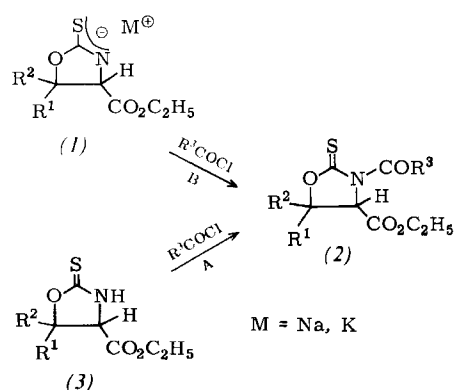


3-Acyl-2-thioxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäureester und ihre Umwandlung in α -(*N*-Acylamino)-acrylsäureester^[**]

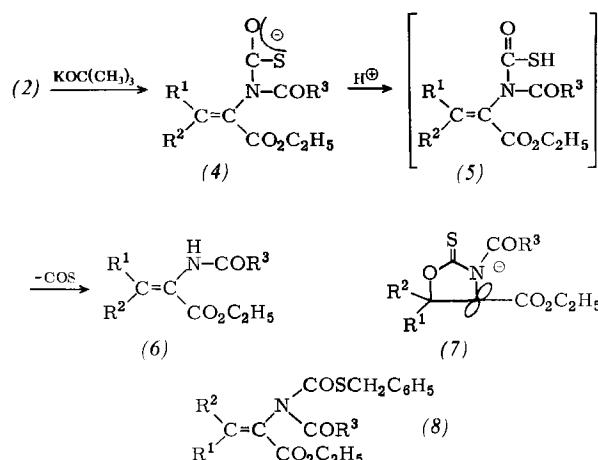
Von Dieter Hoppe^[*]

2-Thioxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-äthylester (3) entstehen in guten Ausbeuten durch basische Kondensation von α -Isothiocyanat-essigsäure-äthylester mit Carbonylverbindungen^[1]. Ihre Acylierung mit Säurehalogeniden in Benzol/Triäthylamin bei Raumtemperatur führt zu 3-Acyl-2-thioxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-äthylestern (2)^[2] (Verfahren A, s. Tabelle 1). Bequemer erhält man die Acylverbindungen (2) direkt aus den bei der Synthese von (3)^[1] primär gebildeten Alkalimetallsalzen (1) durch Zugabe von Acylhalogenid zum Reaktionsgemisch (Verfahren B).



Die Strukturzuordnung von (2) als *N*-Acylierungsprodukt ergibt sich aus dem IR-Spektrum: Eine intensive Absorption bei 1770 cm^{-1} weist die Verbindungen (2a)–(2g) als Urethane aus, eine für die alternative Oxazolinstruktur charakteristische $\text{C}=\text{N}$ -Schwingung um 1600 cm^{-1} ist nicht zugegen.

Die Acylverbindungen (2) werden mit Kalium-tert-butanolat (50-proz. Überschuß) in Tetrahydrofuran bei -60°C und anschließende Neutralisation mit Eisessig in die α -(*N*-Acylamino)acrylsäure-äthylester (6) übergeführt (Tabelle 1). (6b) und (6f) erhielt man durch 2 h Erhitzen von (2b) bzw. (2f) mit 5 Mol-% Triäthylammoniumchlorid auf $160\text{--}180^\circ\text{C}$.



Alle Verbindungen (6) ergaben befriedigende CH-Analysen und wurden IR- und NMR-spektroskopisch charakterisiert. Die stereochemischen Zuordnungen wurden NMR-spektroskopisch getroffen. Isomere Oxazolidin-thione (2) sowie Aminoacrylester (6) lassen sich chromatographisch über Kieselgel mit Äther/Petroläther trennen.

α -Acylamino-acrylsäureester (6) besitzen Bedeutung für die Darstellung von unsubstituierten^[6] und β -funktionellen α -Aminosäuren^[7]; da in (6) neben R^1 und R^2 auch R^3 in weiten Grenzen variierbar ist, kann die Aminoschutzgruppe $-\text{COR}^3$ von vornherein der weiteren Synthese angepaßt werden.

Tabelle 1. Synthetisierte 3-Acyl-2-thioxo-1,3-oxazolidin-carbonsäure-äthylester (2) und α -(*N*-Acylamino)acrylsäure-äthylester (6).

	R^1	R^2	R^3	Ausb. [%]	(2) Fp [$^\circ\text{C}$] (cis/trans)	Ausb. [%]	(6) (E/Z)	Fp [$^\circ\text{C}$] (Kp [$^\circ\text{C}/\text{Torr}$])
(a)	H	CH_3	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	45 [b, d]	(2.5:1)	85 [e]	1:4	Z: 71–72 (125/1.0)
(b)	CH_3	CH_3	OC_2H_5	84 [a, d]	86–87	71 [f, g]	—	37
(c)	CH_3	CH_3	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	66 [b, d]	103–104	80 [e]	—	—
(d)	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	86 [b, c]	(1:1)	76 [e]	1:4	—
(e)	CH_3	cyclo- C_3H_5	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	88 [b, e]	(1:1)	80 [e]	1:2	—
(f)	H	C_6H_5	OC_2H_5	98 [a, c]	(1:2.0)	60 [e, g]	1:4	Z: 107
(g)	H	C_6H_5	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	61 [b, d]	(1:2.5)	79 [e]	1:3.3	—
				39 [e]	(<5:100)	98 [c]	<5:100	Z: 58
				17 [e]	(100:<5)	98 [c]	3:1	—
(h)	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	87 [a, d]	144–146	89 [d]	—	147

[a] Verfahren A.

