

93. Radikalische Cyclisierungen von Alkenyl-substituierten 4,5-Dihydro-1,3-thiazol-5-thiolen¹⁾

von Christjohannes Jenny, Peter Wipf und Heinz Heimgartner*

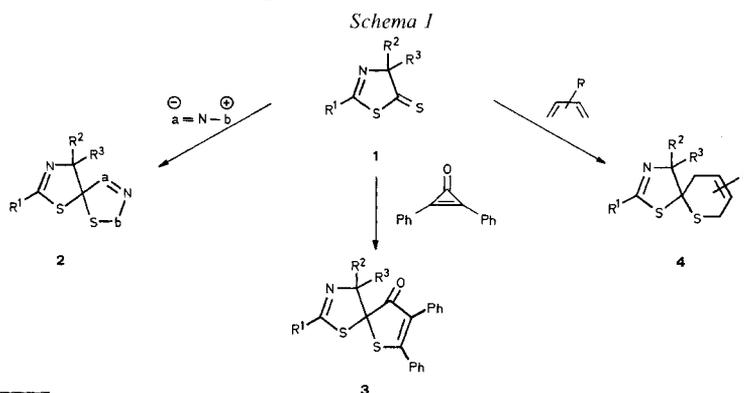
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(12.IV.89)

Radical Cyclizations of Alkenyl-Substituted 4,5-Dihydro-1,3-thiazole-5-thiols

Heating of 5-alkenyl- or 5-alkynyl-4,5-dihydro-1,3-thiazole-5-thiols of type **5** in the presence of a radical initiator gave dithiaspirobicycles in fair-to-excellent yield (*Scheme 3*). Under analogous conditions, the 4,5-dihydro-4-vinyl-1,3-thiazole-5-thiol **5d** underwent a cyclization to give the annellated dithiabicyclic **7** (*Scheme 4*). In this reaction, a minor product **8** was formed by an unknown reaction mechanism. The structure of **8** was established by X-ray crystallography. The starting 1,3-thiazole-5-thiols **5** have been synthesized by carbophilic alkylation of the C=S group of 1,3-thiazole-5(4*H*)-thiones with *Grignard*-reagents or alkylcuprates. The thiazolethiones were obtained by the reaction of 3-amino-2*H*-azirines with thiobenzoic acid followed by sulfurization and cyclization. The 4-benzyl derivative **1b** was thermally rearranged *via* 1,3-benzyl migration to yield the benzyl (1,3-thiazol-5-yl) sulfide **11** (*Scheme 5*).

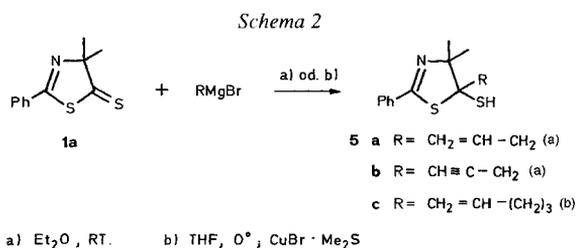
1. Einleitung. – In den letzten Jahren haben wir in mehreren Arbeiten über die Bildung von Dithiaspiroheterocyclen berichtet [1–7]. Ausgehend von 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thionen **1** [1][8][9] wurden durch 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Nitrilium-betainen 1,6-Dithia-3,8-diaza-, 1,6-Dithia-3,4,8-triaza- und 1,6-Dithia-4-oxa-3,8-diazaspiro[4.4]nonadiene **2** [3–5] und *via* Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion 1,6-Dithia-3-azaspiro[4.5]decadiene **4** [7] erhalten (*Schema 1*). Die Umsetzung mit Diphenylcyclopropenon lieferte 1,6-Dithia-3-azaspiro[4.4]nonadiene **3** [2]. Die mit organischen Aziden gebildeten 1,6-Dithia-2,3,4,8-tetraazaspiro[4.4]nonadiene konnten – im Gegensatz zu den übrigen Cycloaddukten – nicht isoliert werden [6]. Sie zerfielen unter den Reaktionsbedingungen spontan zu *N*-(1,3-Thiazol-5(4*H*)-yliden)aminen, N₂ und S.



¹⁾ Vorgetragen (H.H.) am '11th International Congress of Heterocyclic Chemistry', Heidelberg, 16.–21. August 1987.

Spiroheterocyclen vom Typ **3**, die formal Addukte einer C_3 -Einheit an die (C=S)-Gruppe von **1** darstellen, sind *via* 1,3-dipolare Cycloadditionen nicht zugänglich. Wir haben deshalb versucht, solche Systeme durch Cyclisierung entsprechender Vorläufer aufzubauen.

