

118. Umsetzung von Diazoessigsäure-ethylester mit 1,3-Thiazol-5(4H)-thionen

von Martin Kägi¹⁾), Grzegorz Mloston^{b)}), Anthony Linden^{b)}) und Heinz Heimgartner^{b)}*)

^{a)} Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

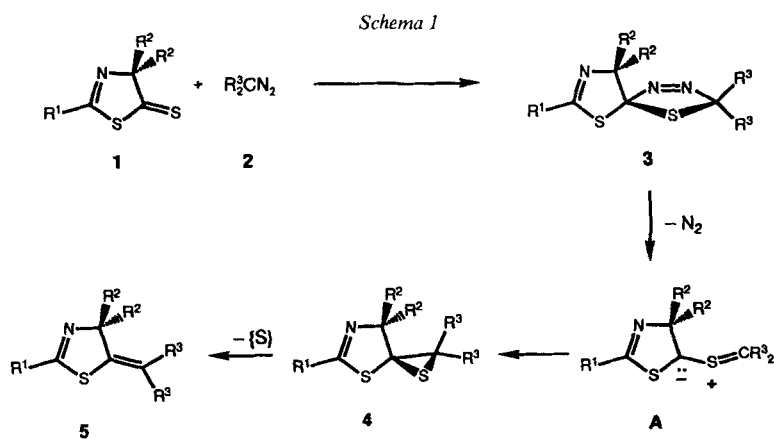
^{b)} Institut für Chemie der Universität Łódź, Narutowicza 68, PL-90-136 Łódź

(24.V.94)

Reaction of Ethyl Diazoacetate with 1,3-Thiazole-5(4H)-thiones

Reaction of ethyl diazoacetate (**2a**) and 1,3-thiazole-5(4H)-thiones **1a, b** in Et₂O at room temperature leads to a complex mixture of the products **5–9** (Scheme 2). Without solvent, **1a** and **2a** react to give **10a** in addition to **5a–9a**. In Et₂O in the presence of aniline, reaction of **1a, b** with **2a** affords the ethyl 1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate **10a** and **10b**, respectively, as major products. The structures of the unexpected products **6a, 7a**, and **10a** have been established by X-ray crystallography. Ethyl 4H-1,3-thiazine-carboxylate **8b** was transformed into ethyl 7H-thieno[2,3-*e*][1,3]thiazine-carboxylate **11** (Scheme 3) by treatment with aqueous NaOH or during chromatography. The structure of the latter has also been established by X-ray crystallography. In the presence of thiols and alcohols, the reaction of **1a** and **2a** yields mainly adducts of type **12** (Scheme 4), compounds **5a, 7a**, and **9a** being by-products (Table 1). Reaction mechanisms for the formation of the isolated products are delineated in Schemes 4–7: the primary cycloadduct **3** of the diazo compound and the C=S bond of **1** undergoes a base-catalyzed ring opening of the 1,3-thiazole-ring to give **10**. In the absence of a base, elimination of N₂ yields the thiocarbonyl ylide **A'**, which is trapped by nucleophiles to give **12**. Trapping of **A'** by H₂O yields 1,3-thiazole-5(4H)-one **9** and ethyl mercaptoacetate, which is also a trapping agent for **A'**, yielding the diester **7**. The formation of products **6** and **8** can be explained again via trapping of thiocarbonyl ylide **A'** either by thiirane **C** (Scheme 6) or by **2a** (Scheme 7). The latter adduct **F** yields **8** via a Demjanoff-Tiffeneau-type ring expansion of a 1,3-thiazole to give the 1,3-thiazine.

1. Einleitung. – Diazo-Verbindungen gehen mit der (C=S)-Bindung von 1,3-Thiazol-5(4H)-thionen **1** 1,3-dipolare Cycloadditionen zu spirocyclischen 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazolen **3** ein [1–4] (Schema 1), die im Falle der Umsetzungen mit Bis(*tert*-butyl)diazo-



¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von M. K., Universität Zürich.

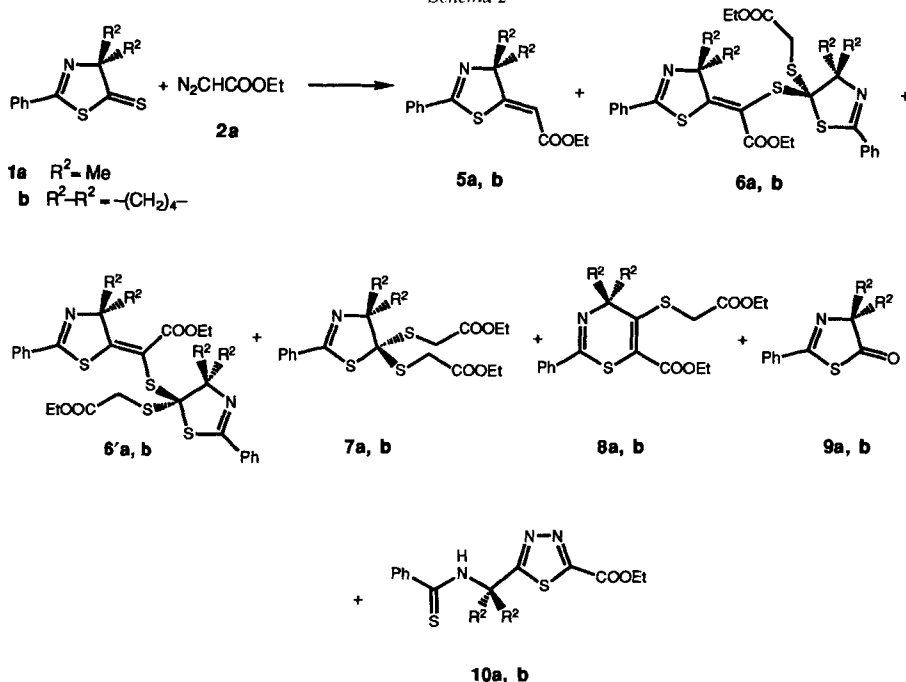
methan (**2**, $R^3 = t\text{-Bu}$) so stabil sind, dass sie isoliert werden konnten [3]. Mit $R^3 = \text{H}$, Me oder Ph wird von den Primäraddukten **3** dagegen spontan N_2 abgespalten [1–4], im Falle von $R^3 = \text{H}$ sogar schon bei *ca.* -60° . Die dabei gebildeten Thiocarbonyl-ylide **A** ($R^3 = \text{Me}$) wurden mit Dipolarophilen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition abgefangen [1] (vgl. dazu [5–7]); in Abwesenheit von geeigneten Abfängern dienen die Edukte **1** als Dipolarophil, wobei die sogenannten *Schönberg*-Produkte [8] gebildet werden [2]. Eine zweite Reaktionsmöglichkeit von **A** ist die Cyclisierung zu Spirothiiranen **4**, welche z. T. spontan ($R^3 = \text{H}$, Me), z. T. erst bei Behandlung mit Phosphinen ($R^3 = \text{Ph}$) zu den 5-Methyliden-Derivaten **5** desulfuriert werden [1–4].

Wir haben uns nun gefragt, ob Thiocarbonyl-ylide vom Typ **A** durch geeignete Substituenten stabilisiert werden und damit vielleicht andere Reaktionen eingehen können. In der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der Umsetzungen von **1** mit Diazoessigsäure-ethylester (**2a**) beschrieben.

2. Reaktion von Diazoessigsäure-ethylester (**2a**) mit 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thionen **1a, b**.

– Die Umsetzung des 2-Phenyl-1,3-thiazol-5(4*H*)-thions **1a** mit **2a** in Et_2O unter Ar bei Raumtemperatur lieferte ein komplexes Gemisch von Produkten, das chromatographisch aufgearbeitet wurde. Neben dem erwarteten Ethyl-(4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yliden)acetat (**5a**) und überraschend grossen Mengen 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4*H*)-on (**9a**) wurden die Diester **6a, 7a** und **8a** erhalten (Schema 2). Die Umsetzung von **1a** und **2a** ohne Lösungsmittel lieferte neben den erwähnten Produkten zusätzlich *ca.* 15% des 1,3,4-Thiadiazol-2-carbonsäure-esters **10a**. Die Verbindung **10a** wurde als Hauptprodukt gebildet, wenn die Reaktion von **1a** und **2a** in Et_2O

Schema 2



in Gegenwart von Anilin durchgeführt wurde; mit 2 mol-equiv. der Base erhielt man **10a** in 68 % Ausbeute. Die Strukturen der unerwarteten Produkte **6a**, **7a** und **10a** wurden alle mittels Röntgen-Kristallstrukturbestimmung bewiesen (Fig. 1, Kap. 4).

