

Chimia 43 (1989) 314–317

© Schweizerischer Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Chirale Synthesebausteine aus Aminosäuren: Dihydrothiazol-Derivate (Δ^4 -Thiazoline) aus Cystein^[1,2]

Dieter Seebach*, André Jeanguenat, Jürgen Schmidt und Thomas Maetzke

Abstract: Reaction of cysteine with pivalaldehyde and protection at the nitrogen atom with benzyl chloroformate give the diastereomerically pure cyclic *N,S*-acetal **2** which is selectively oxidized to the sulfoxide **3**. Thiazoline **5** is obtained after oxidative, electrochemically induced decarboxylation and subsequent elimination of acetic acid. The oxidation level of the sulfur can be varied (sulfide **6** and sulfone **7**). The carboxylated thiazoline **9** is obtained in three steps from **3** via esterification, Pummerer rearrangement, and elimination of the silyloxy intermediate. – These dihydrothiazole heterocycles with one or two stereogenic centres offer a new perspective to the use of cysteine as a chiral building block.

Vor kurzem veröffentlichten wir in dieser Zeitschrift Vorschriften für die Herstellung von Dihydrooxazol-Derivaten (Oxazolinen) des Typs **A** aus (*S*)-Serin und (*S*)-Threonin im 100g-Maßstab^[3–5]. Die vielfältige Reaktivität der Heterocyclen **A** ist inzwischen belegt^[5,6] und war Anlass, auch Thiazoline **B** aus Cystein herzustellen. Exemplarisch soll hier zunächst wieder

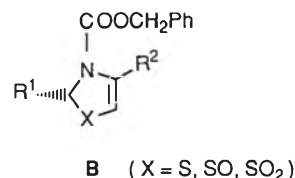
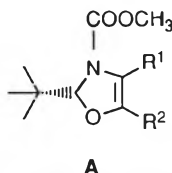
die Präparation von vier Vertretern dieses Strukturtyps beschrieben werden^[7].

Für die an der Doppelbindung unsubstituierten schwefelhaltigen Heterocyclen (**B**, $R^2 = H$) ist eine elektrochemische oxidative Decarboxylierung wiederum der

Schlüsselschritt, und da bekannt war^[8], dass hierbei anodische Oxidation von Sulfidgruppen auftreten kann, wurde ein Thiazolidin-Sulfoxid in diese Reaktion eingesetzt. Bis zum Elektrolyseschritt wurden die Umsetzungen im 100–300g-Maßstab durchgeführt, die Decarboxylierung in Essigsäure erfolgte dann in 40g-Ansätzen.

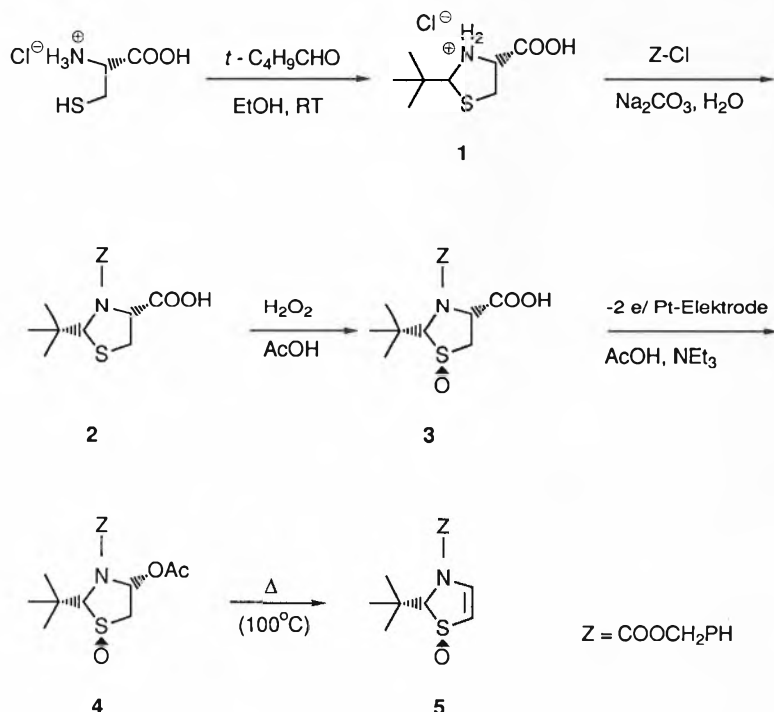
Die einzelnen Schritte sind in Schema 1 zusammengefasst: Zunächst wurde (*R*)-Cystein-hydrochlorid mit Pivalaldehyd (Überschuss) in Ethanol zur Thiazolidin-carbonsäure **1** umgesetzt, die als eine 6:4-Mischung der Acetal-C-Epimere erhalten wurde. Wie in anderen Fällen^[3,9] trat bei der Acylierung (Chlorkohlensäurebenzylester, Schotten-Baumann-Bedingungen) eine vollständige Isomerisierung unter Bildung des *cis*-disubstituierten Heterocyclen **2** ein, dessen Konfiguration durch NOE-NMR-Messungen bestimmt wurde. Die Oxidation zum Sulfoxid **3** mit Wasserstoffperoxid lieferte ein einziges kristallines Produkt^[10] in einer Gesamtausbeute von 82% bezogen auf Cystein, ohne Reinigung der Zwischenprodukte.

