

## SYNTHESE UND STEREOCHEMIE VON NEUEN 2-SUBSTITUIERTEN 4-THIAZOLIDINYLESSIGSÄUREN

Jürgen MARTENS,\* Jürgen KINTSCHER und Wolfgang ARNOLD

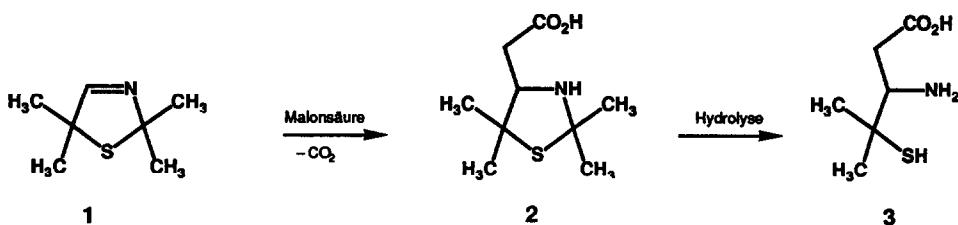
Fachbereich Chemie (Organische Chemie) der Universität Oldenburg  
Ammerländer Heerstraße 114-118, D-2900 Oldenburg 1 O, Germany

(Received in Germany 29 October 1990)

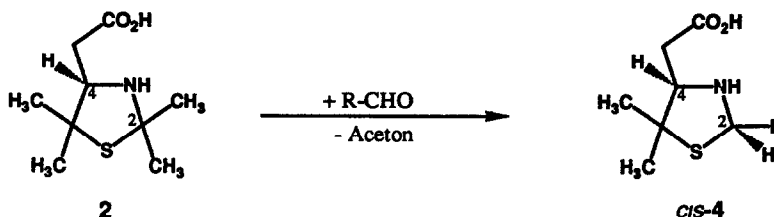
**Abstract** Reaction of isopropylidene-protected  $\beta$ -homopenicillamine **2** with various aldehydes leads to a number of new 2-monosubstituted 4-thiazolidine acetic acids **4**. Thiazolidines **4** are formed with high diastereoselectivity. Assignment of configuration is made by NMR-analysis. The diastereomeric pure compounds **4** possess unstable chiral centers in position 2 and undergo rapid epimerisation in solution at higher temperatures.

Der Thiazolidinring ist ein wichtiger Heterocyclus in Biologie und Medizin. Seine eingehende Erforschung begann mit der Entdeckung des Penicillins.<sup>1</sup> Thiazolidine werden *in vivo* aus Cystein und endogenen Aldehyden gebildet.<sup>2</sup> Synthetische Thiazolidine besitzen vielfältige physiologische Aktivitäten. So findet sich der Thiazolidinring in Leberschutz-Therapeutika,<sup>3</sup> einige Derivate zeigen antihypertensive Wirksamkeit,<sup>4</sup> andere werden als Geschmacksverstärker eingesetzt.<sup>5</sup>

Die Bildung und Stereochemie von 4-Thiazolidincarbonsäuren durch Kondensation von Mercaptoaminosäuren, wie Cystein und Penicillamin, mit Carbonylkomponenten sind eingehend untersucht worden.<sup>6</sup> Kürzlich wurde ein neues Homologes des pharmazeutisch bedeutsamen Penicillamins,<sup>7</sup> die  $\beta$ -Aminosäure 3-Amino-4-mercapto-4-methyl-pentensäure ( $\beta$ -Homopenicillamin) **3**, dargestellt. Die Synthese erfolgt durch Addition von Malonsäure an das 3-Thiazolin **1** und nachfolgende Hydrolyse von **2**, einem Vertreter der Klasse der bislang unbekanntenen 4-Thiazolidinylessigsäuren.<sup>8</sup>



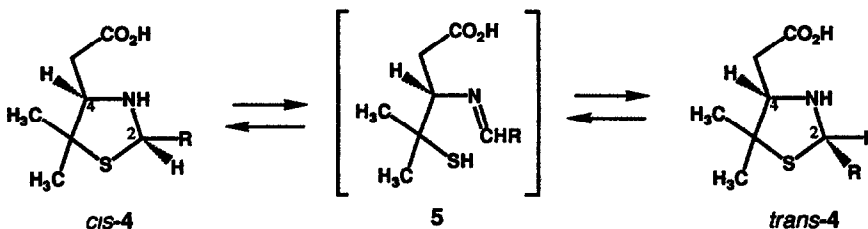
Uns interessiert die Synthese und die Stereochemie der Bildung von 4-Thiazolidinylessigsäuren **4** durch Reaktion von (*RS*)-**2** mit verschiedenen Aldehyden. Die Reaktion ist einfach durchzuführen. Einer gut getürhten wässrigen methanolischen Lösung der  $\beta$ -Aminosäure **2** wird in einem Guß ein leichter Überschuß des Aldehyds in Methanol zugefügt. Die Abscheidung der erwarteten Produkte **4** beginnt in den meisten Fällen nach einigen Stunden.