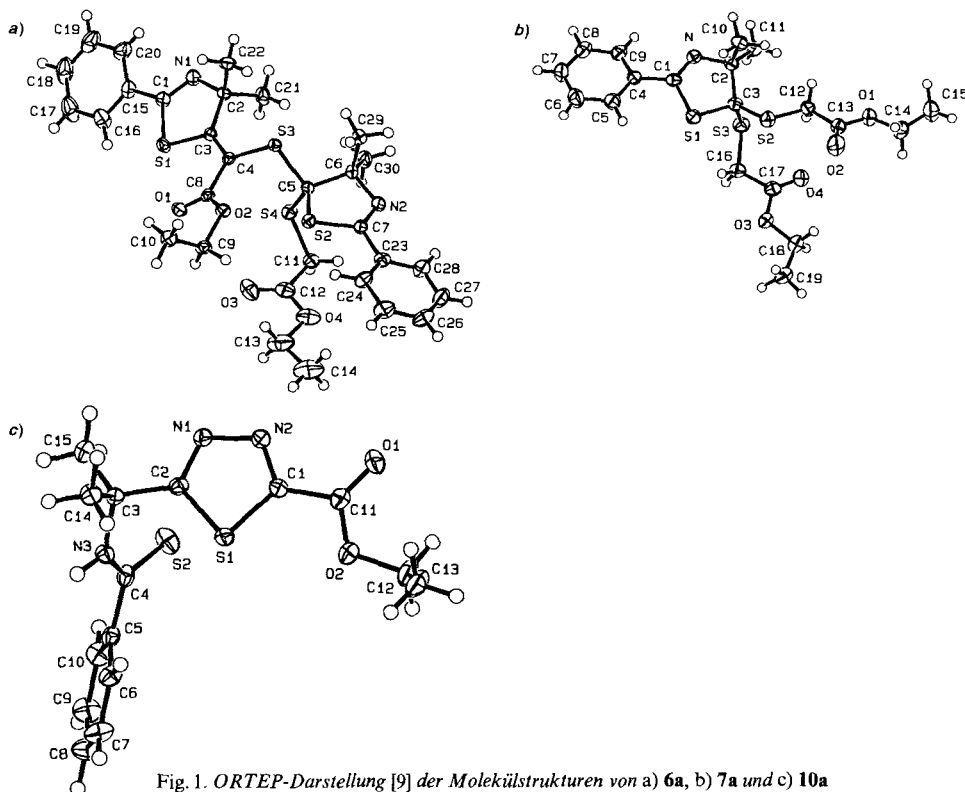


Fig. 1. ORTEP-Darstellung [9] der Molekülstrukturen von a) **6a**, b) **7a** und c) **10a**

Die Reaktion des spirocyclischen 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thions **1b** mit **2a** führte zu vergleichbaren Ergebnissen. Zusätzlich zu den Produkten **5b–9b** wurde eine zu **6b** isomere Verbindung isoliert, der wir aufgrund der spektroskopischen Daten die Struktur **6'b**, d. h. des (*Z*)-Isomeren von **6b**, zuschreiben. Der zu **10a** analoge 1,3,4-Thiadiazol-2-carbonsäure-ester **10b** wurde nur bei Umsetzungen in Gegenwart von Anilin gebildet.

Bei der Chromatographie und anschliessender wiederholter Umkristallisation aus Essigester wandelte sich **8b** in eine neue Verbindung um, die nur noch eine EtO-Gruppe besitzt, aber zwei deutlich verschiedene (C=O)-Absorptionen aufweist. Die vorgeschlagene Struktur **11** wurde ebenfalls mittels Röntgen-Kristallstrukturbestimmung bestätigt (Fig. 2, Kap. 4). Die Umwandlung **8b** → **11** (Schema 3), eine intramolekulare Claisen-Ester-Kondensation, verlief in DMF/0,5*N* NaOH 2:1 mit einer Ausbeute von 69%.

3. Abfangreaktionen mit Thiolen und Alkoholen. – Da wir annahmen, dass die Umsetzung von **1** mit **2a** wie im Falle der früher untersuchten Reaktionen von **1** mit Diazo-Verbindungen [1–3] über Thiocarbonyl-ylide vom Typ A als Zwischenprodukte verläuft und die Verbindungen vom Typ 7 durch Reaktion von A' mit Mercaptoessigsäure-ethylester gebildet werden, wurde versucht, A' mit Thiolen und Alkoholen abzufangen (vgl. [10]).

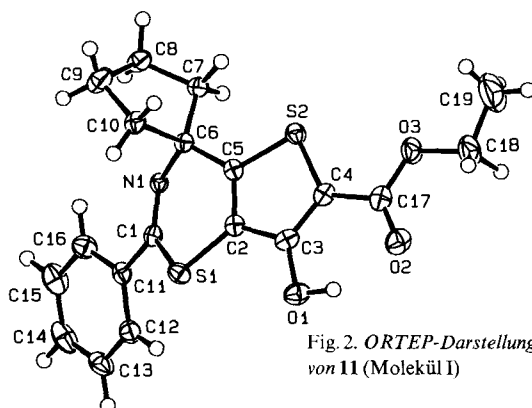
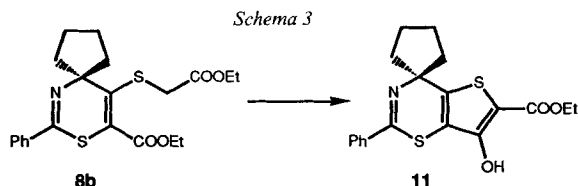
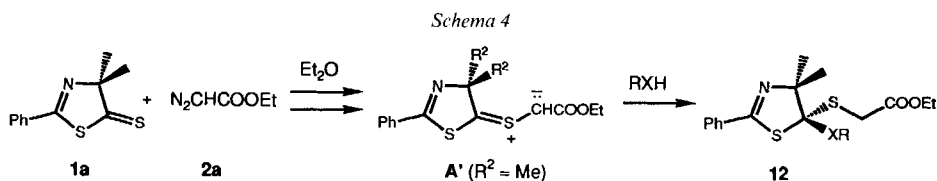


Fig. 2. ORTEP-Darstellung [9] der Molekülstruktur von **11** (Molekül I)

Die Umsetzungen von **1a** und **2a** wurden in Et₂O bei Raumtemperatur in Gegenwart von ca. 2 equiv. des Abfängers durchgeführt. In allen Fällen bildeten sich vorwiegend die Produkte vom Typ **12** (Schema 4 und Tab. 1); die Ausbeuten der in Abwesenheit von



Tab. 1. Produkte der Umsetzungen von **1a** und **2a** in Gegenwart von Thiolen und Alkoholen

RX	Ausbeute [%]			
	5a	7a	9a	12
CH ₃ O ₂ CCH ₂ S	a)	–	a)	a 49 ^b)
CH ₃ (CH ₂) ₆ S	2,0	–	13,7	b 61,3
	8,2 ^b)	–	5,9 ^b)	65,9 ^b)
(CH ₃) ₂ CHS	3,7 ^b)	–	10,1 ^b)	c 36,1 ^b)
PhCH ₂ S	7,3	–	4,9	d 52,2
CH ₃ CH ₂ O	4,8	3,8	7,5	e 36,9
	5,9 ^b)	6,2 ^b)	10,0 ^b)	44,0 ^b)
CH ₃ (CH ₂) ₃ O	1,4	3,0	5,5	f 67,0
(CH ₃) ₂ CHO	1,2	15,5	16,1	g 49,9
HO	11,9	24,2	53,1	–

a) Ausbeute nicht bestimmt. b) In Gegenwart von wasserfreiem MgSO₄.

Abfängern gebildeten Verbindungen **5a–9a** sanken deutlich, insbesondere in Gegenwart von Thiolen. Nicht mehr nachgewiesen werden konnten die Produkte **6a** und **10a**. Bei entsprechenden Umsetzungen ohne Lösungsmittel wurden wiederum jeweils 10–15% des 1,3,4-Thiadiazol-2-carbonsäure-esters **10a** isoliert.

Die Reaktion von **1a** und **2a** in Gegenwart von H₂O lieferte neben ca. 12% **5a** und ca. 25% **7a** in 53% Ausbeute das 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thion **9a**, ein Hydrolyse-Produkt von **1a**. In einem Kontrollversuch wurde gezeigt, dass unter gleichen Bedingungen, aber ohne **2a**, keine Hydrolyse von **1a** eintritt.

4. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von 6a, 7a, 10a und 11 (s. Tab. 2 und Fig. 1–4)²⁾. – Intensitätsmessung und Verfeinerung. Alle Intensitätsmessungen wurden auf einem Rigaku-AFC5R-Diffraktometer im '(ω -2 θ)-scan'-Modus mit MoK α -Strahlung (Graphit-Monochromator) und einem '12-kW rotating anode generator' durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für Lorentz- und Polarisationsfaktoren und für Absorptionen (empirische Korrekturen, Programm DIFABS [11]) unterzogen. Die Strukturaufklärung mit direkten Methoden erfolgte mit dem Programm-System SHELXS86 [12].

Alle schwereren Atome wurden mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Die meisten H-Atome konnten durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert werden; ihre Lagen wurden mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Die H-Atome der ungeordneten Et-Gruppe von **6a** und der Me-Gruppe von **11** wurden in geometrisch berechneten Lagen ((C–H)-Distanz 0,95 Å) platziert und mit einem isotropen Temp.-Faktor von $1,2 \times B_{eq}$ des jeweiligen C-Atoms versehen. Zur Verfeinerung wurden 'full-matrix least-squares'-Verfahren verwendet. Die kristallographischen Daten sind in der Tab. 2, die Molekülstrukturen in den Fig. 1 und 2 wiedergegeben.

Die neutralen Streufaktoren für die schwereren Atome wurden aus [13a] entnommen, diejenigen für H-Atome aus [14]. In F_c wurden anomale Dispersionseffekte berücksichtigt [15]; die Werte für f' und f'' stammen aus [13b]. Alle Berechnungen wurden unter Benützung des TEXSAN Software Pakets [16] durchgeführt.