[b] Verfahren B.

[c] Rohprodukt.

[d] Nach Reinigung durch Umkristallisation.

[e] Nach chromatographischer Reinigung oder Isomerentrennung.

[f] Nach destillativer Reinigung.

[g] Dargestellt durch Thermolyse von (2), siehe Text.

[*] Dr. D. Hoppe
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft durch ein Habilitandenstipendium unterstützt.

Als erste faßbare Zwischenstufe bildet sich das *N*-Acyl-*N*-vinylthiocarbamat (4), welches beim Ansäuern über die freie Thiocarbaminsäure (5) durch Abspaltung von Kohlenoxidsulfid in den Aminoacrylsäureester (6) übergeht. (4) läßt sich mit z.B. Benzylbromid als *N*-Acyl-*N*-vinylthiourethan (8) abfangen.

Die Ringöffnung scheint nach den bisherigen Befunden konzentriert^[3] zu verlaufen. So liefert *trans*-(2g) ausschließlich *Z*-(6g), *cis*-(2g) hingegen überwiegend *E*-(6g) (*E*/*Z* ≈ 3:1). Ein zweistufiger Prozeß über das Anion (7) – analog zur baseninduzierten Ringöffnung von Oxazolin^[4] und 2-Alkylthio-oxazolin-4-carbonsäureestern^[5] – sollte, ausgehend von beiden Isomeren, nahezu die gleichen Produktverhältnisse ergeben. Zudem konnte ein basenkatalysierter H/D-Austausch im Oxazolidin-thion (2g) nicht festgestellt werden. Die nicht völlig stereospezifische Reaktion von *cis*-(2g) ist vermutlich auf die Isomerisierung des Thiocarbaminsäure-Anions *E*-(4g) zurückzuführen; sie konnte für *E*-(4a) nachgewiesen werden.

5,5-Dimethyl-2-thioxo-1,3-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-diäthylester (2b)

Verfahren A: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.06 g (20 mmol) 5,5-Dimethyl-2-thioxo-oxazolidin-4-carbonsäure-äthylester^[1] (3b) und 2.15 g (21 mmol) Triäthylamin in 50 ml Benzol fügte man ohne zu kühlen 2.17 g (20 mmol) Chlorameisensäure-äthylester. Man rührte noch 30 min bei Raumtemperatur, ließ die Suspension 1 h bei 0–5°C stehen, filtrierte von Triäthylammoniumchlorid und zog das Solvens im Wasserstrahl-Vakuum ab. Den Rückstand kristallisierte man aus Tetrachlormethan um und erhielt 4.5 g (2b). IR (KBr): 1740, 1770 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 5.35 (s, 4-H), 8.37 und 8.53 (je s, CH₃).

cis- und *trans*-3-Benzoyloxycarbonyl-5-phenyl-2-thioxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-äthylester (2g)

Verfahren B: Zu einer Lösung von 4.5 g (40 mmol) Kalium-tert.-butanolat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran (unter Stickstoff) tropfte man unter kräftigem Rühren bei –60°C 5.8 g (40 mmol) Isothiocyanat-essigsäure-äthylester und 4.3 g Benzaldehyd in 10 ml Tetrahydrofuran. Man rührte noch 30 min bei –60°C, ließ sich das Gemisch auf –20°C erwärmen und ließ 6.9 g (40 mmol) Chlorameisensäure-benzylester in wenig Tetrahydrofuran einfließen. Nach 30 min zog man das Solvens im Wasserstrahl-Vakuum am Rotationsverdampfer ab und nahm den Rückstand in 100 ml Dichlormethan und 30 ml Eiswasser auf. Nach dem Waschen mit zweimal je 30 ml Wasser, Trocknen der Lösung über Natriumsulfat und Verdampfen des Solvens im Vakuum verblieben 14.8 g rohes (2g) als hellgelbes Öl. Kristallisation mit 100 ml Diäthyläther bei 0°C ergab 9.5 g (2g) vom Fp = 85–95°C (*cis/trans* = 1:2.5). ¹H-NMR (CDCl₃): *cis*-(2g): τ = 4.12 (d) u. 4.84 (d) (J = 9.5 Hz, 5-H u. 4-H), 6.44 u. 9.32 (AA'X₃-Teil, OC₂H₅); *trans*-(2g): τ = 4.40 (d) u. 5.13 (d) (J = 4.5 Hz, 5-H u. 4-H), 5.83 (q) u. 8.83 (t) (OC₂H₅).