Bei Cyclocondensationen dieses Typs bildet sich am C-2-Atom ein neues Stereozentrum aus, so daß im Prinzip zwei diastereomere Thiazolidine ( $2R^*,4R^*$ )-4 und ( $2S^*,4R^*$ )-4 entstehen können,<sup>9</sup> die im weiteren als *cis*-4 bzw. *trans*-4 bezeichnet werden. Wir erhielten aus 2 diastereoselektiv die *cis*-Thiazolidine *cis*-4.

Bei früheren Untersuchungen an verschiedenen 2-monosubstituierten 4-Thiazolidincarbonsäuren wurde offensichtlich, daß im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum *cis*-ständige 4-Protonen gegenüber den *trans*-konfigurierten bei höherem Feld erscheinen ("upfield rule").<sup>10</sup>

Um die relative Konfiguration der beschriebenen β-Iminosäuren 4 durch Anwendung der "upfield rule" aufzuklären, epimerisierten wir das temperaturlabile Stereozentrum in 2-Stellung. Dazu setzten wir die Proben der diastereomerenreinen Säuren *cis*-4 in DMSO eine Stunde lang Temperaturen von 100 °C aus und nahmen nach dem Abkühlen <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren auf. Auf diese Weise wurden die Signale der durch die oben beschriebene Reaktion nicht zugänglichen Diastereomeren ermittelt. Die Diastereomerenverhältnisse von *cis*-4/*trans*-4 lassen sich aus den Integralintensitäten der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Epimerengemische abschätzen.



Auf der Grundlage der "upfield rule" ordnen wir dem Diastereomeren, dessen Proton in 4-Stellung hochfeldverschobene Resonanz gegenüber dem weiteren Stereoisomeren zeigt, die ( $2R^*,4R^*$ )-Konfiguration (*cis*) zu. Damit besitzen die oben beschriebenen diastereomerenreinen Verbindungen 4 *cis*-Konfiguration. Da die β-Iminosäuren *cis*-4 offensichtlich bevorzugt gebildet werden, erscheint es uns zulässig, auch den unter diesen Bedingungen nicht epimerisierbaren 4d, 4i, 4l und 4m die *cis*-Konfiguration zuzuweisen, obwohl eine Konfigurationszuordnung gemäß der "upfield rule" wegen des Fehlens der Resonanzlinien des weiteren Isomeren nicht möglich ist. Ein Vergleich der Kohlenstoff-Resonanzsignale zeigt, daß sich auch die <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie für eine Konfigurationszuordnung eignet, da die chiralen Kohlenstoffatome C2 und C4 der hier beschriebenen Verbindungen *cis*-4 immer bei tieferem Feld absorbieren als die der isomeren *trans*-4.

Die neuen 4-Thiazolidinessäuren 4 stellen interessante und leicht zugängliche Bausteine für Synthesen von β-Lactamen mit Isopenam-Struktur dar. Dies wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Tabelle 2 Ausgewählte <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten der epimeren 4-Thiazolidinyllessigsäuren 4

4 <sup>a)</sup>	R	ABX-System						relative Konfiguration <sup>b)</sup>	Diastereomeren-Anteil <sup>c)</sup>
		C4'-H <sub>A</sub>	C4'-H <sub>B</sub>	C4'-H <sub>X</sub>	C2-H	C2	C4		
a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.40	2.49	3.23	5.54	70.06	69.81	<i>cis</i>	60
		2.22	2.51	3.31	5.65	68.45	67.33	<i>trans</i>	40
b	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.39	2.48	3.20	5.47	69.98	69.66	<i>cis</i>	70
		2.21	2.48	3.30	5.60	68.36	67.34	<i>trans</i>	30
c	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.37	2.47	3.18	5.49	69.92	69.49	<i>cis</i>	70
		2.21	2.47	3.31	5.59	68.27	67.23	<i>trans</i>	30
d	o-HO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.59	2.88	4.63	6.20	64.08	61.95	<i>cis</i>	100
e	p-HO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.39	2.50	3.24	5.60	70.04	69.05	<i>cis</i>	60
		2.22	2.50	3.28	5.69	68.41	66.69	<i>trans</i>	40
f	CH <sub>3</sub>	2.18	2.39	3.03	4.50	63.14	69.90	<i>cis</i>	75
		2.17	2.41	3.26	4.58	61.86	67.18	<i>trans</i>	25
g	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2.18	2.38	3.01	4.42	68.24	69.47	<i>cis</i>	60
		2.16	2.40	3.22	4.42	66.78	67.27	<i>trans</i>	40
h	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2.23	2.38	3.03	4.25	75.26	69.45	<i>cis</i>	65
		2.09	2.37	3.17	4.13	73.95	67.60	<i>trans</i>	35
i	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2.30	2.38	3.06	4.39	78.83	69.33	<i>cis</i>	100
j	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2.19	2.38	3.02	4.41	68.49	69.43	<i>cis</i>	60
		2.12	2.39	3.21	4.41	67.03	67.19	<i>trans</i>	40
k	cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	2.22	2.38	3.01	4.25	74.13	69.34	<i>cis</i>	60
		2.10	2.38	3.15	4.17	72.80	67.55	<i>trans</i>	40
l	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2.36	2.48	3.14	4.97	62.35	69.57	<i>cis</i>	100
m	CCl <sub>3</sub>	2.37	2.48	3.47	5.39	79.47	68.04	<i>cis</i>	100