Tab. 2. Kristallographische Daten für die Verbindungen **6a**, **7a**, **10a** und **11**

	6a	7a	10a	11
Kristallisiert aus	EtOH	EtOH/CH ₂ Cl ₂	AcOEt	Et ₂ O
Empirische Formel	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₄ S ₄	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄ S ₃	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ S ₂
Formelgewicht	614,85	427,59	335,44	373,48
Kristallfarbe	farblos	farblos	gelb	farblos
Kristallform	Prismen	Platten	Prismen	Prismen
Kristallgrösse	0,15 × 0,32 × 0,35	0,10 × 0,40 × 0,42	0,12 × 0,25 × 0,42	0,20 × 0,38 × 0,40
Kristallsystem	triclin	monoclin	monoclin	triclin
Raumgruppe	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$P2_1/c$	$P\bar{1}$
Z	2	4	4	4
ber. Dichte [gcm ⁻³]	1,358	1,337	1,361	1,352
<i>Gitterparameter</i>				
Zahl der zentrierten Reflexe	20	20	25	24
Bereich [°]	35 < 2 θ < 40	11 < 2 θ < 15	33 < 2 θ < 40	24 < 2 θ < 26
<i>a</i> [Å]	11,956(3)	14,838(5)	10,592(2)	11,939(4)
<i>b</i> [Å]	14,023(2)	7,214(1)	11,738(4)	15,386(4)
<i>c</i> [Å]	9,800(2)	20,148(6)	13,662(2)	10,995(3)
α [°]	106,72(1)	90	90	100,02(3)
β [°]	105,42(2)	100,03(3)	105,51(1)	108,54(2)
γ [°]	92,59(2)	90	90	99,24(3)
<i>V</i> [Å ³]	1503,8(5)	2124(1)	1636,8(6)	1834(1)
Temp. [°C]	–100(1)	–100(1)	–100(1)	–100(1)
Scan-Typ	ω –2 θ	ω –2 θ	ω –2 θ	ω –2 θ

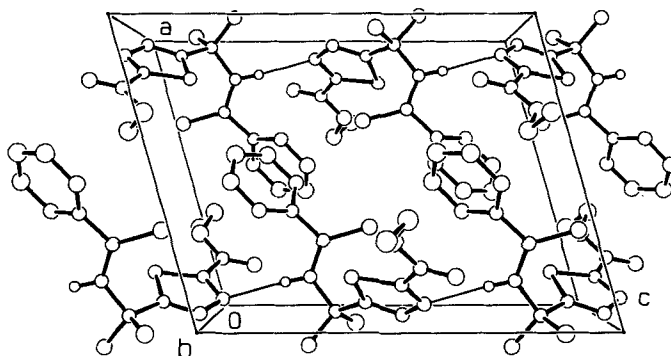
²⁾ Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel sind beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U. K., deponiert und können dort angefordert werden.

Tab. 2 (Forts.)

	6a	7a	10a	11
linearer Absorptionskoeffizient μ (MoK_α) [cm^{-1}]	3,390	3,570	3,205	2,942
Absorptionskorrektur				
min, max	0,762, 1,131	0,758, 1,090	0,748, 1,136	0,870, 1,145
$2\theta_{\text{max}}$ [°]	60	55	60	50
Zahl der gemessenen Reflexe	9151	6276	5226	6794
Zahl der symmetrie-unabhängigen Reflexe	8765	4882	4767	6455
Zahl der verwendeten Reflexe ($I > 3\sigma(I)$)	6114	3090	3521	4814
Zahl der Variablen	492	344	267	579
R	0,0441	0,0409	0,0334	0,0341
R_w^a	0,0431	0,0380	0,0326	0,0327
Goodness of fit	1,834	1,761	1,520	1,688
Final $\Delta_{\text{max}}/\sigma$	0,0007	0,0006	0,0005	0,002
$\Delta\rho$ (max, min) [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	0,55, -0,42	0,30, -0,36	0,32, -0,25	0,28, -0,33

^a) Minimisierte Funktion $\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2$; $1/w = \sigma^2(F_o) + (0,005F_o)^2$

Da die Raumgruppe von **6a** centrosymmetrisch ist, sind die Kristalle racemisch. Die eine Et-Gruppe ($\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{S}$) ist ungeordnet; es wurden zwei Orientierungen dieser Gruppe mit Besetzungsfaktoren von je 0,5 verfeinert. Die Moleküle von **10a** sind durch intermolekulare H-Brücken zu unendlichen, eindimensionalen Ketten, die parallel zur z -Achse verlaufen, verknüpft (Fig. 3). Dabei wirkt die NH-Gruppe als Donor der H-Brücke und das der Ester-Gruppe benachbarte N-Atom des 1,3,4-Thiadiazol-Rings ist Akzeptor ($(\text{N} \cdots \text{N})$ -Distanz 3,114 (2) Å, $(\text{H} \cdots \text{N})$ -Distanz 2,22 (2) Å, Winkel $\text{N}-\text{H} \cdots \text{N}$ 173 (2)°).

Fig. 3. Kristallpackung von **10a**

Die Elementarzelle von **11** enthält zwei unabhängige Moleküle **I** und **II**, die sich aber nur geringfügig in der Konformation des Cyclopentan-Rings unterscheiden. Die grossen Temp.-Faktoren der Ester-Gruppen weisen auf eine geringe Ungeordnetheit oder auf eine signifikante thermische Bewegung hin. Jedes Molekül weist eine intramolekulare H-Brücke zwischen der OH-Gruppe und der Ester-CO-Gruppe auf, wobei ein sechsgliedriger Ring gebildet wird ($(\text{O} \cdots \text{O})$ -Distanz 2,763 (3) bzw. 2,856 (3) Å, $(\text{H} \cdots \text{O})$ -Distanz 1,94 (3) bzw. 2,19 (3) Å, Winkel $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ 150 (3) bzw. 135 (3)°). Die OH-Gruppe von Molekül **II** bildet mit der CO-Gruppe des benachbarten Moleküls **II** auch eine intermolekulare H-Brücke aus ($(\text{O} \cdots \text{O})$ -Distanz 2,815 (3) Å, $(\text{H} \cdots \text{O})$ -Distanz 2,07 (3) Å, Winkel $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ 146 (3)°), wodurch dimere Einheiten gebildet werden (Fig. 4). Die Moleküle **I** bilden keine intermolekularen H-Brücken und liegen als Monomere vor.

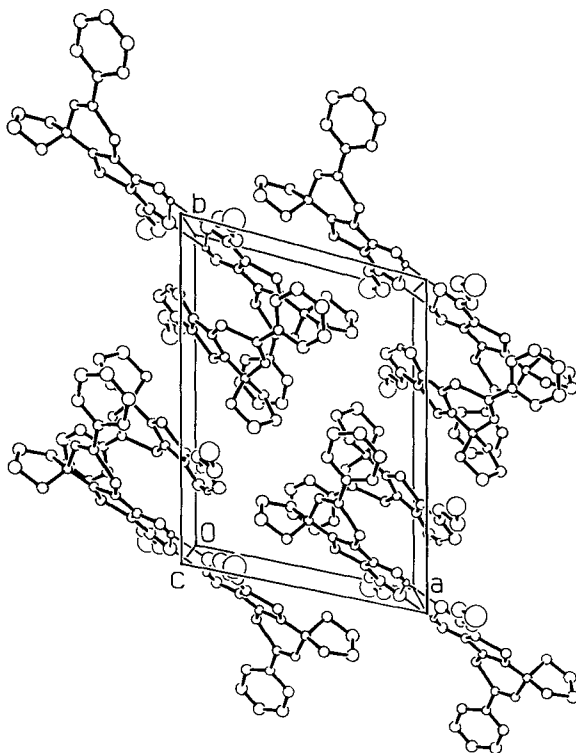


Fig. 4. Kristallpackung von 11

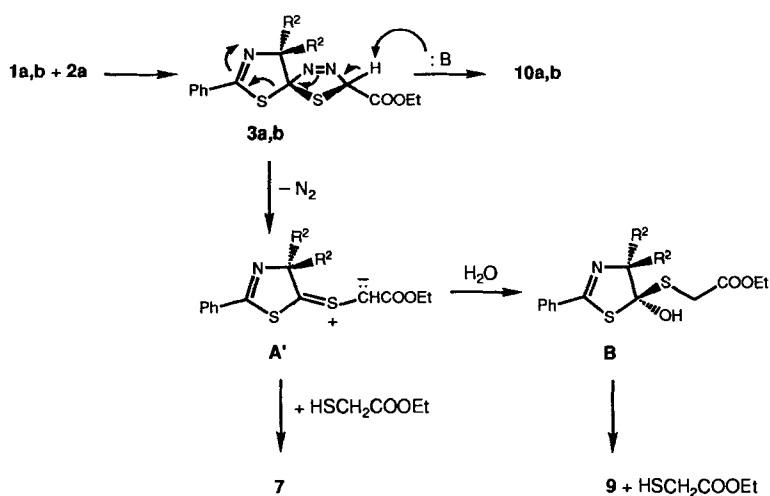
5. Diskussion. – Wie bei den Umsetzungen von **1** mit 2-Diazopropan (**2b**) [1], Diphenyl- (**2c**) [3] und Phenyl diazomethan (**2d**) [4], werden mit Diazoessigsäure-ethylester (**2a**) keine *Schönberg*-Produkte und keine Dimerisierungsprodukte der entsprechenden Thiocarbonyl-ylide **A'** gebildet. Während dies im Falle der aus **2b** und **2c** gebildeten Dipole **A** (*Schema 1*) mit disubstituiertem Ylid-C-Atom auf sterische Hinderung zurückgeführt werden kann, ist im vorliegenden Fall wohl eher eine elektronische Stabilisierung von **A'** (*Schema 4*) durch die Akzeptorwirkung der Ester-Gruppe verantwortlich. Ein Hinweis darauf ist der Befund, wonach die Thiocarbonyl-ylide **A** mit $R^3 = \text{Me}$ oder Ph eine effiziente Elektrocyclisierung zum entsprechenden Thiiran **4** eingehen (*Schema 1*). Die aus **A'** in analoger Weise *via* ein Ethyl-(1,4-dithia-6-azaspiro[2.4]hept-5-en-2-yl)-carboxylat **C** (*Schema 6*) gebildeten Ethyl-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yliden)acetate **5a, b** werden dagegen unter allen gewählten Bedingungen nur in geringen Ausbeuten ($< 10\%$) erhalten. Es muss deshalb angenommen werden, dass die Ester-Gruppe die Elektrocyclisierung des Thiocarbonyl-ylids verlangsamt.