E- und *Z*-α-(*N*-Benzoyloxycarbonyl-amino)-zimtsäure-äthylester (6g)

Zu 3.4 g (30 mmol) Kalium-tert.-butanolat in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfte man bei –60°C unter kräftigem Rühren 7.7 g (20 mmol) (2g) (*cis/trans* = 1:2.5) in 30 ml Tetrahydrofuran. Nach 30 min spritzte man 1.80 g (30 mmol) Eisessig in das Gemisch und ließ es auf Raumtemperatur aufwärmen. Man arbeitete wie unter (2g) beschrieben auf, jedoch mit Diäthyläther als Solvens, und erhielt 6.5 g (100%) rohes (6g) (*E/Z* = 1:3.3). Chromatographie über der 80-fachen Gewichtsmenge Kieselgel (neutral) mit Petroläther (40–60°C)/Äther (1:1) ergab 1.3 g (20%) *E*-(6g) (R_f = 0.59, DC-Kieselgel-Fertigfolien, gleiches Laufmittel) als farbloses Öl und 4.5 g (69%) *Z*-(6g) (R_f = 0.44) vom Fp = 58°C. – IR (Film): 3300 (NH), 1680–

1730 (C=O), 1640 (C=C), 1490 und 1520 cm⁻¹ (Amid II). – ¹H-NMR (CDCl₃): *E*-(6g): τ = 2.45 (s, Vinyl-H), 2.90 (s, NH), 5.95 (q) und 9.05 (t) (OC₂H₅); *Z*-(6g): τ = 2.55 (s, Vinyl-H), 3.5 (s, NH), 5.80 (q) und 8.77 (t) (OC₂H₅).

Eingegangen am 7. Mai 1973 [Z 837a]

[1] D. Hoppe, Angew. Chem. 84, 956 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 933 (1972).

[2] Ist der Angriff am Stickstoff sterisch gehindert, wie z.B. bei *cis*-4-Methyl-5-phenyl-2-thioxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-äthylester [R¹ = C₆H₅, R² = H, CH₃ statt H in (3)], so beobachtet man unter den angegebenen Bedingungen S-Acylierung. Oberhalb von 100°C isomerisiert das 2-Acylthio-1,3-oxazolin zur *N*-Acyilverbindung (2).

[3] Zur Problematik des Mechanismus siehe F. G. Bordwell, Accounts Chem. Res. 5, 374 (1972); J. Sicher, Angew. Chem. 84, 177 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 200 (1972).

[4] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 766, 116 (1972); U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 672 (1969).

[5] D. Hoppe, Angew. Chem. 85, 660 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 8 (1973).

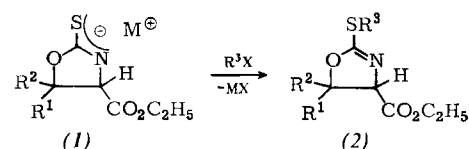
[6] Zur asymmetrischen Hydrierung von Amino-acrylestern siehe: H. B. Kagan u. T.-P. Dang, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6429 (1972).

[7] Zur Synthese von Cystein-Derivaten siehe: U. Schöllkopf u. D. Hoppe, Angew. Chem. 82, 253 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 236 (1970).

2-Alkylthio-2-oxazolin-4-carbonsäureester und ihre Umwandlung in α-(*N*-Alkylthiocarbonyl-amino)acrylsäureester^[**]

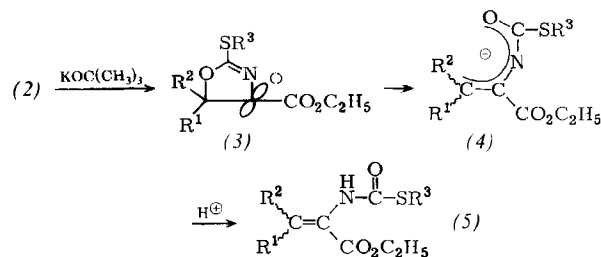
Von Dieter Hoppe^[*]

Während die Acylierung von 2-Thioxo-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-äthylestern^[1] oder ihrer ambidenten Anionen (1) zu 3-Acyl-1,3-oxazolidin-2-thionen^[2] führt, greifen Alkylhalogenide am Schwefel an und ergeben 2-Alkylthio-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (2).



M = K, Na X = Br, J

Man erhält die Oxazoline (2) im „Eintopfverfahren“, wenn man Isothiocyanat-essigsäure-äthylester und Carbonylverbindungen mit Kalium-tert.-butanolat oder Natriumhydrid in Tetrahydrofuran umsetzt^[1] und die entstehenden Salze (1) mit Alkylhalogeniden reagieren läßt. Die Oxazolin-Struktur ergibt sich aus einer starken IR-Absorption um 1600 cm⁻¹ (C=N).



[*] Dr. D. Hoppe
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft durch ein Habilitandenstipendium unterstützt.