a) in d<sub>6</sub>-DMSO b) Konfigurationszuordnung über C4'-H<sub>x</sub>-Resonanz c) In % Abgeschätzt aus den Integralen der <sup>1</sup>H-NMR-Signale

## EXPERIMENTELLES

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden bei 300 MHz und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren bei 75 MHz mit dem AM 300 der Firma Bruker, Karlsruhe, aufgenommen. Als innerer Standard für die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren diente Tetramethylsilan. Alle NMR-Spektren wurden in d<sub>6</sub>-Dimethylsulfoxid (d<sub>6</sub>-DMSO) gemessen.

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit einem Gerät des Typs Mel Temp der Firma Laboratory Devices. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Für die Elementaranalysen wurde ein C,H,N-Analysator der Firma Carlo Erba Stumentalone (Modell 1104) verwendet.

Alle Lösungsmittel und Aldehyde wurden in handelsüblichen Qualitäten ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *cis*-4a-m.**

Eine Lösung von 10 mmol 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure **2** in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 20 ml Methanol wird in einem Guß mit 15 mmol des betreffenden Aldehyds versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Der im allgemeinen schon nach wenigen Stunden ausfallende Feststoff wird nach 5 Tagen abgesaugt und mit Methanol und Diethylether gewaschen. Weiteres Produkt läßt sich durch langsames Einengen des Filtrats im Vakuum, Rühren des Rückstands in Methanol und Absaugen des ungelösten Feststoffes gewinnen. Alle Produkte werden ohne weitere Reinigung analysenrein erhalten.

Die NMR-Daten von *trans*-4a-c, 4e-h, 4j und 4k wurden durch Epimerisierung der entsprechenden Verbindungen *cis*-4 erhalten.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Epimerisierung von *cis*-4 a-m:**

Eine NMR-Probe der Verbindung *cis*-4 in  $d_6$ -DMSO wird eine Stunde lang bei einer Temperatur von 100 °C gehalten und anschließend schnell abgekühlt. Danach wird bei 20°C ein  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektrum des Epimerengemisches aus *cis*-4 und *trans*-4 aufgenommen.

**5,5-Dimethyl-2-phenyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4a)**

Ausbeute 89 % d Th, Fp 204-205°C,  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO): (*cis*-4a) in ppm = 1.32, 1.46 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.39 (dd, J = 15.12 Hz, J = 9.86 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.48 (dd, J = 14.98 Hz, J = 3.42 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.21 (dd, J = 9.61 Hz, J = 3.25 Hz, 1H, C4-H), 3.33 (s, breit, 1H, NH), 5.51 (s, 1H, C2-H), 7.31, 7.49 (m, 5H, Aromat), (*trans*-4a) in ppm = 1.24, 1.38 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.22 (dd, J = 15.05 Hz, J = 10.41 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.51 (dd, J = 14.94 Hz, J = 3.24 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.31 (dd, J = 10.38 Hz, J = 3.42 Hz, 1H, C4-H), 5.65 (s, 1H, C2-H), 7.31, 7.49 (m, 5H, Aromat),  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4a) in ppm = 27.14, 27.81 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.37 (CH<sub>2</sub>COOH), 59.77 (C5), 69.81 (C4), 70.06 (C2), 127.68 (aromat C4), 127.89 (aromat C2, C6), 128.15 (aromat C3, C5), 139.97 (aromat C1), 173.09 (COOH), (*trans*-4a) in ppm = 25.51, 27.34 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.92 (CH<sub>2</sub>COOH), 60.47 (C5), 67.33 (C4), 68.45 (C2), 126.04 (aromat C4), 126.61 (aromat C2, C6), 128.13 (aromat C3, C5), 145.00 (aromat C1), 173.09 (COOH), C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S (251.35) Ber C, 62.12, H, 6.82, N, 5.57, Gef (*cis*-4a) C, 61.99, H, 6.83, N, 5.47.