2. Spiroheterocyclen durch radikalische Cyclisierung. – Wie schon früher mitgeteilt wurde [10], reagieren Allyl- und 2-Propinyl-Grignard-Verbindungen mit der (C=S)-Bindung von **1** unter carbophilem Angriff. So sind z.B. durch Umsetzung von 4,4-Dimethyl-2-phenyl-5(4*H*)-thiazol (**1a**) mit Allyl- und 2-Propinylmagnesium-bromid die 4,5-Dihydro-1,3-thiazol-5-thiole **5a** und **5b** hergestellt worden [10] (*Schema 2*). Alkyl- und Phenyl-Grignard-Verbindungen gehen dagegen mit **1** eine thiophile Reaktion ein [11]; ein carbophiler Angriff wurde jedoch mit den entsprechenden Organocupraten beobachtet [11]. Aus diesem Grund setzten wir **1a** mit 4-Pentenylmagnesium-bromid in THF bei 0° in Gegenwart von $CuBr \cdot Me_2S$ um. Die Aufarbeitung nach Zugabe von 1,4-Dithio-D,L-threitol lieferte das (Pent-4-enyl)-Derivat **5c** in 68% Ausbeute (*Schema 2*).

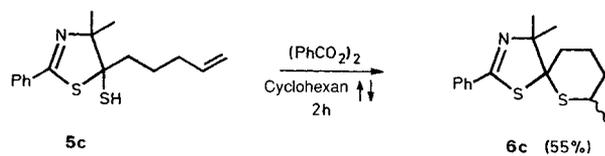
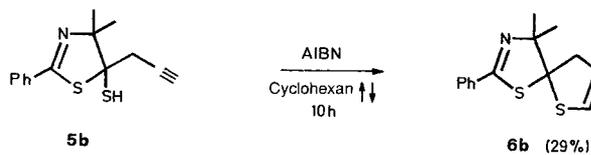
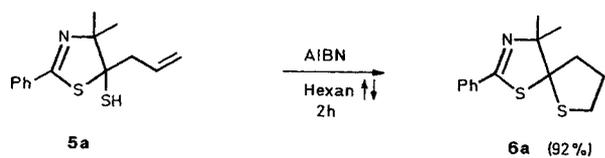


Die Cyclisierungen der Verbindungen **5a–5c** erfolgten thermisch in Gegenwart von α, α' -Azoisobutyronitril (AIBN) oder $(PhCO_2)_2$ als Radikal-Erzeuger. So lieferte z.B. die Allyl-Verbindung **5a** nach 2 h in siedendem Hexan den entsprechenden Spirobicyclus **6a** in 92% Ausbeute (*Schema 3*). Die Reaktion des 2-Propinyl-Derivates **5b** verlief dagegen weniger einheitlich: nach 10 h wurden lediglich 29% des ungesättigten Analogens **6b** isoliert. Die (Pent-4-enyl)-Verbindung **5c** wurde mit $(PhCO_2)_2$ in siedendem Cyclohexan cyclisiert. Nach 2 h wurde als einziges Produkt ein *ca.* (1:1)-Gemisch der diastereoisomeren Spirobicyclen **6c** (*Schema 3*) erhalten.

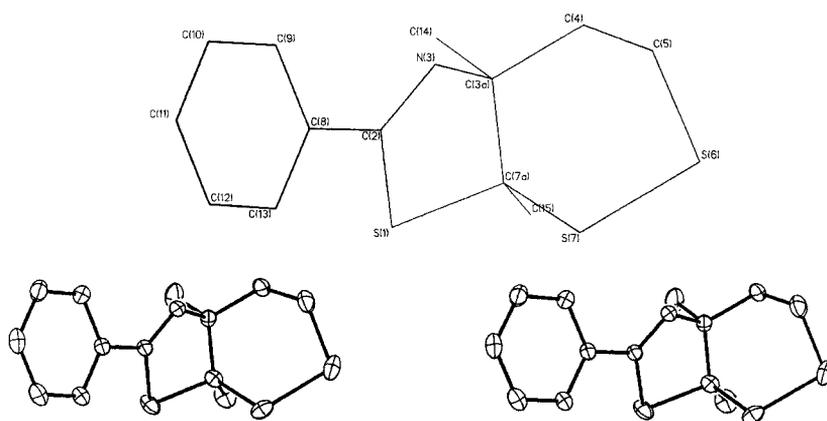
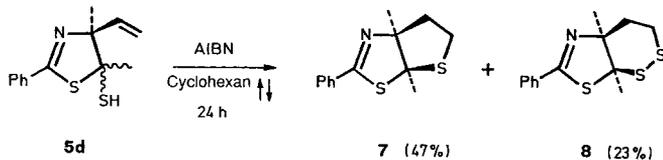
3. Anellierte Bicyclen durch radikalische Cyclisierung. – Beim Versuch, die Bedingungen der radikalischen Cyclisierung von 5-Alkenyl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-thiolen **5a–c** auf das 4-Vinyl-Derivat **5d** zu übertragen, wurde ein (2:1)-Gemisch von zwei Produkten erhalten. Da es sich beim eingesetzten **5d** um ein Diastereoisomerengemisch (*cis/trans-5d*) handelte, erwarteten wir, dass es sich bei den Produkten um das *cis*- und *trans*-Isomere von 3a,4,5,6a-Tetrahydro-3a,6a-dimethyl-2-phenylthiopheno[3,2-*d*]thiazol handelt. Das Hauptprodukt wurde in der Folge anhand seiner spektroskopischen Daten als die *cis*-Verbindung **7** (*Schema 4*) identifiziert. Die Konstitution **8** des Nebenproduktes konnte dagegen erst durch eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung²⁾ ermittelt werden. Sie wies völlig überraschend drei S-Atome und zwei ebenfalls *cis*-verknüpfte Ringe auf (*Figur*).