Wie andere 1,3-Dipole (vgl. dazu z. B. [17]), lassen sich die relativ stabilen Thiocarbonyl-ylide **A'** mit Alkoholen und Thiolen abfangen [10]. Dabei wird der Dipol vorerst protoniert und anschliessend das Nucleophil angelagert. Diese 1,3-Addition verläuft im Falle von **A'** regiospezifisch unter Bildung der Addukte **12** (*Schema 4*), d. h. **A'** wird ausschliesslich an dem der Ester-Gruppe benachbarten C-Atom protoniert. Da eine regiospezifische Protonierung z. B. auch bei den eindeutig polarisierten Nitril-oxiden [18]

und Nitril-iminen [19] [20] beobachtet wird, während Nitril-ylide an beiden Enden, d. h. am Nitril- und am Ylid-C-Atom protoniert werden [21] [22] (vgl. [17]), kann angenommen werden, dass das Thiocarbonyl-ylid aus **1** und **2a** im Sinne der in *Schema 4* angegebenen Grenzstruktur **A'** polarisiert ist. Das der Ester-Gruppe benachbarte C-Atom stellt somit das basische (nucleophile) Ende des Dipols und C(5) des Dihydrothiazols das elektrophile Ende dar.

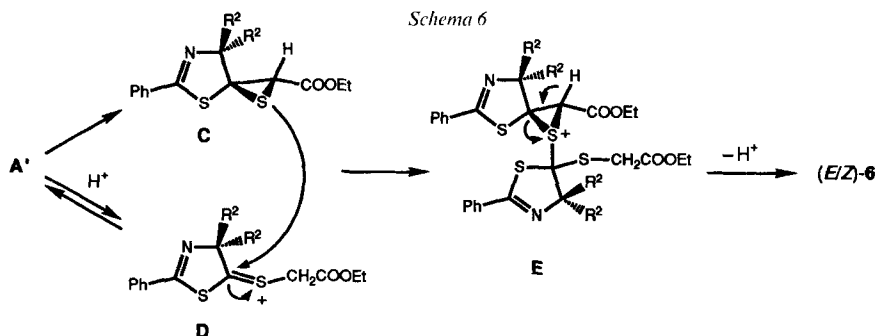
Die unerwarteten Produkte **6–9** können alle über die intermediäre Bildung des Thiocarbonyl-ylids **A'** erklärt werden. Beim Diester **7** handelt es sich um das Abfangprodukt von **A'** mit Ethyl-mercaptoacetat, das aus der Hydrolyse von **A'** durch Spuren von Feuchtigkeit entsteht (*Schema 5*). Als zweites Hydrolyse-Produkt wird aus dem H₂O-Addukt **B** das entsprechende 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thion **9** gebildet.

Schema 5



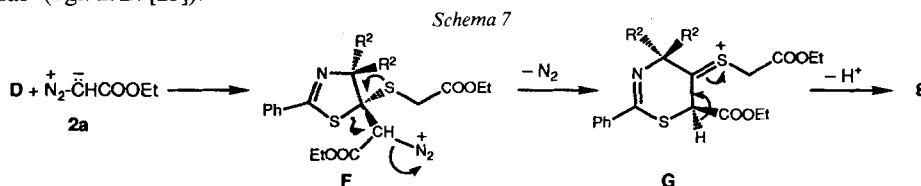
Ein wahrscheinlicher Mechanismus für die Bildung der 'Dimeren' **6** ist in *Schema 6* dargestellt: Dabei addiert sich das Thiiran **C** über das nucleophile Thiiran-S-Atom an ein protoniertes Thiocarbonyl-ylid **D**. Das so gebildete **E** liefert unter Deprotonierung und Öffnung des Thiiran-Rings die Produkte **6**, wobei im Falle von **1b** sowohl das (*E*)- als

Schema 6



auch das (Z)-Isomere erhalten werden. Als Alternative ist ein nucleophiler Angriff des durch Ring-Öffnung von **C** gebildeten Thiols auf **D** möglich.

Eine nucleophile Addition von Diazoessigsäure-ethylester (**2a**) an das protonierte Thiocarbonyl-ylid **D** führt zum Zwischenprodukt **F** (Schema 7), bei dem es sich um einen Vorläufer des 1,3-Thiazin-Derivates **8** handelt. Die Ringerweiterung vom 1,3-Thiazol- zum 1,3-Thiazin-Ring (**F** → **G**) stellt eine Variante der *Demjanoff-Tiffeneau*-Umlagerung dar (vgl. z. B. [23]).



Die Bildung des 1,3,4-Thiadiazol-2-carbonsäure-esters **10** ist einfach über das primäre Cycloaddukt **3** aus **1** und **2a** zu erklären (Schema 5): Abspaltung des aciden H-Atoms an C(2) in **3** führt unter Aromatisierung zur Öffnung des 1,3-Thiazol-Ringes. Diese basenkatalysierte Umlagerung des Cycloadduktes vom Typ **3** ist bereits bei den Addukten aus **1** und Phenyl diazomethan beobachtet worden [4]. Allerdings ist in jenem Falle eine starke Base (DBU) notwendig, während mit **2a** schon Anilin genügt. Sogar in Abwesenheit einer Base wird im Falle der Umsetzung von **1a** und **2a** ohne Lösungsmittel *ca.* 15% **10a** gebildet.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen, Frau *E. Patterson-Vykoukal* für IR-Spektren, den Herren *T. Plüss* und *D. Nanz* für NMR-Spektren, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung. *G.M.* dankt dem Polnischen Komitee zur Förderung wissenschaftlicher Forschung (*KBN*) für Finanzhilfe im Rahmen des Projektes PB 051/P3/93/05.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [3].

1. Umsetzung von 1,3-Thiazol-5-(4H)-thionen **1** mit Diazoessigsäure-ethylester (**2a**). Allgemeine Vorschrift. Eine Lsg. von 1 mmol **1** in 2,5 ml Et_2O wurde bei RT. mit *ca.* 2 mmol **2a** versetzt und 72 h bei RT. gerührt. Dabei änderte sich die Farbe des Gemisches von Orange nach Gelb. Dann wurde mit 1,5 mmol $BF_3 \cdot Et_2O$ versetzt, um überschüssiges **2a** zu zerstören, H_2O zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die H_2O -Phase 3mal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt (RV.).

1.1. Umsetzung von 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-(4H)-thion (**1a**). Es wurden 485 mg (2,19 mmol) **1a** mit 450 mg (3,94 mmol) **2a** umgesetzt und das Gemisch mittels präp. DC (Hexan/ Et_2O 3:1, 3mal eluiert) aufgearbeitet. Die Produkte **6a**, **7a** und **8a** wurden rein erhalten, **5a** und **9a** als Gemisch, das mittels nochmaliger DC (Hexan/ Et_2O 10:1, 3mal eluiert) aufgetrennt wurde.

Ethyl-(4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yliden)acetat (**5a**): 38 mg (6,3%); blassgelbes Öl. R_f 0,8, R_f^2 0,45. IR: 2978m, 2933w, 2905 (sh), 2860w, 1710s, 1618m, 1597s, 1583 (sh), 1448w, 1464 (sh), 1448m, 1378m, 1368w, 1355w, 1340m, 1313w, 1295w, 1170s, 1135 (sh), 1095m, 1038m, 1018w, 1000w, 955m, 911s. 1H -NMR: 7,75–7,7 (m, 2 arom. H); 7,45–7,35 (m, 3 arom. H); 6,11 (s, =CH–); 4,15 (q, $J = 7,2$, CH_2O); 1,54 (s, Me_2C); 1,27 (t, $J = 7,2$, CH_3CH_2). ^{13}C -NMR: 172,6 (s, C=O); 163,8 (s, C=N); 157,7 (s, C(5')); 131,4 (s, 1 arom. C); 128,6, 128,0, 127,9 (3d, 5 arom. CH); 108,0 (d, =CH–); 84,4 (s, C(4')); 60,0 (t, CH_2O); 25,0 (q, $(CH_3)_2C$); 14,2 (q, CH_3CH_2). CI-MS: 278 (5), 277 (14), 276 (100, $[M + 1]^+$).

(E)-Ethyl-2-[[5-[(ethoxycarbonyl) (4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yliden)methyl]thio]-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl]thio]acetat (**6a**): 31 mg (4,6%); farblose Kristalle. R_f 0,3.

Schmp. 115,4–117,6°. IR: 2980m, 2935w, 2910 (sh), 2863w, 1732s, 1687m, 1625m, 1597w, 1578w, 1504w, 1492w, 1463w, 1449m, 1383w, 1368w, 1313 (sh), 1290m, 1177s, 1135 (sh), 1097w, 1072m, 1028m, 1000w, 958s, 910m, 882w. ¹H-NMR: 7,85–7,8 (m, 2 arom. H); 7,8–7,75 (m, 2 arom. H); 7,45–7,35 (m, 6 arom. H); 4,43 (m, CH₂O); 4,01, 4,00 (2q, *J* = 7,2, CH₂O); 3,46, 3,34 (AB, *J* = 14,8, CH₂S); 1,92, 1,80, 1,76, 1,61 (4s, 2 Me₂C); 1,48, 1,09 (2t, *J* = 7,1 bzw. 7,2, 2 CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 176,1, 168,7 (2s, 2 C=O); 166,8, 165,1 (2s, 2 C=N); 160,4 (s, C=CCO₂Et); 132,8, 132,4 (2s, 2 arom. C); 131,5, 131,4, 128,7, 128,6, 127,9, 127,8 (6d, 10 arom. CH); 109,8 (s, C=CCO₂Et); 87,1 (s, CS₃); 86,5, 84,7 (2s, 2 Me₂C); 62,5, 61,5 (2t, 2 CH₂O); 36,0 (t, CH₂S); 28,1, 25,9, 23,9, 23,8 (4q, 2 (CH₃)₂C); 14,4, 13,9 (2q, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 615 (10, [M + 1]⁺), 448 (30), 447 (100), 391 (5), 330 (9), 310 (6), 309 (9), 308 (57, [M/2 + 1]⁺), 276 (26), 239 (6), 223 (6), 222 (45), 206 (24), 204 (8), 145 (10), 105 (9).

Für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung wurden Einkristalle aus EtOH gewonnen.