**5,5-Dimethyl-2-(p-tolyl)-3-thiazolidin-4-essigsäure (4b)**

Ausbeute 49 % d Th, Fp 177-179°C,  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4b) in ppm = 1.31, 1.44 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, Aryl-CH<sub>3</sub>), 2.39 (dd, J = 15.23 Hz, J = 9.81 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.48 (dd, J = 15.20 Hz, J = 3.43 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.20 (dd, J = 9.75 Hz, J = 3.47 Hz, 1H, C4-H), 5.47 (s, 1H, C2-H), 7.14 (d, J = 7.95 Hz, 2H, arom. C3-H und C5-H), 7.37 (d, J = 8.02 Hz, 2H, arom. C2-H und C6-H), (*trans*-4b) in ppm = 1.23, 1.38 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, Aryl-CH<sub>3</sub>), 2.21 (dd, J = 15.00 Hz, J = 10.48 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.48 (dd, verdeckt, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.30 (dd, J = 10.30 Hz, J = 3.43 Hz, 1H, C4-H), 5.60 (s, 1H, C2-H), 7.07 (d, J = 8.01 Hz, 2H, arom. C3-H und C5-H), 7.25 (d, J = 7.98 Hz, 2H, arom. C2-H und C6-H),  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO): (*cis*-4b) in ppm = 20.72 (Aryl-CH<sub>3</sub>), 27.17, 27.83 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.34 (CH<sub>2</sub>COOH), 59.64 (C5), 69.66 (C4), 69.98 (C2), 127.56, 128.66 (aromat C2, C3, C5, C6), 136.95, 137.10 (aromat C1, C4), 173.05 (COOH), (*trans*-4b) in ppm = 20.61 (Aryl-CH<sub>3</sub>), 25.52, 27.61 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.95 (CH<sub>2</sub>COOH), 60.30 (C5), 67.34 (C4), 68.36 (C2), 126.09, 128.56 (aromat C2, C3, C5, C6), 135.72, 141.51 (aromat C1, C4), 172.91 (COOH), C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S (265.37) Ber C, 63.37, H, 7.22, N, 5.28, Gef (*cis*-4b) C, 63.18, H, 7.35, N, 5.29.

**2-Anisyl-5,5-dimethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4c)**

Ausbeute 55 % d Th ; Fp 185-186 °C; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4c) in ppm = 1 30, 1 42 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2 37 (dd, J = 15 09 Hz, J = 9 96 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 47 (dd, J = 14 90 Hz, J = 3 03 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 18 (dd, J = 9 82 Hz, J = 3 05 Hz, 1H, C4-H), 3 31 (s, breit, 1H, NH), 3 75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5 49 (s, 1H, C2-H), 6 88 (d, J = 7 85 Hz, arom. C3-H und C5-H), 7 41 (d, J = 8 10 Hz, arom. C2-H und C6-H), (*trans*-4c) in ppm = 1 24, 1 40 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2 37 (dd, verdeckt, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 18 (dd, verdeckt, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 31 (s, breit, 1H, NH), 3 74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.60 (s, 1H, C2-H), 6 84 (d, J = 8 76 Hz, 2H, arom. C3-H und C5-H), 7 29 (d, J = 8 63 Hz, 2H, arom. C2-H und C6-H), <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4c) in ppm = 27 15, 27 81 (C5-CH<sub>3</sub>), 33 30 (CH<sub>2</sub>COOH), 55 09 (Aryl-OCH<sub>3</sub>), 59 59 (C5), 69.49 (C4), 69 92 (C2), 113 46, 128 89 (arom. C2, C3, C5, C6), 131 81 (arom. C1), 159 00 (arom. C4), 173 03 (COOH), (*trans*-4c) in ppm = 25 49, 27 81 (C5-CH<sub>3</sub>), 34 00 (CH<sub>2</sub>COOH), 55 09 (Aryl-OCH<sub>3</sub>), 59 59 (C5), 67 23 (C4), 68 27 (C2), 113 36, 127 39 (arom. C2, C3, C5, C6), 131 81 (arom. C1), 159.00 (arom. C4), 173 03 (COOH), C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S (281 38) Ber C, 59 76, H, 6 81, N, 4 98, Gef (*cis*-4c) C, 59 53, H, 6 66, N, 4 93