Die Decarboxylierung erfolgte in einer ungeteilten 150mL-Zelle mit Kühlmantel^[11] an Platinelektroden in Essigsäure im 40g-Maßstab, wobei die nötige Leitfähig-



* Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16
CH-8092 Zürich

Schema 1



keit durch Zugabe von 10–20% Triethylamin bewirkt wurde. Es entstand zu > 98% bevorzugt dasjenige Diastereoisomer 4, in dem nach NOE-NMR-Daten die Acetoxy- und die *tert*-Butylgruppe sich in *cis*-Anordnung befinden, d.h. die Reaktion ist unter Retention verlaufen^[12]. Das Rohprodukt der Elektrolyse wurde zur Eliminierung von Essigsäure ohne weitere Behandlung auf ca. 100°C erhitzt und das dabei entstehende Vinylsulfoxid 5 durch Umkristallisation gereinigt (53% Ausbeute aus 3). Die Konfiguration des so in

fünf Schritten und mit einer Gesamtausbeute von 43% aus Cystein zugänglichen Sulfoxids 5 wurde durch Röntgenstrukturanalyse als *trans* bestimmt (Fig. 1). Da wir von (*R*)-Cystein ausgegangen sind und annehmen, dass die Zuordnung der *trans*-Konfiguration von 2 aufgrund des Kern-Overhauser-Effekts korrekt ist, weisen wir der Verbindung 5 die in Schema 1 sowie in Fig. 1 und 2 gezeigte (1*R*,2*R*)-Konfiguration zu.

Das Sulfid 6 und das Sulfon 7 sind aus dem Sulfoxid 5 durch Umsetzung mit Ace-

tylchlorid in Gegenwart von Natriumiodid^[13] bzw. mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Aceton leicht erhältlich (Schema 2).

Der Thiazolincarbonsäureester 9 ist nach einer modifizierten Vorschrift von Ando et al.^[14] aus dem Methylester 8 durch silicium-induzierte Pummerer-Umlagerung (*tert*-Butyldimethylsilyl-triflat, Triethylamin in Dichlormethan) mit nachfolgender Elimination zugänglich (Schema 3).

Die Reaktivität der Verbindungen 5, 6, 7 und 9 wird zur Zeit untersucht. Das Vinylsulfoxid 5 reagiert nicht als Michael-Acceptor, seine Doppelbindung scheint allgemein unreaktiv zu sein, im Gegensatz zu der von Verbindungen des Typs A (*N,O*-Acetal)^[5,6]. Das Vinylsulfon 7 reagiert aber mit Cupraten «höherer Ordnung»^[15]. Die Reaktivität des Esters 9 ist vielversprechend: Cuprate und Enamine konnten addiert werden^[2]. Andere potentiell regioselektive und diastereoselektive Reaktionen wie Cycloadditionen werden noch untersucht.

Experimentelles

Allgemeines: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); Entwicklung durch Tauchen in eine Lösung aus 9.2 mL Anisaldehyd, 3.75 mL Essigsäure, 12.5 mL H₂SO₄ conc. und 338 mL EtOH tech. und nachfolgendes Erhitzen. Optische Drehung [α]_D: Perkin-Elmer 241 Polarimeter, 1 dm-Zellen, 20°C. Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Büchi-Apparatur mit 50°-Bereich Anschütz-Thermometern. IR-Spektren: Perkin-Elmer 782 Spektrometer. ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 (90 MHz) oder Varian Gemini 200 (200 MHz) oder Bruker WM 300 (300 MHz). ¹³C-NMR-Spektren: Varian CFT-20 (20 MHz) oder Varian XL-100 (75 MHz); chem. Verschiebung in δ-Werten [ppm] relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz. MS: Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6M; Angabe von *m/z*, in Klammern Intensität in % bezüglich des intensivsten Signals.

