-carbonyl-DL-threonin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 135–137° n_D^{20} 1.4779	C ₁₈ H ₃₁ NO ₅ Si ₂ (397.6)	Ber. 54.37	7.86	3.21
<i>N</i> -Methoxythiocarbonyl-DL-alanin	Schmp. 125–127°	C ₅ H ₉ NO ₃ S (163.2)	Ber. 36.80	5.50	8.64
<i>N</i> -Methoxythiocarbonyl-sarkosin	Schmp. 100–102°	C ₅ H ₉ NO ₃ S (163.2)	Ber. 36.80	5.50	8.64
<i>N</i> -Äthoxythiocarbonyl-DL-valin	Schmp. 93–95°	C ₈ H ₁₅ NO ₃ S (205.3)	Ber. 46.81	7.36	6.82
4-[Methoxythiocarbonyl-amino]-buttersäure	Schmp. 101–103°	C ₆ H ₁₁ NO ₃ S (177.2)	Ber. 40.66	6.26	7.90
<i>N</i> -Äthoxythiocarbonyl-anthranilsäure	Schmp. 137–139°	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S (225.3)	Ber. 53.27	4.92	6.22
<i>N</i> -Methoxythiocarbonyl-glycin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 80–82° n_D^{20} 1.4848	C ₇ H ₁₅ NO ₃ SSi (221.4)	Ber. 40.94	7.36	6.82
<i>N</i> -Äthoxythiocarbonyl-glycin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.1} 95–97° n_D^{20} 1.4843	C ₈ H ₁₇ NO ₃ SSi (235.4)	Ber. 40.82	7.29	5.95
<i>N</i> -Methoxythiocarbonyl-sarkosin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.01} 83–85° n_D^{20} 1.4880	C ₈ H ₁₇ NO ₃ SSi (235.4)	Ber. 40.82	7.28	5.95
<i>N</i> -Methoxythiocarbonyl-DL-alanin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 84–86° n_D^{20} 1.4838 Schmp. 38–41°	C ₈ H ₁₇ NO ₃ SSi (235.4)	Ber. 40.82	7.28	5.95
<i>N</i> -Äthoxythiocarbonyl-DL-alanin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 97–100° Schmp. 54–57°	C ₉ H ₁₉ NO ₃ SSi (249.4)	Ber. 43.34	7.68	5.62
<i>N</i> -Äthoxythiocarbonyl-DL-valin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 100–103° n_D^{20} 1.4848	C ₁₁ H ₂₃ NO ₃ SSi (277.5)	Ber. 47.62	8.36	5.05
3-[Methoxythiocarbonylamino]-propionsäure-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 93–95° n_D^{20} 1.4954	C ₈ H ₁₇ NO ₃ SSi (235.4)	Ber. 40.82	7.28	5.95
<i>N</i> -Äthoxythiocarbonyl-L-leucin-trimethylsilylester	Sdp. _{0.1} 110–112° n_D^{20} 1.4773	C ₁₂ H ₂₅ NO ₃ SSi (291.5)	Ber. 49.44	8.64	4.80
4-[Methoxythiocarbonyl-amino]-buttersäure-trimethylsilylester	Sdp. _{0.01} 123–125° n_D^{20} 1.4940	C ₉ H ₁₉ NO ₃ SSi (249.4)	Ber. 43.34	7.68	5.62
<i>N</i> -Äthoxythiocarbonyl-anthranilsäure-trimethylsilylester	Sdp. _{0.001} 131–133° Schmp. 54–56°	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ SSi (297.5)	Ber. 52.49	6.44	4.71

N-Alkoxythiocarbonyl-aminosäure-trimethylsilylester (7b) (Tab. 1)

1 Mol *Aminosäure* wird mit 130 ccm 8*n* NaOH und 500 ccm Äthanol in Lösung gebracht und mit 1 Mol *Alkylxanthogensäure-alkylester (8)* entweder 6 Stdn. bei 50° oder 24 Stdn. bei 20° gerührt, wobei der Xanthogensäureester vollständig in Lösung geht. Danach wird der Alkohol i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 500–800 ccm Wasser aufgenommen und die *N-Alkoxythiocarbonyl-aminosäure (1b, X = OH)* durch Ansäuern mit konz. *Salzsäure* gefällt.