**2-(2-Carboxyphenyl)-5,5-dimethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4d)**

Ausbeute 45 % d Th , Fp 196-199 °C, <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4d) in ppm = 1 17, 1.40 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2 59 (dd, J = 15 25 Hz, J = 8 63 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 88 (dd, J = 15 28 Hz, J = 6 25 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 35 (s, breit, 1H, NH), 4 63 (dd, J = 8 50 Hz, J = 6 31 Hz, 1H, C4-H), 6 20 (s, 1H, C2-H), 7 52-7 73 (m, 4H, Aromat), <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4d) in ppm = 24 65, 33 32 (C5-CH<sub>3</sub>), 35 74 (CH<sub>2</sub>COOH), 61 95 (C4), 62.69 (C5), 64 08 (C2), 123 76, 124 09, 129 18, 130 09, 132 97, 146 78 (Aromat), 169 49 (Aryl-COOH), 171 88 (CH<sub>2</sub>-COOH), C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S (295 36) Ber C, 56 93, H, 5 80, N, 4 74, Gef (*cis*-4d) C, 56 82, H, 5 75, N, 4 72

**2-(4-Carboxyphenyl)-5,5-dimethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4e)**

Ausbeute 51 % d Th , Fp 250-251 °C, <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4e) in ppm = 1 32, 1 46 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2 39 (dd, J = 15 28 Hz, J = 9 84 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 50 (dd, J = 15 14 Hz, J = 3 16 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 24 (dd, J = 9 81 Hz, J = 3 11 Hz, 1H, C4-H), 5 60 (s, 1H, C2-H), 7 60 (d, J = 8 18 Hz, 2H, Aromat), 7 90 (d, J = 8 10 Hz, 2H, Aromat), (*trans*-4e) in ppm = 1 24, 1 36 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 2 22 (dd, J = 15 22 Hz, J = 10 36 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 50 (dd, verdeckt, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 26 (dd, J = 10 21 Hz, J = 2 94 Hz, 1H, C4-H), 5 69 (s, 1H, C2-H), 7 47 (d, J = 8 26 Hz, 2H, Aromat), 7 85 (d, J = 8 20 Hz, 2H, Aromat), <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4e) in ppm = 27 08, 27 78 (C5-CH<sub>3</sub>), 33 42 (CH<sub>2</sub>COOH), 60 00 (C5), 69 05 (C4), 70 04 (C2), 127 77, 129 21, 130 25, 144 97 (Aromat), 166 99 (Aryl-COOH), 173 04 (CH<sub>2</sub>-COOH), (*trans*-4e) in ppm = 25 49, 26 81 (C5-CH<sub>3</sub>), 33 69 (CH<sub>2</sub>COOH), 60 74 (C5), 66 69 (C4), 68 41 (C2), 126 01, 129 02, verdeckt, 149 95 (Aromat), 167 08 (Aryl-COOH), 172 86 (CH<sub>2</sub>-COOH), C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S (295 36) Ber. C, 56 93, H, 5.80, N, 4 74, Gef (*cis*-4e) C, 56 75, H, 5 78, N, 4 71

**2,5,5-Trimethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4f)**

Ausbeute 61 % d Th , Fp 185-186 °C, <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4f) in ppm = 1 16, 1 36 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 37 (d, J = 5 90 Hz, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 2 18 (dd, J = 14 99 Hz, J = 10 48 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 39 (dd, J = 15 02 Hz, J = 3 07 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 03 (dd, J = 10 46 Hz, J = 3 03 Hz, 1H, C4-H), 3 35 (s, breit, 1H, NH), 4 50 (q, J = 6 07 Hz, 1H, C2-H), (*trans*-4f) in ppm = 1 15, 1 34 (2s, 6H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 31 (d, J = 6 47 Hz, 3H, C2-CH<sub>3</sub>), 2 17 (dd, J = 15 00 Hz, J = 10 20 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 41 (dd, J = 15 00 Hz, J = 3 89 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 26 (dd, J = 10 15 Hz, J = 3 90 Hz, 1H, C4-H), 4 58 (q, J = 6 35 Hz, 1H, C2-H),

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4f) in ppm = 21.54 (C2-CH<sub>3</sub>), 27.22, 27.87 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.56 (CH<sub>2</sub>COOH), 59.36 (C5), 63.14 (C2), 69.90 (C4), 173.00 (COOH), (*trans*-4f) in ppm = 21.54 (C2-CH<sub>3</sub>), 25.31, 29.05 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.99 (CH<sub>2</sub>COOH), 59.57 (C5), 61.86 (C2), 67.18 (C4), 173.00 (COOH), C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (189.28) Ber C, 50.77, H, 7.99, N, 7.40, Gef (*cis*-4f) C, 50.60, H, 7.71, N, 7.39