Elektrolyse: Die Apparatur wurde schon beschrieben^[3]. Die Elektrolysen wurden galvanostatisch mit einem Potentiostat-Galvanostat (Amel, Modell 552) in einer ungeteilten Zelle unter N₂ durchgeführt. Als Anode wurde eine rotierende Pt-Scheibe und als Kathode ein Pt-Gitter benutzt. Die Temperatur wurde zwischen 18 und 25°C gehalten.

(4*R*)-2-*tert*-Butyl-4-carboxy-1,3-thiazolidinium-chlorid (1): L-Cystein-hydrochlorid-monohydrat (100 g, 0.57 mol) wurde mit 124 mL Pivalaldehyd (1.14 mol) in 500 mL Ethanol über Nacht bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (RV) abgezogen, und das erhaltene farblose

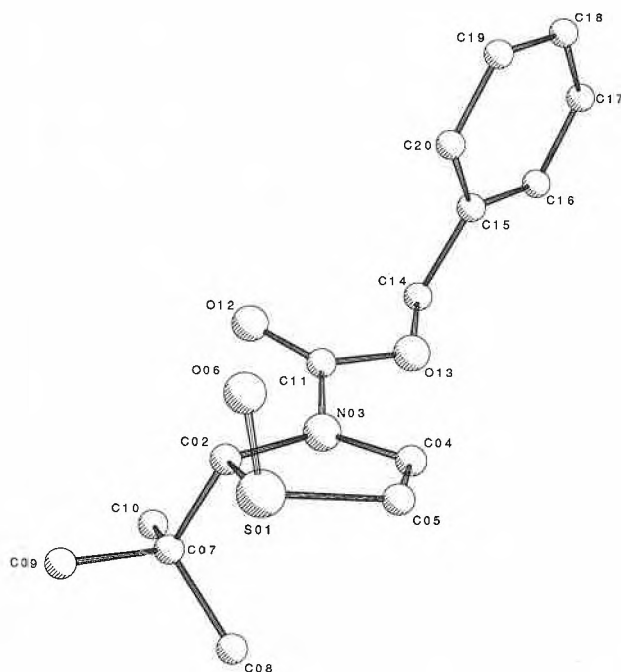


Fig. 1. PLUTO-Bild des Thiazolins 5. Pyramidalisierung Δ am Stickstoffatom: 0.145 Å.

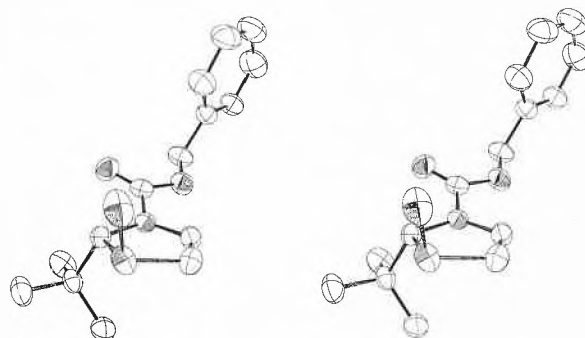
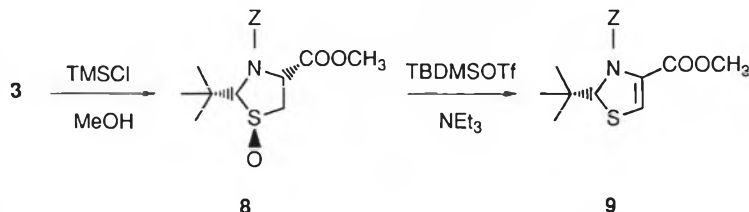


Fig. 2. ORTEP- Stereobild von 5 ohne H-Atome (Ellipsoide auf 50% Wahrscheinlichkeitsniveau).