Das ausgefällte Produkt wird in Essigester aufgenommen, diese Lösung getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. konzentriert, mit 1 l absol. THF verdünnt und wie oben silyliert (A). Die Ausbeuten an destillierten *Silylestern 7b* liegen bei 65–75%.

Oxazolindindione-(2.5) (2a) und Thiazolidindione-(2.5) (2b) (Tab. 2)

0.1 Mol eines *N-Alkoxy-carbonyl-* oder *N-Alkoxythiocarbonyl-aminosäure-trimethylsilylesters (7a, b)* werden in 150 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 27 g (0.1 Mol) *Phosphortribromid* versetzt. Benzyloxy-carbonylderivate werden etwa 12 Stdn. bei Raumtemp. belassen, Methoxy- und Äthoxy-carbonylderivate werden 1–2 Stdn. auf 60–70° erwärmt.

Die Reaktion der Alkoxythiocarbonylderivate erfolgt meist exotherm und ist nach ca. 30 Min. beendet. Sind die Produkte gut löslich, wie z. B. *4-Isobutyl-* oder *4-Isopropyl-thiazolidindion-(2.5)*, so wird i. Vak. eingeeengt, mit 100 ccm Petroläther versetzt und einige Stdn. bei –20° aufbewahrt. Um die Anwesenheit von 2-Thioxo-oxazolidonen-(5) (**16**) festzustellen, wurden die frisch hergestellten Thiazolidindione sofort IR-spektroskopisch untersucht, da sich die 2-Thioxo-oxazolidone-(5) bei längerem Aufbewahren leicht in die stabileren Isomeren **2b** umlagern können⁹⁾, doch wurde kein Hinweis auf die Bildung dieser Heterocyclen (**16**) gefunden.

Außer den in Tab. 2 aufgeführten Heterocyclen **2** wurden das *Glycin-N-carbonsäure-anhydrid* (Glycin-NCA), *L-Leucin-NCA* und *β-Alanin-NCA* aus den Benzyloxy-carbonyl-Derivaten, das *Sarkosin-NCA*, *N-Phenyl-glycin-NCA* und *D,L-Alanin-NCA* aus den Äthoxy-carbonyl-Derivaten sowie das *Thiazolidindion-(2.5)* und das *D,L-4-Methyl-thiazolidindion-(2.5)* aus den Methoxy- oder Äthoxythiocarbonyl-Derivaten hergestellt. Die Schmelzpunkte dieser Verbindungen stimmten mit den Literaturangaben^{10, 20)} überein.

N-tert.-Butyl-N-äthoxy-carbonyl-glycin-äthylester: 80 g (0.5 Mol) *N-tert.-Butyl-glycin-äthylester* werden in 750 ccm absol. Äther mit 81 g (0.8 Mol) *Triäthylamin* vorgelegt und 81.5 g (0.8 Mol) *Chlorameisensäure-äthylester* unter Eiskühlung zugetropft. Es wird noch 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und danach vom Triäthylaminhydrochlorid filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt und das Produkt i. Vak. über eine kurze Kolonne fraktioniert; Sdp._{0,01} 68–70°, Ausb. 99 g (86%).

N-tert.-Butyl-N-äthoxy-carbonyl-glycin: 92.5 g (0.4 Mol) *N-tert.-Butyl-N-äthoxy-carbonyl-glycin-äthylester* werden in 250 ccm Äthanol gelöst und 220 ccm 2*n* NaOH unter kräftigem Rühren zugetropft. Die Lösung wird nach 30 Min. mit 280 ccm Wasser verdünnt und zur Entfernung des Äthanols i. Vak. eingeeengt. Die wäbr. Lösung wird mit *Salzsäure* auf pH 1 gebracht, das ausgefällte Produkt in Essigester aufgenommen, der Extrakt mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingeeengt, wobei 71 g (87%) des sirupösen Produktes zurückbleiben. Da sich die Substanz bei der Vakuumdestillation zersetzt, wurde das Rohprodukt silyliert und mit Phosphortribromid weiterumgesetzt (s. o.).

Silylierung von Thiazolidindionen-(2.5): Zu 0.1 Mol *Thiazolidindionen-(2.5)* und 13.5 ccm (0.1 Mol) *Trimethylchlorsilan*, in 150 ccm absol. THF gelöst, werden 14 ccm (0.1 Mol) *Triäthylamin* unter Eiskühlung getropft. Nach 10 Min. wird unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Sofern vom Lösungsmittel vollständig befreit, geben die sirupösen Produkte die berechneten C-, H- und N-Analysenwerte.