**5,5-Dimethyl-2-(*n*-propyl)-3-thiazolidin-4-essigsäure (4g)**

Ausbeute: 59 % d Th.; Fp 160-161 °C,  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO). (*cis*-4g) in ppm = 0.86 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.32 (m, 2H, C2'-H), 1.36 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.53 (m, 1H, C1'-H), 1.78 (m, 1H, C1'-H), 2.18 (dd, J = 15.01 Hz, J = 10.28 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.38 (dd, J = 15.14 Hz, J = 3.18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.01 (dd, J = 10.21 Hz, J = 3.07 Hz, 1H, C4-H), 3.8 (s, breit, 1H, NH), 4.42 (dd, J = 7.46 Hz, J = 5.49 Hz, 1H, C2-H), (*trans*-4g) in ppm = 0.87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (m, 2H, C2'-H), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.4-1.6 (m, 1H, C1'-H), 1.65 (m, 1H, C1'-H), 2.16 (dd, J = 14.95 Hz, J = 9.88 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.41 (dd, J = 14.98 Hz, J = 4.02 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.22 (dd, J = 10.15 Hz, J = 3.91 Hz, 1H, C4-H), 3.8 (s, breit, 1H, NH), 4.42 (dd, verdeckt, 1H, C2-H)  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4g) in ppm = 13.82 (CH<sub>3</sub>), 20.55 (C2'), 27.11, 27.82 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.60 (CH<sub>2</sub>COOH), 38.24 (C1'), 57.73 (C5), 68.24 (C2), 69.47 (C4), 173.00 (COOH), (*trans*-4g) in ppm = 13.69 (CH<sub>3</sub>), 20.09 (C2'), 25.52, 28.79 (C5-CH<sub>3</sub>), 34.08 (CH<sub>2</sub>COOH), 41.08 (C1'), 58.43 (C5), 66.78 (C2), 67.27 (C4), 172.80 (COOH), C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S (217.33). Ber C, 55.27, H, 8.81, N, 6.44, Gef (*cis*-4g) C, 55.21, H, 8.79, N, 6.40

**5,5-Dimethyl-2-(*i*-propyl)-3-thiazolidin-4-essigsäure (4h)**

Ausbeute: 70 % d Th.; Fp 180-181 °C,  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4h) in ppm = 0.88 (d, J = 6.58 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, J = 6.64 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.79 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.23 (dd, J = 15.23 Hz, J = 10.16 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.38 (dd, J = 15.11 Hz, J = 3.20 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.03 (dd, J = 10.11 Hz, J = 3.09 Hz, 1H, C4-H), 4.25 (d, J = 7.24 Hz, 1H, C2-H), (*trans*-4h) in ppm = 0.83 (d, J = 6.65 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (d, J = 6.65 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.69 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.09 (dd, J = 15.00 Hz, J = 10.30 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.37 (dd, verdeckt, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.17 (dd, J = 10.30 Hz, J = 3.80 Hz, 1H, C4-H), 4.13 (d, J = 8.10 Hz, 1H, C2-H),  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4h) in ppm = 19.87, 20.58 (CH<sub>3</sub>), 26.85, 27.72 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.46 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.57 (CH<sub>2</sub>COOH), 57.07 (C5), 69.45 (C4), 75.26 (C2), 172.99 (COOH), (*trans*-4h) in ppm = 19.48, 20.28 (CH<sub>3</sub>), 25.40, 27.78 (C5-CH<sub>3</sub>), 35.43 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.04 (CH<sub>2</sub>COOH), 58.26 (C5), 67.60 (C4), 73.95 (C2), 172.99 (COOH), C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S (217.33) Ber C, 55.27, H, 8.81, N, 6.44, Gef (*cis*-4h) C, 55.15, H, 8.76, N, 6.42

**2-(*t*-Butyl)-5,5-dimethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4i)**

Ausbeute 65 % d Th., Fp 198-199 °C,  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4i) in ppm = 0.95 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.30 (dd, J = 15.27 Hz, J = 9.51 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.38 (dd, J = 15.35 Hz, J = 3.29 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.06 (dd, J = 9.22 Hz, J = 3.63 Hz, 1H, C4-H), 3.35 (s, breit, 1H, NH), 4.39 (s, 1H, C2-H),  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) (*cis*-4i) in ppm = 26.61 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.49 (C5-CH<sub>3</sub>), 33.39 (CH<sub>2</sub>COOH), 33.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 56.59 (C5), 69.33 (C4), 78.83 (C2), 173.06 (COOH), C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S (231.36) Ber C, 57.11, H, 9.15, N, 6.05, Gef (*cis*-4i) C, 57.06; H, 8.98; N, 5.99