Schema 2



Schema 3



Öl am Hochvakuum (HV) getrocknet (quantitative Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 1.25 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.30–3.80 (m, C(2)H, C(4)H), 4.84 und 5.01 (2s, C(2)H, 2 Diastereoisomere im Verhältnis 3:2), 9.00–10.00 (b, COOH).

(2*R*,4*R*)-3-Benzoyloxycarbonyl-2-tert-butyl-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure (2): Zur Lösung des Acetals 1 (128.4 g, 0.57 mol) in 1500 mL Natriumcarbonatlösung (0.37 M) wurden 98.29 mL Chlorkohlensäurebenzylester (Z-Cl, 0.62 mol) langsam getropft. Die resultierende Suspension wurde 12 h bei RT gerührt und zur Entfernung von überschüssigem Z-Cl mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Phosphorsäure neutralisiert (pH 1) und wieder mit Ether extrahiert. Nach Trocknen (MgSO_4) der organischen Phase und Einengen am RV wurden 169.4 g 2 als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -88.0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2.9$). IR (CHCl_3): 3010, 2980, 1750, 1705(b), 1635, 1395, 1324, 1265, 1110, 910, 885. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 0.99 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.35 (d, $J = 9$ Hz, C(5)H), 4.85 (t, $J = 9$ Hz, C(4)H), 5.07 (s, C(2)H), 5.15 (s, CH_2Ph), 7.30 (s, 4 H, Phenyl), 9.20 (b, COOH). NOE-Messungen: Einstrahlung bei 0.99 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$): keine Intensitätssteigerung der Signale bei 4.85 (C(4)H). $^{13}\text{C-NMR}$ (20 MHz, CDCl_3): 26.76, 33.60, 39.57, 64.93, 68.52, 74.56, 128.03, 128.29, 128.53, 135.56, 155.90, 174.80. MS: 266 (M^+ – 57; 10), 222 (4), 132 (0.5), 107 (1), 92 (8), 91 (100).

(1*R*,2*R*,4*R*)-3-Benzoyloxycarbonyl-2-tert-butyl-1-oxido-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure (3): Zur Lösung von 165.0 g (0.51 mol) 2 in 1000 mL Essigsäure wurden 52.5 mL (0.51 mol) Wasserstoffperoxid unter Kühlung langsam getropft. Die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt, danach die Essigsäure am RV bei RT abgezogen, und das verbleibende Öl in 1000 mL Chloroform gelöst und zweimal mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man rohes 3, das aus Ether/Pentan umkristallisiert wurde (Ausbeute: 154.0 g, 89%); $m.p.$ 143.9–145°C. $[\alpha]_D^{20} = -77.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$). IR (CHCl_3): 3010, 2980, 1765, 1715, 1480, 1415, 1400, 1320, 1140, 1110, 1045 (SO), 960. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$; 80.3°C): 1.01 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.14–3.22 (m, C(5)H), 3.54–3.62 (dq, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, C(5)H), 4.81 (d, $J = 1.7$ Hz, C(2)H), 5.11–5.21 (m, CH_2Ph , C(3)H), 7.31 (m, 5 H, Phenyl). $^{13}\text{C-NMR}$ (20 MHz, CDCl_3): 27.59, 35.71, 51.53, 51.86, 61.28, 61.80, 61.99, 68.77, 94.44, 127.82, 128.28, 128.51, 129.00, 135.00, 156.75, 174.42. MS: 339 (M^+ ; 0.2), 295 (4), 266 (0.6), 238 (0.2), 142 (1), 112 (2), 111 (1.3), 98 (2), 96 (1.8), 92 (8), 91 (100), 79 (2), 65 (8). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (339.41): C 56.62, H 6.24, N 4.13; gef.: C 56.46, H 6.34, N 4.19.

(1*R*,2*R*,4*R*)-Essigsäure-3-benzoyloxycarbonyl-2-tert-butyl-1-oxido-1,3-thiazolidin-4-ylester (4): Eine Lösung von 40 g (117.9 mmol) 3 in 120 mL Essigsäure wurde nach Zugabe von 2.4 mL (15 mmol) Triethylamin in einer ungeteilten Elektrolysezelle mit konstanter Stromdichte ($i = 100$ mA/cm 2 , 4F/mol) elektrolysiert.