Ethyl-2-[(ethoxycarbonyl)methylthio]-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl]thioacetat (7a): 169 mg (18,1%); farblose Kristalle. *R*_f 0,45. Schmp. 64,5–67,0°. IR: 2982m, 2935w, 2915 (sh), 2873w, 1730s, 1598m, 1578m, 1490w, 1477 (sh), 1465m, 1448m, 1383m, 1368w, 1330 (sh), 1292s, 1178s, 1162 (sh), 1148s, 1118 (sh), 1097m, 1075m, 1029s, 1004w, 952m, 910s, 868m. ¹H-NMR: 7,75–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,35 (m, 3 arom. H); 4,17 (q, *J* = 7,2, 2 CH₂O); 3,67, 3,61 (AB, *J* = 15,3, 2 CH₂S); 1,58 (s, Me₂C); 1,25 (t, *J* = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 169,2 (s, 2 C=O); 162,2 (s, C=N); 132,7 (s, 1 arom. C); 131,5, 128,5, 127,9 (3d, 5 arom. CH); 88,0 (s, CS₃); 84,4 (s, Me₂C); 61,6 (t, 2 CH₂O); 36,5 (t, 2 CH₂S); 24,3 (q, (CH₃)₂C); 14,0 (q, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 430 (14), 429 (19), 428 (100, [M + 1]⁺), 426 (6), 414 (4), 413 (8), 412 (36), 411 (19), 410 (77), 408 (5). Anal. ber. für C₁₉H₂₅NO₄S₃ (427,61): C 53,37, H 5,89, S 22,50; gef.: C 53,99, H 5,69, S 22,90.

Für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung wurden Einkristalle aus EtOH/CH₂Cl₂ gewonnen.

Ethyl-5-[(ethoxycarbonyl)methylthio]-4,4-dimethyl-2-phenyl-4H-1,3-thiazin-6-carboxylat (8a): 89 mg (10,3%); farbloses Öl. *R*_f 0,6. IR: 2975m, 2930w, 2900w, 2870w, 1725s, 1665m, 1620m, 1578m, 1510w, 1475 (sh), 1460m, 1445m, 1405w, 1383m, 1365m, 1330 (sh), 1290 (sh), 1265s, 1775s, 1160 (sh), 1130m, 1095m, 1050m, 1027s, 915m, 875w. ¹H-NMR: 7,85–7,8 (m, 2 arom. H); 7,45–7,35 (m, 3 arom. H); 4,32 (q, *J* = 7,2, CH₂O); 4,15 (q, *J* = 7,1, CH₂O); 3,53 (s, CH₂S); 1,60 (s, Me₂C); 1,36 (t, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 1,23 (t, *J* = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 168,6, 163,8 (2s, 2 C=O); 153,1 (s, C=N); 136,3 (s, C(5)); 132,8, 130,5 (2s, 1 arom. C, C(6)); 131,1, 128,4, 127,3 (3d, 5 arom. CH); 63,0 (s, Me₂C); 62,2, 61,4 (2t, 2 CH₂O); 38,7 (t, CH₂S); 26,4 (q, (CH₃)₂C); 14,0 (q, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 396 (19), 395 (25), 394 (100, [M + 1]⁺), 308 (9), 287 (7), 256 (19).

4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-on (9a): 93 mg (20,7%); gelbliches Öl. *R*_f¹ 0,8, *R*_f² 0,6. IR: 2985m, 2935w, 2865w, 1828w, 1748m, 1722s, 1662m, 1628 (sh), 1602m, 1581m, 1490m, 1462 (sh), 1451m, 1378m, 1360m, 1335w, 1318m, 1298w, 1157m, 1130m, 1102m, 1078m, 1030w, 999m, 953s, 918m. ¹H-NMR: 7,8–7,75 (m, 2 arom. H); 7,55–7,4 (m, 3 arom. H); 1,50 (s, Me₂C). CI-MS: 208 (5), 207 (13), 206 (100, [M + 1]⁺).

Eine analoge Umsetzung von **1a** mit 2 equiv. **2a** (ohne Lsgm.) ergab neben den Produkten **5a**, **6a**, **7a** und **9a** 110,2 mg (15,0%) *Ethyl-5-[(1-methyl-1-(thiobenzoylamino)ethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxylat] (10a)*: gelbe Kristalle. Schmp. 174,0–174,5°. IR: 3385m, 2980m, 2925w, 1743m, 1720s, 1502m, 1483m, 1467w, 1447s, 1410w, 1383m, 1368m, 1350s, 1310s, 1270m, 1155w, 1118m, 1089s, 1030w, 1011m, 860w. ¹H-NMR: 8,21 (s, NH); 7,75–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,3 (m, 3 arom. H); 4,49 (q, *J* = 7,2, CH₂O); 2,12 (s, Me₂C); 1,43 (t, *J* = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 198,8 (s, C=S); 180,2 (s, C=O); 159,7, 158,2 (2s, C(2), C(5)); 142,3 (s, 1 arom. C); 130,7, 127,9, 127,4 (3d, 5 arom. CH); 62,8 (t, CH₂O); 58,8 (s, Me₂C); 27,9 (q, (CH₃)₂C); 13,9 (q, CH₃CH₂). CI-MS: 338 (11), 337 (19), 336 (100, [M + 1]⁺), 304 (6), 285 (7), 222 (7), 218 (10), 201 (11), 138 (19). Anal. ber. für C₁₅H₁₇N₃O₂S₂ (335,45): C 53,71, H 5,11, N 12,53, S 19,12; gef.: C 53,67, H 5,28, N 12,25, S 19,05.

Für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung geeignete Kristalle wurden aus EtOAc gewonnen.

Bei der Reaktion von 221 mg (1 mmol) **1a** mit 228 mg (2 mmol) **2a** in Gegenwart von 186 mg (2 mmol) Anilin wurden neben geringen Mengen **5a** und **9a** als Hauptprodukt 228,2 mg (68%) **10a** gebildet.

1.2. Umsetzung von 2-Phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-thion (1b). Es wurden 500 mg (2,02 mmol) **1b** mit 460 mg (4,04 mmol) **2a** umgesetzt und das Gemisch mittels MPLC (Hexan/AcOEt 6:1) aufgearbeitet. Die Produkte **5b**, **6b**, **8b** und **9b** wurden rein erhalten. Aus dem Gemisch **6b/7b** kristallisierte **6b** aus; **7b** wurde mittels präp. DC (Hexan/AcOEt 8:1) nachgereinigt.

Ethyl-(2-phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-yliden)acetat (5b): 17 mg (2,7%); blassgelbes Öl. IR: 2950m, 2925 (sh), 2860w, 1686s, 1610m, 1590m, 1443m, 1367m, 1318s, 1255m, 1188s, 1170s, 1140 (sh), 1095 (sh), 1032m, 1000m, 950m, 905m. ¹H-NMR: 7,85–7,75 (m, 2 arom. H); 7,5–7,3 (m, 3 arom. H); 4,19 (q, *J* = 7,1, CH₂O); 2,2–1,6 (m, 4 CH₂); 1,26 (t, *J* = 7,1, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 172,1 (s, C=O); 166,7 (s, C=N); 160,9 (s, C(4')); 132,8 (s, arom. C); 131,2, 128,6, 128,1 (3d, 5 arom. CH); 106,2 (d, =CH–); 94,5 (s, C(5')); 60,4 (t, CH₂O); 44,2, 26,0 (2t, je 2 CH₂); 14,3 (q, CH₃CH₂). EI-MS: 301 (1, M⁺), 228 (8), 217 (5), 216 (15), 215 (100), 214 (6), 203 (10), 201 (8), 187 (33), 182 (21), 170 (18), 127 (5), 121 (10), 112 (7), 104 (6), 103 (6), 88 (7), 86 (48), 84 (76), 77 (7).

(E)-Ethyl-2-{{4-{{f(ethoxycarbonyl)(2-phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-yliden)methyl}thio}-2-phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-yl}thio}acetat (**6b**). Kristallisiert aus der Mischfraktion mit **7b**: 63 mg (9,3%); farblose Kristalle. Schmp. 133,7–135,7°. IR: 2950m, 2865w, 1725s, 1680s, 1617w, 1592w, 1572w, 1500m, 1490m, 1462w, 1444m, 1387w, 1365m, 1285s, 1255s, 1174m, 1152w, 1142m, 1115m, 1092w, 1071w, 1044w, 1023m, 997m, 950m, 940 (sh), 919w, 897w, 870m. ¹H-NMR: 7,9–7,85 (m, 2 arom. H); 7,85–7,75 (m, 2 arom. H); 7,5–7,35 (m, 6 arom. H); 4,55–4,4, 4,1–3,9 (2m, 2 CH₂O); 3,49, 3,37 (AB, J = 14,7, CH₂S); 3,1–2,95, 2,65–2,55 (2m, je 1 H); 2,45–1,7 (m, 14 H); 1,51, 1,12 (2t, J = 7,1, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 176,3, 168,7 (2s, 2 C=O); 166,8, 163,9 (2s, 2 C=N); 159,0 (s, C=CCO₂Et); 133,0, 132,6 (2s, 2 arom. C); 131,3, 131,1, 128,6, 128,0, 127,85, 127,8 (6d, 10 arom. CH); 109,2 (s, C=CCO₂Et); 96,0, 95,8 (2s, 2 C); 85,8 (s, CS₃); 62,3, 61,4 (2t, 2 CH₂O); 36,1 (t, CH₂S); 43,2, 40,7, 36,8, 34,8, 27,0, 26,9, 25,3, 25,0 (8t, 8 CH₂); 14,3, 13,8 (2q, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 669 (14), 668 (22), 667 (55, [M + 1]⁺), 665 (10), 549 (11), 548 (8), 547 (26), 456 (9), 455 (14), 454 (61), 453 (10), 452 (40), 436 (9), 422 (11), 420 (88), 390 (7), 366 (13), 338 (8), 337 (17), 336 (88), 335 (20), 334 (100, [M/2 + 1]⁺), 303 (7), 302 (39), 300 (18), 228 (19), 171 (9). Anal. ber. für C₃₄H₃₈N₂O₄S₄ (666,96): C 61,23, H 5,74, N 4,20, S 19,23; gef.: C 61,33, H 5,99, N 4,41, S 19,28.