**5,5-Dimethyl-2-(n-heptyl)-3-thiazolidin-4-essigsäure (4j)**

Ausbeute 63 % d Th., Fp 142-143 °C, <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4j) in ppm = 0 85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1 14 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 24 (m, 10H, C2'- bis C6'-H), 1 36 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 53 (m, 1H, C1'-H), 1 79 (m, 1H, C1'-H), 2 19 (dd, J = 15 05 Hz, J = 10 35 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 38 (dd, J = 15 09 Hz, J = 3 11 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 02 (dd, J = 10 30 Hz, J = 3 06 Hz, 1H, C4-H), 3 30 (s, breit, 1H, NH), 4 41 (dd, J = 7 51 Hz, J = 5.45 Hz, 1H, C2-H); (*trans*-4j) in ppm = 0 85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1 16 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 24 (m, 10H, C2'- bis C6'-H), 1 35 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 4-1 6 (m, 1H, C1'-H), 1 66 (m, 1H, C1'-H), 2 12 (dd, J = 14 86 Hz, J = 10 15 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 39 (dd, J = 14 89 Hz, J = 3 80 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 21 (dd, J = 10 04 Hz, J = 3 81 Hz, 1H, C4-H), 3 30 (s, breit, 1H, NH), 4.41 (dd, verdeckt, 1H, C2-H), <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4j) in ppm = 13 90 (CH<sub>3</sub>), 22 02, 27 26, 28 55, 28 83, 31.15, 36 09 (CH<sub>2</sub>), 27 09, 27 80 (C5-CH<sub>3</sub>), 33 57 (CH<sub>2</sub>COOH), 57 69 (C5), 68 49 (C2), 69 43 (C4), 172 96 (COOH), (*trans*-4j) in ppm = 13.90 (CH<sub>3</sub>), 25 47, 26 85 (C5-CH<sub>3</sub>), 28 67, 28 75, verdeckt (CH<sub>2</sub>), 33 98 (CH<sub>2</sub>COOH), 58 38 (C5), 67 03 (C2), 67 19 (C4), 172 86 (COOH), C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S (273 44) Ber C, 61 50, H, 9 95, N, 5 12, Gef (*cis*-4j) C, 61 44; H, 9.89, N, 5 10

**2-(Cyclohexyl)-5,5-dimethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4k)**

Ausbeute 58 % d Th., Fp 198-199 °C, <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4k) in ppm = 0 9-1 25, 1 48, 1 64 (3m, 10H, Cyclohexyl), 1.16 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 35 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 91 (m, 1H, C1'-H), 2 22 (dd, J = 14 96 Hz, J = 10 15 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 38 (dd, J = 15 05 Hz, J = 1 2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 01 (dd, J = 10 2 Hz, J = 1 3 Hz, 1H, C4-H), 3 4 (s, breit, 1H, NH), 4 25 (d, J = 7 71 Hz, 1H, C2-H), (*trans*-4k) in ppm = 0 9-1 25, 1 48, 1 64 (3m, 10 H, Cyclohexyl), 1 12 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 34 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 91 (m, 1H, C1'-H), 2 10 (dd, J = 14 80 Hz, J = 10 30 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 38 (dd, verdeckt, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 15 (dd, J = 10 23 Hz, J = 3 76 Hz, 1H, C4-H), 3 4 (s, breit, 1H, NH), 4 17 (d, J = 8 30 Hz, 1H, C2-H), <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4k) in ppm = 25 40, 25 48, 25 96, 30.42, 30 80 (C2'- C6' Cyclohexyl), 26 91, 27 72 (C5-CH<sub>3</sub>), 33 58 (CH<sub>2</sub>COOH), 43 37 (C1'- Cyclohexyl), 56 60 (C5), 69 34 (C4), 74 13 (C2), 172 98 (COOH), (*trans*-4k) in ppm = 26 09, 28 10, 29 71, verdeckt (C2'-C6' Cyclohexyl, C5-CH<sub>3</sub>), 33 95 (CH<sub>2</sub>COOH), 44 84 (C1'-Cyclohexyl), 57 90 (C5), 67 55 (C4), 72 80 (C2); 172 98 (COOH), C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S (257 39) Ber C, 60 66, H, 9 01, N, 5 44, Gef (*cis*-4k) C, 60 62, 9 00, N, 5 43.

**2-(Methoxycarbonyl)-5,5-dimethyl-3-thiazolidin-4-essigsäure (4l)**

Ausbeute 32 % d Th., Fp 158-159 °C, <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4l) in ppm = 1 15 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 39 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2 36 (dd, J = 15 38 Hz, J = 9 62 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 48 (dd, J = 15 21 Hz, J = 2.69 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 14 (dd, J = 9 59 Hz, J = 2 79 Hz, 1H, C4-H), 3 31 (s, breit, 1H, NH), 3 69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4 97 (s, 1H, C2-H), <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4l) in ppm = 26 15 (C5-CH<sub>3</sub>), 33 40 (CH<sub>2</sub>COOH), 52 52 (COOCH<sub>3</sub>), 58 82 (C5), 62 35 (C2), 69 57 (C4), 171 40 (COOCH<sub>3</sub>), 172 68 (CH<sub>2</sub>-COOH), C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S (233 29) Ber C, 46 34, H, 6 48, N, 6 00, Gef (*cis*-4l) C, 46 26, H, 6 40, N, 5 94