Dabei wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 18 und 25°C gehalten. Nach der Elektrolyse wurde das Lösungsmittel am RV bei 30°C abgedampft. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst, mit gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am RV erhielt man 36.6 g (88%) rohes 4, das ohne weitere Reinigung in der nächste Stufe eingesetzt wurde. Für analytische Zwecke wurde ein Teil chromatographiert (Essigester/Chloroform 1:1.5). $[\alpha]_D^{20} = +36.5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$). IR (CHCl_3): 3010, 2980, 1750, 1725, 1405, 1390, 1360, 1300, 1155, 1113, 1038, 1029, 972, 918. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.01 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.05 (s, CH_3), 3.30–3.52 (m, C(5)H), 3.65–3.78 (m, C(5)H), 4.78 (d, $J = 1.5$ Hz, C(2)H), 7.06 (dt, C(4)H, $J_1 = 1.5$ Hz), 7.38 (s, 5 H, Phenyl). NOE-Messungen: Einstrahlung bei 1.01 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$): keine Intensitätssteigerung der Signale bei 7.06 (C(4)H), Einstrahlung bei 7.06 (C(4)H): Intensitätssteigerung der Signale bei 4.78 (C(2)H). MS: 353 (M^+), 294, 267, 250, 225, 220 (0.4), 181 (0.7), 176 (1), 158 (1.2), 111 (1.4), 110 (1.1), 107 (1.3), 105 (1.4), 96 (1.6), 92 (7.8), 91 (100), 90 (2.7), 77 (5.3).

(1*R*,2*R*)-2-tert-Butyl-1-oxido- Δ^4 -1,3-thiazolin-3-carbonsäure-benzylester (5): Zur Eliminierung und Entfernung von Essigsäure wurden 27.1 g (76.74 mmol) 4 während 8 h auf 100°C am HV in einem Kugelrohrdestillationsapparat erwärmt. Die Reaktion wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt (Verschiebung des C(2)H-Signals von 4.78 auf 4.83 ppm). Der braunschwarze Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst und dreimal mit Aktivkohle behandelt. Das nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene leicht braune Öl (13.5 g, 60%) wurde aus Ether/Pentan kristallisiert; $m.p.$ 93.2–94°C. $[\alpha]_D^{20} = +95.7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2$). IR (Film): 3020, 2980, 1728, 1582, 1465, 1390, 1310, 1255, 1205, 1138, 1115, 1045, 960, 925, 750, 700, 630. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.01 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 4.83 (s, C(2)H), 5.22 (s, CH_2Ph), 6.16 (d, $J = 4.6$, C(5)H), 7.38 (s, 5 H, Phenyl), 7.62 (d, $J = 4.6$, C(4)H). MS: 293 (M^+ ; 2), 249, 220, 201, 176, 160 (1), 159 (2), 158 (21), 110 (4.2), 108 (2.4), 96 (2.1), 92 (8), 91 (100), 69 (2), 65 (9). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (293.39): C 61.41, H 6.53, N 4.77; gef.: C 61.18, H 6.40, N 4.74. Röntgenstrukturanalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. $M = 293.39$; orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 6.183(1)$, $b = 7.309(1)$, $c = 33.646(5)$ Å, $V = 1520.5$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_x = 1.28$ g·cm $^{-3}$. 1507 auf einem CAD-4-Diffraktometer gemessene unabhängige Reflexe mit $I > 3\sigma(I)$. Verfeinerung im SHELX-System^[17], $R = 0.042$, $R_w = 0.037$.

(2*R*)-2-tert-Butyl- Δ^4 -1,3-thiazolin-3-carbonsäure-benzylester (6): Unter Stickstoff wurden 1.0 g (3.41 mmol) Vinylsulfoxid 5 in 8.5 mL Acetonitril gelöst, worauf 4.1 g (27.15 mmol) NaI zugegeben wurden. Zur so erhaltenen Suspension wurden 0.49 mL (6.86 mmol) Acetylchlorid langsam zugetropft und nach 1 h mit einer Natriumthiosulfatlösung hydrolysiert. Dann wurde mit Ether extrahiert, die organische Phase mit ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Es liessen sich

0.95 g (quantitative Ausbeute) 6 als gelbes Öl isolieren, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde. $[\alpha]_D^{20} = +456.4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.9$). IR (Film): 3100, 3030, 2910, 1713, 1600, 1575, 1478, 1465, 1390, 1362, 1355, 1320, 1295, 1110, 920, 750, 695. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 0.95 und 1.05 (2s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.19 (s, CH_2Ph), 5.45 (s, C(2)H), 5.54 (d, $J = 4.2$ Hz, C(5)H), 6.57 (d, $J = 4.2$ Hz, C(4)H), 7.38 (s, 5 H, Phenyl). MS: 277 (M^+ ; 0.7), 220 (3), 176 (5), 145 (0.3), 144 (0.3), 105 (1), 92 (9), 91 (100), 86 (3), 65 (10).