(Z)-Ethyl-2-{{4-{{f(ethoxycarbonyl)(2-phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-yliden)methyl}thio}-2-phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-yl}thio}acetat (**6'b**). Mittels präp. DC (Hexan/AcOEt 10:1, 2mal eluiert) nachgereinigt: 45 mg (6,7%); farbloser Festkörper. IR: 2955m, 2865w, 1725s, 1700 (sh), 1610w, 1592w, 1572w, 1485w, 1463w, 1443m, 1400w, 1385w, 1363w, 1290m, 1250s, 1172m, 1150m, 1142m, 1120 (sh), 1095 (sh), 1070w, 1038w, 1022m, 997m, 943m, 903m. ¹H-NMR: 7,85–7,75 (m, 2 arom. H); 7,65–7,55 (m, 2 arom. H); 7,45–7,25 (m, 6 arom. H); 4,35–4,05 (m, 2 CH₂O); 3,76, 3,74 (AB, J = 15,2, CH₂S); 2,75–2,65, 2,4–2,3 (2m, je 1 H); 2,3–1,8 (m, 14 H); 1,36, 1,26 (2t, J = 7,2 bzw. 7,0, 2 CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 182,8, 169,0 (2s, 2 C=O); 165,1, 162,5 (2s, 2 C=N); 156,1 (s, C=CCO₂Et); 133,0, 132,4 (2s, 2 arom. C); 131,1, 131,0, 128,4, 128,3, 128,1, 127,7 (6d, 10 arom. CH); 112,0 (s, C=CCO₂Et); 95,8, 92,2 (2s, 2 C); 89,4 (s, CS₃); 61,5 (t, 2 CH₂O); 36,9 (t, CH₂S); 41,8, 40,4, 36,2, 34,7, 26,4, 24,5, 24,4 (8t, 8 CH₂); 14,0 (q, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 667 (< 1, [M + 1]⁺), 549 (1), 452 (3), 420 (13), 336 (9), 335 (15), 334 (75), 303 (7), 302 (36), 300 (5), 250 (10), 249 (16), 248 (100). Anal. ber. für C₃₄H₃₈N₂O₄S₄ (666,96): C 61,23, H 5,74, N 4,20, S 19,23; gef.: C 61,00, H 5,88, N 3,97, S 19,01.

Ethyl-2-{{4-{{f(ethoxycarbonyl)methyl}thio}-2-phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-yl}thio}acetat (**7b**). Aus der Mutterlauge der Mischfraktion mit **6b**: 79 mg (8,6%); gelbliches Öl. IR: 2970m, 2940 (sh), 2870w, 1730s, 1598m, 1578m, 1490w, 1475 (sh), 1466w, 1448m, 1405w, 1390w, 1368m, 1320 (sh), 1290s, 1175m, 1155m, 1118 (sh), 1096m, 1077w, 1026s, 1000w, 942m, 921w, 864w. ¹H-NMR: 7,8–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,35 (m, 3 arom. H); 4,19, 4,18 (2q, J = 7,2, 2 CH₂O); 3,69, 3,63 (AB, J = 15,4, 2 CH₂S); 2,3–2,15, 2,15–1,95, 1,95–1,8 (3m, 4 CH₂); 1,28 (t, J = 7,2, 2 CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 169,3 (s, 2 C=O); 161,3 (s, 2 C=N); 133,1 (s, arom. C); 131,4, 128,5, 128,0 (3d, 5 arom. CH); 95,5 (s, 1 C); 86,5 (s, CS₃); 61,6 (t, 2 CH₂O); 36,5 (t, 2 CH₂S); 35,8, 24,0 (2t, 4 CH₂); 14,0 (q, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 456 (17), 455 (26), 454 (100, [M + 1]⁺), 438 (27), 437 (21), 436 (88), 392 (21), 391 (77), 374 (13), 330 (7), 313 (8), 249 (6), 248 (42), 232 (9), 204 (10). Anal. ber. für C₂₁H₂₇NO₄S₃ (453,65): C 55,60, H 5,10, N 3,09, S 21,20; gef.: C 55,64, H 5,30, N 2,90, S 20,95.

Ethyl-{{10-{{f(ethoxycarbonyl)methyl}thio}-7-phenyl-8-thia-6-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-9-carboxylat} (**8b**): 202 mg (23,9%); farbloser Festkörper, der sich beim Chromatographieren (präp. DC) und Umkristallisieren in **11** umwandelt. IR: 2970m, 2900w, 2870w, 1725s, 1615m, 1576w, 1512w, 1490w, 1465w, 1445m, 1405w, 1390w, 1367m, 1320w, 1290 (sh), 1260s, 1178m, 1160 (sh), 1126m, 1095w, 1050m, 1028m, 996w, 950w, 930m, 920m. ¹H-NMR: 7,85–7,75 (m, 2 arom. H); 7,45–7,3 (m, 3 arom. H); 4,27, 4,06 (2q, J = 7,1, 2 CH₂O); 3,45 (s, CH₂S); 2,25–2,0, 2,0–1,85, 1,85–1,7 (3m, 4 CH₂); 1,31, 1,15 (2t, J = 7,1, 2 CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 168,5, 163,8 (2s, 2 C=O); 154,1 (s, C=N); 136,4 (s, C(5)); 133,1, 130,5 (2s, 1 arom. C, C(6)); 131,1, 128,4, 127,5 (3d, 5 arom. CH); 74,7 (s, C(4)); 62,2, 61,4 (2t, 2 CH₂O); 38,8 (t, CH₂S); 37,4, 23,3 (2t, 4 CH₂); 14,0, 13,9 (2q, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 422 (12), 421 (25), 420 (100, [M + 1]⁺), 392 (6), 391 (24), 335 (6), 334 (28), 330 (5), 313 (6), 279 (8), 262 (5), 232 (9), 206 (5), 194 (6). Anal. ber. für C₂₇H₂₅NO₄S₂ (419,57): C 60,12, H 6,01, N 3,34, S 15,28; gef.: C 60,10, H 5,95, N 3,34, S 14,95.

2-Phenyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**9b**): 42 mg (9,0%); gelbliches Öl. IR: 2960m, 2875w, 1810w, 1755 (sh), 1720s, 1600m, 1578m, 1490w, 1469w, 1448m, 1440m, 1370w, 1340w, 1330m, 1323m, 1296w, 1252m, 1177m, 1140w, 1108w, 1098w, 1073w, 1022m, 1015 (sh), 1000w, 950m, 920w, 908w. ¹H-NMR: 7,85–7,75 (m, 2 arom. H); 7,55–7,4 (m, 3 arom. H); 2,2–1,9 (m, 4 CH₂). ¹³C-NMR: 212,1 (s, C=O); 160,5 (s, C=N); 133,7 (s, arom. C); 131,6, 128,7, 128,0 (3d, 5 arom. CH); 93,6 (s, C(5)); 39,0, 26,2 (2t, 4 CH₂). CI-MS: 234 (6), 233 (17), 232 (100, [M + 1]⁺), 203 (5), 170 (5).

Eine analoge Umsetzung von **1b** mit 2 equiv. **2a** (ohne Lsgm.) lieferte die gleichen Produkte in vergleichbaren Ausbeuten: **5b** (6,4%), **6b** (8,9%), **6'b** (13,4%), **7b** (10,0%), **8b** (23,0%), **9b** (12,8%).

Die Reaktion von 249 mg (1 mmol) **1b** mit 228 mg (2 mmol) **2a** in Gegenwart von 186 mg (2 mmol) Anilin ergab als Hauptprodukt 231 mg (64%) Ethyl-5-[1-(thiobenzoylamino)cyclopentyl]-1,3,4-thiadiazol-2-carboxylat

(10b). Gelbe Kristalle. Schmp. 176,0–177,3°. IR: 3385m, 2985m, 2875w, 1743m, 1720s, 1502m, 1483m, 1470w, 1449s, 1420w, 1370 (sh), 1356s, 1310s, 1265m, 1172w, 1105s, 1085m, 1028w, 1010w, 1000w, 972w, 860w. ¹H-NMR: 8,09 (s, NH); 7,75–7,0 (m, 2 arom. H); 7,5–7,35 (m, 3 arom. H); 4,49 (q, *J* = 7,2, CH₂O); 2,75–2,6, 2,05–1,9 (2m, 4 CH₂); 1,44 (t, *J* = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 199,2 (s, C=S); 179,8 (s, C=O); 159,5, 158,1 (2s, C(2), C(5)); 142,0 (s, arom. C); 130,6, 127,9, 127,3 (3d, 5 arom. CH); 68,8 (s, C(1')); 62,7 (t, CH₂O); 39,5, 23,7 (2t, 4 CH₂); 13,8 (q, CH₃CH₂). EI-MS: 361 (9, *M*⁺), 328 (6), 226 (9), 225 (55), 224 (61), 197 (11), 172 (13), 171 (100), 170 (11), 169 (7), 138 (13), 137 (40), 127 (7), 121 (40), 114 (12), 104 (33), 103 (10), 94 (8), 93 (6), 77 (18). Anal. ber. für C₁₇H₁₉N₃O₂S₂ (361,49): C 56,49, H 5,20, N 11,62, S 17,74; gef.: C 56,57, H 5,23, N 11,44, S 17,50.