**5,5-Dimethyl-2-(trichlormethyl)-3-thiazolidin-4-essigsäure (4m)**

Ausbeute 42 % d Th., Fp 202-203 °C, <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4m) in ppm = 1 33 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 1 36 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2 37 (dd, J = 16 02 Hz, J = 9 14 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 2 48 (dd, J = 15 88 Hz, J = 3 94 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH), 3 47 (dd, J = 9 09 Hz, J = 3 85 Hz, 1H, C4-H), 5 39 (s, 1H, C2-H), <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) (*cis*-4m) in ppm = 25 43, 27 11 (C5-CH<sub>3</sub>), 34 56 (CH<sub>2</sub>COOH), 56 43 (C5), 68 04 (C4), 79 47 (C2), 102 00 (CCl<sub>3</sub>), 173 02 (COOH); C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S (292 61) Ber C, 32 84, H, 4 13, N, 4 79, Gef (*cis*-4m) C, 32 72, H, 4 10, N, 4 77

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

## LITERATUR

- 1 Clarke, H. T., Johnson, J. R., Robinson, R. *The Chemistry of Penicillin*, Princeton University Press, Princeton 1949
- 2 Yang, L., Khomutov, R. M., Metzler, D. E. *Biochemistry* 1974, 13, 3877; (b) Schonbeck, N. D., Skalski, M., Shafer, J. A. *J Biol Chem* 1975, 250, 5343.
- 3 Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W., Muldoon, W. P., Zera, R. T. *J Med Chem* 1984, 27, 591
- 4 Masayuki, O., Tashio, B., Eiskin, K., Yoichi, K., Toshio, W. *Chem Pharm Bull* 1982, 30, 440
- 5 Schweiz Patent Nr. 590857 (Priorität 31 Aug 1977), *Chem Abstr* 1977, 87, 201514
- 6 (a) Györgydeák, Z., Kájtár, J., Kájtár, M., Kájtár-Peredy, M. *Liebigs Ann Chem* 1990, 281, (b) Chiarino, D.; Ferraro, F., Pellacini, F., Sala, A. *J Heterocyclic Chem* 1989, 26, 589, (c) Oya, M.; Kato, E., Iwao, J., Yasuoka, N. *Chem Pharm Bull* 1982, 30, 484, (d) Nagasawa, H. T., Goon, D. J. W., Shirota, F. N. *J Heterocyclic Chem* 1981, 18, 1047, (e) Confalone, P. N., Pizzolato, G., Baggiohm, E. G., Lollar, D., Uskovic, M. R. *J Am Chem Soc* 1977, 99, 7020, (f) Parthasarathy, R., Paul, B., Korytnyk, W. *J Am Chem Soc* 1976, 98, 6634, (g) Nagasawa, H. T., Goon, D. J. W., DeMaster, E. G. *J Med Chem* 1978, 21, 1274, (h) Torrini, J., Paradisi, M. P., Romeo, A. *J Heterocyclic Chem* 1981, 18, 1451, (i) Martens, J., Drauz, K. *Liebigs Ann Chem* 1983, 2073, (j) Bognar, R., Somogyi, L., Györgydeák, Z. *Liebigs Ann Chem* 1970, 738, 68, (k) Bognar, R., Györgydeák, Z., Szilagyí, L., Somogyi, L. *Liebigs Ann Chem* 1975, 1637, (l) Bognar, R., Györgydeák, Z. *Liebigs Ann Chem* 1976, 450, (m) Bognar, R., Györgydeák, Z., Szilagyí, L. *Liebigs Ann Chem* 1977, 1536, (n) Bognar, R., Györgydeák, Z., Szilagyí, L. *Liebigs Ann Chem* 1979, 701
- 7 (a) Miehlike, K. *Z Rheumatol* 1988, 47, Suppl 1, 3, (b) Lipsky, P. E. *Z Rheumatol* 1988, 47, Suppl 1, 6, (c) Hohmeister, R. *Z Rheumatol* 1988, 47, Suppl 1, 24, (d) Kashiwasaki, S. *Z Rheumatol* 1988, 47, Suppl 1, 38, (e) Chandra, P., Chandra, A., Demirhan, I., Gerber, T. *AIDS-Forschung* 1987, 2, 196, (f) Chandra, P., Sarin, P. S. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1986, 36, 184, (g) Alexander, M., Kludas, M. *Munch Med Wochenschr* 1969, 111, 847
- 8 Martens, J., Kintscher, J., Arnold, W. *Synthesis* 1991, 497
- 9 Alle chiralen Verbindungen sind racemisch, wobei willkürlich nur ein Enantiomer gezeichnet ist.
- 10 (a) McMillan, I., Stoodley, R. J. *J Chem Soc, Chem Comm* 1968, 11, (b) Torrini, I., Paradisi, M. P., Romeo, A. *J Heterocyclic Chem* 1981, 18, 1451