(1*R*,2*R*)-2-tert-Butyl-1,1-dioxido- Δ^4 -1,3-thiazolin-3-carbonsäure-benzylester (7): Eine Lösung von 1.0 g (3.41 mmol) Vinylsulfoxid 5 in 20 mL Aceton wurde nach Zugabe von 0.88 g (5.1 mmol) MCPBS 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Ether gelöst und mit einer gesättigten Na_2CO_3 - und NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) und Abziehen des Ethers erhielt man 1.05 g (99.5%) gelbes Öl, das aus Hexan kristallisiert wurde; $m.p.$ 91.2–91.6°C. $[\alpha]_D^{20} = +115.1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2$). IR (CHCl_3): 3120, 3020, 2985, 1735, 1597, 1455, 1388, 1351, 1315, 1290, 1260, 1160, 1145, 1105, 1061, 951, 869, 700, 630, 563. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.14 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 4.58 (s, C(2)H), 5.23 (s, CH_2Ph), 6.11 (d, $J = 5.3$ Hz, C(5)H), 7.33–7.41 (m, 5 H, Phenyl), 7.62 (d, $J = 5.3$ Hz, C(4)H). MS: 309 (M^+), 253 (0.4), 209 (1), 174 (1), 144 (2), 110 (2), 92 (9), 91 (100), 65 (7), 57 (4). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ (309.39): C 58.23, H 6.19, N 4.53; gef.: C 58.16, H 6.32, N 4.35.

(1*R*,2*R*,4*R*)-3-Benzoyloxycarbonyl-2-tert-butyl-1-oxido-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (8): Nach einer Vorschrift von Chan et al.^[10] wurden 30 g (88.4 mmol) 3 unter Argon in 150 mL Methanol gelöst und mit 33.6 mL (270 mmol) Trimethylchlorosilan bei 0°C versetzt. Nach 48 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am RV abgezogen. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde in Ether gelöst und mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) und Eindampfen des Ethers wurden 29.3 g (93.8%) 8 als leicht gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wurde. Für analytische Zwecke wurde eine Probe durch Flash-Chromatographie (Essigester/Ether 1:1) gereinigt. $[\alpha]_D^{20} = -54.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2.4$). IR (CHCl_3): 3010, 3000, 2980, 1780, 1715, 1605, 1435, 1390, 1365, 1310, 1255, 1170, 1110, 1045, 1005, 880, 695, 630. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.01 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.17–3.25 und 3.60–3.77 (2 m, C(5)H), 3.67 (s, COOCH_3), 4.80 (s, C(2)H), 5.2 (m, CH_2Ph und C(4)H), 7.34 (m, 5 H, Phenyl). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 27.72, 51.86, 52.72, 61.42, 62.37, 68.45, 94.26, 94.99, 128.28, 128.52, 135.54, 156.15, 171.25. MS: 353 (M^+), 309, 190, 156 (1.4), 111 (1.8), 105 (1.4), 96 (4), 92 (9), 91 (100), 89 (4), 77 (6). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ (353.44): C 57.77, H 6.56, N 3.96; gef.: C 57.32, H 6.62, N 4.00.