Tab. 2. Aus 7a, b hergestellte cyclische Aminosäurederivate 2–4, 13, 20 und 21

Substanz	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
4-tert.-Butyl-oxazolidindion-(2.5) (2a, R = C(CH ₃) ₃)	72–74°	76–81	C ₇ H ₁₁ NO ₃ (157.2)	Ber. 53.50 Gef. 53.39	7.05 6.82	8.91 8.93
DL-4-Isopropyl-thiazolidindion-(2.5) (2b, R = CH(CH ₃) ₂)	78–80°	70–75	C ₆ H ₉ NO ₂ S (159.2)	Ber. 45.26 Gef. 45.24	5.70 5.75	8.80 8.91
L-4-Isobutyl-thiazolidindion-(2.5) (2b, R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	77–79°	55–60	C ₇ H ₁₁ NO ₂ S (173.2)	Ber. 48.53 Gef. 48.23	6.40 6.36	8.08 7.81
3-Trimethylsilyl-4-methyl-thiazolidindion-(2.5) (20)	–	95–98	C ₇ H ₁₃ NO ₂ SSi (203.3)	Ber. 41.35 Gef. 41.14	6.93 6.88	6.89 7.05
3-Trimethylsilyl-4-isopropyl-thiazolidindion-(2.5) (20, CH(CH ₃) ₂ statt CH ₃)	–	95–98	C ₉ H ₁₇ NO ₂ SSi (231.4)	Ber. 46.71 Gef. 46.55	7.40 7.63	6.05 6.14
3-Trimethylsilyl-4-isobutyl-thiazolidindion-(2.5) (21)	–	95–98	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ SSi (245.4)	Ber. 48.94 Gef. 48.66	7.80 7.69	5.71 6.00
3.4.5.6-Tetrahydro-2H-1.3-thiazindion-(2.6) (3b, R = H)	90–92° (Zers.)	82–86	C ₄ H ₅ NO ₂ S (131.2)	Ber. 36.63 Gef. 36.61	3.84 4.02	10.68 10.81
1.4-Dihydro-2H-3.1-benzothiazindion-(2.4) (4b)	224–226° (Zers.)	85–90	C ₈ H ₇ NO ₂ S (179.2)	Ber. 53.62 Gef. 53.49	2.81 3.02	7.82 7.98
N-Methoxythiocarbonyl-γ-butyrolactam (13)	76–78°	38–42	C ₆ H ₉ NO ₂ S (159.2)	Ber. 45.26 Gef. 45.48	5.70 5.71	8.80 8.61

Die N-silylierten 4-substituierten Thiazolidindione-(2.5), die im Gegensatz zur Grundverbindung (2b, R=H) monomer isolierbar sind, lassen sich in Petroläther lösen und durch Zugeben der äquimolaren Menge Äthanol wieder in die Ausgangsprodukte überführen.

Silylierung von β-Alanin-N-carbonsäure-anhydrid (3a, R=H): 11.5 g (0.1 Mol) β-Alanin-NCA werden, wie oben beschrieben, silyliert. Als Reaktionsprodukt verbleiben ca. 16 g (85%) 3-Isocyanato-propionsäure-trimethylsilylester (23), Sdp.₁ 56–57°, n_D²⁰ 1.4310 (vgl. Lit. 24).

Spektren: Die IR-Spektren wurden im Perkin-Elmer „Infracord“ Modell 137 (KBr-Tabletten oder NaCl-Prismen), die NMR-Spektren im Varian „HR-220“ aufgenommen, mit TMS als internem Standard:

Oxazolidindion-(2.5) (Aceton-d₆): τ 5.63 (s).

Thiazolidindion-(2.5) (Aceton-d₆): τ 5.57 (s).

DL-4-Methyl-oxazolidindion-(2.5) (CDCl₃): τ 8.43 (d), 5.52 (q), 3 : 1.

DL-4-Methyl-thiazolidindion-(2.5) (CDCl₃): τ 8.46 (d), 5.56 (q), 3 : 1.

L-4-Isobutyl-oxazolidindion-(2.5) (CDCl₃): τ 9.00 (s), 8.23 (m), 5.61 (m), 6 : 3 : 1.

L-4-Isobutyl-thiazolidindion-(2.5) (CDCl₃): τ 9.00 (s), 8.27 (m), 5.62 (m), 6 : 3 : 1.

[137/71]