2. Cyclisierung von 8b. Eine Lsg. von 82 mg (0,195 mmol) 8b in 2 ml DMF wurde mit 1 ml 0,5N NaOH versetzt, wobei sich sofort ein weisser Niederschlag bildete. Nach Zugabe von 5 ml H₂O wurde mit AcOH neutralisiert und 3mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt und i. V. eingengt: 50 mg (68,6%) Ethyl-(3-hydroxy-7,7-tetramethylen-5-phenyl-7H-thieno[2,3-*e*][1,3]thiazin)-2-carboxylat (11). Leicht gelblicher Festkörper. Schmp. 79,9–80,5°. IR: 3300–3200w, 2965m, 2875w, 1710w, 1655s (br.), 1608w, 1573 (sh), 1555s, 1480m, 1468m, 1448w, 1400m, 1377s, 1315 (sh), 1300 (sh), 1175w, 1148m, 1135 (sh), 1108w, 1095w, 1078w, 1017m, 998w, 963m, 939w, 912m, 893m. ¹H-NMR: 8,0–7,9 (m, 2 arom. H); 7,55–7,4 (m, 3 arom. H); 4,38 (q, *J* = 7,1, CH₂O); 2,35–2,2, 2,2–2,0, 2,0–1,85 (3m, 4 CH₂); 1,39 (t, *J* = 7,1, CH₃CH₂). CI-MS: 376 (18), 375 (22), 374 (100, [*M* + 1]⁺).

Für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung geeignete Einkristalle wurden bei –20° aus Et₂O erhalten.

3. Umsetzungen von 1a mit 2a in Gegenwart von Nucleophilen. Allgemeine Vorschrift: Eine Lsg. von 1a und 2a in Et₂O wurde mit 2–3 mol-equiv. des Nucleophils versetzt und unter N₂ bei RT. 24–72 h gerührt³. Dabei trat ein Farbumschlag von orange nach gelb ein. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter Kap. 1 beschrieben mittels präp. DC.

3.1. Mit Methyl-mercaptoacetat (= Thioglykolsäure-methylester): 228 mg (1,03 mmol) 1a in 3 ml Et₂O und einer Spatelspitze MgSO₄, 140 mg (1,22 mmol) 2a, 0,1 ml (ca. 1 mmol) Methyl-mercaptoacetat; 15 h. Nach nochmaliger Zugabe von 70 mg (0,61 mmol) 2a wurde weitere 72 h gerührt, MgSO₄ abfiltriert, mit Et₂O gewaschen, das Filtrat i. RV. eingengt und Ethyl-2-[[4,5-dihydro-5-[(methoxycarbonyl)methyl]thio]-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl]thio]acetat (12a) mittels präp. DC (Hexan/Et₂O 3:1) abgetrennt: 210 mg (49%). Gelbliches Öl. IR: 2982m, 2960m, 2910w, 1738s, 1600m, 1578m, 1490w, 1463m, 1448m, 1438m, 1405m, 1385m, 1368m, 1294s, 1175 (sh), 1160s, 1150 (sh), 1100 (sh), 1074w, 1028m, 1010m, 951m. ¹H-NMR: 7,8–7,75 (m, 2 arom. H); 7,55–7,4 (m, 3 arom. H); 4,22 (q, *J* = 7,2, CH₂O); 3,76 (s, MeO); 3,75–3,6 (m, 2 CH₂S); 1,63, 1,62 (2s, Me₂C); 1,31 (t, *J* = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 169,6, 169,1 (2s, 2 C=O); 162,0 (s, C=N); 132,5 (s, arom. C); 131,4, 128,4, 127,8 (3d, 5 arom. CH); 87,9 (s, CS₃); 84,3 (Me₂C); 61,5 (t, CH₂O); 52,4 (q, MeO); 36,4, 36,1 (2t, 2 CH₂S); 24,2, 24,1 (2q, (CH₃)₂C); 13,9 (q, CH₃CH₂). CI-MS: 416 (16), 415 (22), 414 (100, [*M* + 1]⁺), 413 (9), 412 (39), 314 (36), 297 (7), 294 (7), 260 (5), 228 (14), 222 (10), 145 (5).

3.2. Mit Nonan-1-thiol: 120 mg (0,54 mmol) 1a, 111 mg (0,97 mmol) 2a, 0,2 ml (ca. 1 mmol) Nonan-1-thiol; 72 h. DC: Hexan/Et₂O 3:1 (2mal eluiert): 155 mg (61,3%) Ethyl-2-[[4,5-dihydro-4,4-dimethyl-5-(nonylthio)-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl]thio]acetat (12b), 3 mg (2,0%) 5a, 15 mg (13,6%) 9a. In Gegenwart von MgSO₄ wurden 65,9% 12b, 8,2% 5a und 5,9% 9a erhalten.

12b: gelbliches Öl. IR: 2970m, 2950m, 2920s, 2845m, 1727s, 1593m, 1573w, 1485w, 1460m, 1442m, 1379w, 1362w, 1285m, 1255m, 1172m, 1070w, 1022m, 998w, 948m. ¹H-NMR: 7,8–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,3 (m, 3 arom. H); 4,18, 4,17 (AB, *J* = 7,0, CH₂O); 3,60 (s, CH₂S); 2,84, 2,83 (2t, *J* = 6,6, CH₂S); 1,63, 1,55 (2s, Me₂C); 1,7–1,2 (m, 7 CH₂); 0,89 (t, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 169,2 (s, C=O); 162,4 (s, C=N); 132,8 (s, arom. C); 131,2, 128,3, 127,8 (3d, 5 arom. CH); 87,7 (s, CS₃); 84,3 (s, Me₂C); 61,3 (t, CH₂O); 36,4, 34,2 (2t, 2 CH₂S); 31,7, 29,2, 29,0, 28,9, 28,5, 22,5 (6t, 7 CH₂); 24,6 (q, (CH₃)₂C); 13,9 (q, CH₃CH₂). CI-MS: 470 (18), 469 (29), 468 (100, [*M* + 1]⁺), 354 (27), 222 (6). Anal. ber. für C₂₄H₃₇NO₂S₃ (467,76): C 61,63, H 7,97, N 2,99, S 20,56; gef.: C 61,54, H 7,69, N 2,88, S 20,30.

3.3. Mit Propan-2-thiol: 108 mg (0,49 mmol) 1a, 100 mg (0,88 mmol) 2a, 60 µl (ca. 1 mmol) Propan-2-thiol, MgSO₄; 72 h. DC: Hexan/Et₂O 3:1 (2mal eluiert): 97 mg (51,8%) Ethyl-2-[[5-(isopropylthio)-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl]thio]acetat (12c), 5 mg (3,7%) 5a, 10 mg (10,1%) 9a. Das rohe 12c wurde erneut chromatografiert (Hexan/Et₂O 10:1 (3mal eluiert)): 67 mg (36,1%) 12c. Gelbliches Öl. IR: 2970m, 2925w, 2860w, 1729s, 1595w, 1576w, 1488w, 1460w, 1445m, 1382w, 1365w, 1285m, 1175m, 1154m, 1050w, 1027m, 1000w, 950m, 908s. ¹H-NMR: 7,75–7,65 (m, 2 arom. H); 7,45–7,3 (m, 3 arom. H); 4,07, 4,06 (2q, *J* = 7,2, CH₂O); 3,48, 3,44 (AB, *J* = 14,7, CH₂S); 3,28 (sept., *J* = 6,9, Me₂CH); 1,59, 1,41 (2s, (CH₃)₂C); 1,35, 1,31 (2d, *J* = 6,9, (CH₃)₂CH); 1,15 (t, *J* = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 169,3 (s, C=O); 163,1 (s, C=N); 132,8 (s, arom. C); 131,4,

³) In einigen Fällen wurde zum Reaktionsgemisch ein Überschuss an wasserfreiem MgSO₄ gegeben.

128,5, 127,9 (3d, 5 arom. CH); 87,2, 85,0 (2s, C(4), C(5)); 61,4 (*t*, CH₂O); 38,8 (*d*, Me₂CH); 37,0 (*t*, CH₂S); 24,8, 24,4, 24,1 (3*q*, (CH₃)₂C, (CH₃)₂CH); 14,0 (*q*, CH₃CH₂). Anal. ber. für C₁₈H₂₅NO₂S₃ (383,60): C 56,36, H 6,57, N 3,65, S 25,08; gef.: C 56,11, H 6,64, N 3,62, S 24,86.

3.4. Mit Phenylmethanthiol: 108 mg (0,49 mmol) **1a**, 167 mg (1,46 mmol) **2a**, 0,2 ml (*ca.* 1,5 mmol) Phenylmethanthiol; 24 h. DC: Hexan/Et₂O 3:1 (2mal eluiert): 127 mg (60,3%) Ethyl-2-[(4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-5-(phenylmethylthio)-1,3-thiazol-5-yl)thio]acetat (**12d**), 9,8 mg (7,3%) **5a**, 4,9 mg (4,9%) **9a**. **12d** wurde erneut chromatographiert (Hexan/Et₂O 10:1 (3mal eluiert)): 111 mg (52,7%) **12d**. Gelbliches Öl. IR: 2970*m*, 2925*w*, 1728*s*, 1598*w*, 1575*w*, 1492*w*, 1460*w*, 1445*w*, 1381*w*, 1363*w*, 1286*m*, 1173*w*, 1154*w*, 1145 (*sh*), 1070*w*, 1027*w*, 1000*w*, 950*m*, 907*m*. ¹H-NMR: 7,7–7,65 (*m*, 2 arom. H); 7,4–7,15 (*m*, 8 arom. H); 4,10, 4,09 (2*q*, *J* = 7,2, CH₂O); 3,99, 3,94 (*AB*, *J* = 11,7, CH₂S); 3,56 (*s*, PhCH₂); 1,55, 1,51 (2*s*, Me₂C); 1,18 (*t*, *J* = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 169,3 (*s*, C=O); 162,6 (*s*, C=N); 135,9, 132,8 (2*s*, 2 arom. C); 131,4, 129,3, 128,4, 127,9, 127,3 (5*d*, 10 arom. CH); 87,7, 84,5 (2*s*, C(4), C(5)); 61,5 (*t*, CH₂O); 38,8, 36,6 (2*t*, 2 CH₂S); 24,4, 24,3 (2*q*, (CH₃)₂C); 14,0 (*q*, CH₃CH₂). CI-MS: 434 (12), 433 (27), 432 (100, [*M* + 1]⁺). EI-MS: 432 (13, [*M* + 1]⁺), 340 (5), 312 (36), 308 (19), 209 (5), 163 (5), 145 (79), 121 (11), 104 (41), 91 (100), 87 (10), 86 (20), 85 (70), 77 (15). Anal. ber. für C₂₂H₂₅NO₂S₃ (431,64): C 61,22, H 5,84, N 3,25, S 22,29; gef.: C 61,50, H 6,08, N 3,49, S 22,01.