(2*R*)-3-Benzoyloxycarbonyl-2-tert-butyl- Δ^4 -1,3-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (9): Unter Argon-Schutz wurden zu 12.0 g (33.65 mmol) 8 in 100 mL CH_2Cl_2 bei RT langsam 10.5 mL *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (45.6 mmol) getropft. Die Lösung wurde 24 h bei RT gerührt, danach wurden 6.3 mL Triethylamin (45.6 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wurde weitere 24 h bei RT gerührt und anschliessend am RV eingeeengt. Das entstandene Öl wurde mittels Flash-Chromatographie (Ether/Pentan 1:4) und Umkristallisation (Pentan) gereinigt. Es wurden 5.9 g (49.5%) 9 als farblose Kristalle isoliert; $m.p.$ 117.5–118.0°C. $[\alpha]_D^{20} = +161.8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.4$). IR (CHCl_3): 3020, 2960, 1715, 1585, 1495, 1450, 1440, 1385, 1355, 1300, 1255, 1195, 1170, 1115, 1045, 965, 890, 840. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.97 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.22 (s, COOCH_3), 5.15 (d, $J = 11$ Hz, CH_2Ph), 5.24 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.52 (s, C(2)H), 6.86 (s, C(5)H), 7.34 (s, 5 H, Phenyl). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 24.27, 38.68, 51.87, 68.57, 79.02, 128.3, 135.40, 155.94, 160.39. MS: 335 (M^+ ; 1), 278 (1.5), 235 (1), 234 (9), 152 (1), 144 (3), 91 (100), 84 (8). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ (335.42): C 60.87, H 6.31, N 4.18; gef.: C 60.67, H 6.25, N 4.14.

Eingegangen am 1. September 1989 [FC 172]

[1] Teil der geplanten Dissertation von A. Jeanguenat, ETH Zürich.

[2] Diplomarbeit von J. Schmidt, ETH Zürich (1989).

- [3] D. Seebach, G. Stucky, P. Renaud, *Chimia* 42 (1988) 176.
- [4] A. $R^1 = R^2 = H$, aus Serin; A, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, aus Threonin. Inzwischen haben wir auch die Michael-Acceptoren A, $R^1 = COOCH_3$, $R^2 = H$, und A, $R^1 = COOCH_3$, $R^2 = CH_3$, hergestellt^[5].
- [5] G. Stucky, Dissertation Nr. 8904, ETH Zürich (1989).
- [6] D. Seebach, G. Stucky, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1351; D. Seebach, G. Stucky, E. Pfammatter, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [7] Andere Heterocyclen vom Typ B (z.B. mit $R^1 = Isopropyl$ oder mit anderen Schutzgruppen am N-Atom), aber auch chirale, nicht racemische Sulfoxide mit zwei gleichen Substituenten (z. B. H, CH_3) am Acetal-C-Atom können hergestellt werden^[1]. Es ist bisher noch nicht ganz klar, welches Substitutionsmuster für welche synthetische Anwendung jeweils am nützlichsten ist.
- [8] S. Torii in *Electroorganic Syntheses, Part I: Oxidations*, p. 210–213, Kodansha, Tokyo, und VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1985).
- [9] R. Parthasarathy, B. Paul, W. Kornytik, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6634; L. Szilagy, Z. Györgydeak, *ibid.* 101 (1979) 427; D. Seebach, J.D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2545; D. Seebach, J.D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1194; Z. Györgydeak, M. Katjar-Peredy, J. Katjar, M. Katjar, *Liebigs Ann. Chem.* (1987) 972; W. Ando, Y.I. Garashi, L. Huang, *Chem. Lett.* (1987) 1361.
- [10] Vgl.: W. Ando, L. Huang, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3391. Die S-Oxidation von N-geschützten 2-tert-Butyl-4-carboxy-1,3-thiazolidinen ist immer selektiv, unabhängig vom Oxidationsmittel.
- [11] Nähere Angaben über die verwendete Apparatur siehe unter Experimentelles und in unserer früheren Veröffentlichung^[3].
- [12] Nucleophile Substitutionen der OAc-Gruppe in 4 werden zur Zeit getestet, vgl. analoge Reaktionen von Oxazolidinen: P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* 98 (1986) 836; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 843 und Ref.^[6]. Aus diesen Arbeiten geht auch hervor, dass die Bildung von cis-konfigurierten Produkten bei Substitutionen an derartigen Heterocyclen üblich ist.
- [13] Übersicht über die Reduktion von Sulfoxiden zu Sulfiden: M. Madesclaire, *Tetrahedron* 44 (1988) 6537–80; siehe besonders p. 6573.
- [14] N. Tokitoh, Y. Igarashi, W. Ando, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5903.
- [15] B.H. Lipshutz, R.S. Wilhelm, J.A. Kozlowski, *Tetrahedron* 40 (1984) 5005.
- [16] M.A. Brook, T.H. Chan, *Synthesis* (1983) 201.
- [17] G.M. Sheldrick, «SHELX-76», «SHELX-86», Program for Crystal Structure Determination, University Chemical Laboratory, Cambridge, England (1986).