3.5. Mit EtOH: 110 mg (0,50 mmol) **1a**, 102 mg (0,90 mmol) **2a**, 46 mg (*ca.* 1 mmol) EtOH; 72 h. DC: Hexan/AcOEt 4:1 (2mal eluiert): 65 mg (36,9%) Ethyl-2-[(5-ethoxy-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)thio]acetat (**12e**), 6,5 mg (4,8%) **5a**, 8 mg (3,8%) **7a**, 7,6 mg (7,5%) **9a**. In Gegenwart von MgSO₄ wurden 44,0% **12e**, 5,9% **5a**, 6,2% **7a** und 10,0% **9a** erhalten.

12e: farbloses Öl. IR: 2970*m*, 2930*w*, 1730*s*, 1690*w*, 1598*m*, 1576*w*, 1488*w*, 1460*w*, 1445*m*, 1380*w*, 1365*w*, 1315*w*, 1285*m*, 1260*s*, 1172*s*, 1112*m*, 1070*s*, 1026*m*, 1000*w*, 952*m*, 906*s*. ¹H-NMR: 7,8–7,7 (*m*, 2 arom. H); 7,5–7,35 (*m*, 3 arom. H); 4,22 (*q*, *J* = 7,2, CH₂O); 3,83, 3,82 (2*q*, *J* = 7,1, CH₂O); 3,42, 3,36 (*AB*, *J* = 14,7, CH₂S); 1,62, 1,47 (2*s*, Me₂C); 1,31, 1,23 (2*t*, *J* = 7,2 bzw. 7,1, 2 CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 169,5 (*s*, C=O); 160,8 (*s*, C=N); 133,3 (*s*, arom. C); 131,1, 128,4, 127,9 (3*d*, 5 arom. CH); 107,0 (*s*, COS₂); 84,8 (*s*, Me₂C); 62,3, 61,5 (2*t*, 2 CH₂O); 32,0 (*t*, CH₂S); 25,7, 22,5 (2*q*, (CH₃)₂C); 14,6, 14,0 (2*q*, 2 CH₃CH₂). CI-MS: 356 (11), 355 (21), 354 (100, [*M* + 1]⁺), 280 (16), 277 (11), 278 (63), 268 (7), 256 (8). Anal. ber. für C₁₇H₂₃NO₃S₂ (353,51): C 57,76, H 6,56, N 3,96, S 18,14; gef.: C 58,07, H 6,69, N 3,67, S 17,80.

3.6. Mit BuOH: 110 mg (0,50 mmol) **1a**, 115 mg (1,0 mmol) **2a**, 85 mg (*ca.* 1,1 mmol) BuOH; 72 h. DC: Hexan/AcOEt 4:1 (2mal eluiert): 127,8 mg (67,0%) Ethyl-2-[(5-butoxy-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)thio]acetat (**12f**), 1,9 mg (1,4%) **5a**, 6,3 mg (3,0%) **7a**, 5,6 mg (5,5%) **9a**.

12f: farbloses Öl. ¹H-NMR: 7,8–7,7 (*m*, 2 arom. H); 7,5–7,3 (*m*, 3 arom. H); 4,22 (*q*, *J* = 7,1, CH₂O); 3,77 (*q*, *J* = 6,4, CH₂O); 3,42, 3,35 (*AB*, *J* = 14,7, CH₂S); 1,75–1,55 (*m*, CH₂); 1,62, 1,47 (2*s*, Me₂C); 1,45–1,25 (*m*, CH₂); 1,31 (*t*, *J* = 7,1, CH₃CH₂O); 0,90 (*t*, *J* = 7,3, Me). CI-MS: 384 (11), 383 (22), 382 (100, [*M* + 1]⁺), 354 (11), 308 (9), 276 (19).

3.7. Mit *i*-PrOH: 110 mg (0,50 mmol) **1a**, 114 mg (1,0 mmol) **2a**, 61 mg (*ca.* 1 mmol) *i*-PrOH; 72 h. DC: Hexan/AcOEt 4:1 (2mal eluiert): 91,7 mg (49,9%) Ethyl-2-[(4,5-dihydro-5-isopropoxy-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)thio]acetat (**12g**), 1,6 mg (1,2%) **5a**, 32,6 mg (15,5%) **7a**, 16,5 mg (16,1%) **9a**.

12g: farbloses Öl. IR: 2975*m*, 2930*w*, 1730*s*, 1597*w*, 1576*w*, 1488*w*, 1463*w*, 1445*w*, 1380*w*, 1367*w*, 1285*m*, 1260*m*, 1176*m*, 1130*w*, 1095*w*, 1058*s*, 1027*m*, 952*m*, 906*w*. ¹H-NMR: 7,8–7,7 (*m*, 2 arom. H); 7,5–7,3 (*m*, 3 arom. H); 4,34 (*sept.*, *J* = 6,2, Me₂CH); 4,21 (*q*, *J* = 7,1, CH₂O); 3,54, 3,42 (*AB*, *J* = 14,7, CH₂S); 1,60, 1,44 (2*s*, Me₂C); 1,30 (*t*, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 1,26, 1,18 (2*d*, *J* = 6,1, (CH₃)₂CH). ¹³C-NMR: 169,5 (*s*, C=O); 160,8 (*s*, C=N); 133,4 (*s*, arom. C); 131,2, 128,5, 127,9 (3*d*, 5 arom. CH); 112,6 (*s*, COS₂); 85,2 (*s*, Me₂C); 71,6 (*d*, Me₂CH); 61,6 (*t*, CH₂O); 33,1 (*t*, CH₂S); 25,0, 23,9, 23,4, 22,7 (4*q*, (CH₃)₂C, (CH₃)₂CH); 14,1 (*q*, CH₃CH₂). CI-MS: 370 (11), 369 (21), 368 (100, [*M* + 1]⁺), 354 (8). Anal. ber. für C₁₈H₂₅NO₃S₂ (367,54): C 58,82, H 6,86, N 3,81, S 17,45; gef.: C 58,99, H 6,88, N 3,84, S 17,18.

3.8. Mit H₂O: 83 mg (0,38 mmol) **1a**, 77 mg (0,68 mmol) **2a**, 14 mg (*ca.* 0,78 mmol) H₂O; 72 h. DC: Hexan/AcOEt 4:1 (2mal eluiert): 12,4 mg (11,9%) **5a**, 39 mg (24,2%) **7a**, 41,6 mg (53,1%) **9a**.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1825.
- [2] M. Kägi, A. Linden, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1715.
- [3] G. Mlostoń, M. Petit, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 435.
- [4] M. Petit, A. Linden, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1076.
- [5] P. K. Claus, in 'Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie', Ed. D. Klamann, Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, Band E11/2, S. 1344.

- [6] R. Huisgen, C. Fulka, I. Kalwisch, X. Li, G. Mlostoń, J. R. Moran, A. Pröbstl, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, 93, 511.
- [7] Y. Terano, M. Aono, K. Achiwa, *Heterocycles* **1988**, 27, 981.
- [8] I. Kalwisch, X. Li, J. Gottstein, R. Huisgen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7032; G. Mlostoń, R. Huisgen, *Heterocycles* **1985**, 23, 2201; vgl. R. Huisgen, in 'Advances in Cycloaddition', Ed. D. P. Curran, Jai Press Inc., London, 1988, Vol. 1, S. 1.
- [9] C. K. Johnson, ORTEP II. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
- [10] J. Buter, P. W. Reynolds, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2901; G. Mlostoń, R. Huisgen, *ibid.* **1985**, 26, 1053; R. Huisgen, G. Mlostoń, C. Fulka, *Heterocycles* **1985**, 23, 2207.
- [11] N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, 39, 158.
- [12] G. M. Sheldrick, SHELXS-86. *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, 46, 467.
- [13] a) D. T. Cromer, J. T. Waber, in 'International Tables for X-Ray Crystallography', Eds. J. A. Ibers und W. C. Hamilton, The Kynoch Press, Birmingham, 1974, Vol. IV, S. 71; b) D. T. Cromer, *ibid.* S. 149.
- [14] R. F. Stewart, E. R. Davidson, W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 3175.
- [15] J. A. Ibers, W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 781.
- [16] TEXSAN, TEXRAY Single Crystal Structure Analysis Package, Version 5.0. Molecular Structure Corp., The Woodlands, Texas 1989.
- [17] H.-J. Hansen, H. Heimgartner, in '1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry', Ed. A. Padwa, J. Wiley & Sons, New York, 1984, Vol. 1, S. 177.
- [18] Ch. Grundmann, P. Grünanger, 'The Nitrile Oxides', Springer, Berlin, 1971, S. 140ff.
- [19] R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2503.
- [20] M. Märky, H. Meier, A. Wunderli, H. Heimgartner, H. Schmid, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1477; H. Meier, W. Heinzelmann, H. Heimgartner, *Chimia* **1980**, 34, 504, 506.
- [21] P. Claus, P. Gilgen, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, B. Jackson, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2173; K. Dietliker, P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid, *ibid.* **1976**, 59, 2074; K. Dietliker, H. Heimgartner, *ibid.* **1983**, 66, 262.
- [22] A. Padwa, J. Smolanoff, A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4682; A. Padwa, J. K. Rasmussen, A. Tremper, *ibid.* **1976**, 98, 2605.
- [23] H. Krauch, W. Kunz, 'Reaktionen der organischen Chemie', 4. Aufl., Hüthig, Heidelberg, 1969, S. 168, 591.