²⁾ Die Kristallstrukturbestimmung wurde von Dr. R. Prewo, Universität Zürich durchgeführt. Für kristallographische Einzelheiten der Strukturbestimmung s. *Exper. Teil*. Die Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel wurden bei *Cambridge Crystallographic Data Center*, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW, England, deponiert.

Schema 3

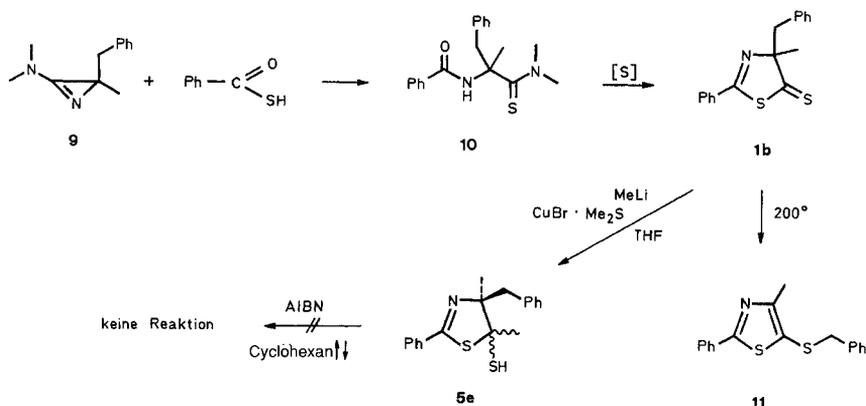


Schema 4

Figur. Stereoprojektion der Molekülstruktur von **8**

Um zu prüfen, ob anstelle von (C=C)- und (C≡C)-Bindungen sich auch Benzol-Ringe an der radikalischen Cyclisierung mit SH-Gruppen beteiligen können, wurde auf dem in *Schema 5* skizzierten Wege das 4-Benzyl-1,3-thiazol-5-thiol **5e** synthetisiert: Umsetzung von Thiobenzoesäure mit dem 3-(Dimethylamino)-2*H*-azirin **9** lieferte in 96% Ausbeute das Monothiodiamid **10**, welches sich bei der Schwefelung mit 2,4-Bis[(4-methylphenyl)thio]-1,3,2λ,4λ⁵-dithiadiphosphetan-2,4-dithion [9] direkt zum 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thion **1b** cyclisierte (80% Ausbeute). Dieses erwies sich als thermisch nicht stabil. Beim Erhitzen in Toluol auf 200° (Bombenrohr) lagerte sich **1b** fast vollständig in Benzyl-(4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)-sulfid (**11**) um (*Schema 5*)³.

Schema 5



Die C-Methylierung von **1b** erfolgte unter den früher beschriebenen Bedingungen [11]: Umsetzung mit MeLi in THF in Gegenwart von überschüssigem CuBr · Me₂S bei 0° lieferte das Thiol **5e** in 76% Ausbeute als (1:1)-Gemisch des *cis*- und *trans*-Isomeren (NMR)⁴. Alle Versuche, durch Erhitzen von **5e** und AIBN oder (PhCO₂)₂ eine Cyclisierung der SH-Gruppe an C(5) mit der PhCH₂-Gruppe an C(4) zu erreichen, schlugen fehl. Unter den für die Bildung von **6a–6c** und **7** verwendeten Bedingungen trat keine Reaktion ein; vielmehr wurde **5e** auch nach 15 h unverändert zurückisoliert.

4. Diskussion. – Radikalische Cyclisierungsreaktionen, insbesondere solche, bei denen eine (C–C)-Bindung geknüpft wird, gewinnen zunehmend an Bedeutung (vgl. [12–14]). Auf diesem Wege können sowohl carbocyclische als auch heterocyclische Systeme aufgebaut werden. Die in *Kap.* 2 und 3 beschriebenen Reaktionen ermöglichen die Synthese spirocyclischer und anellierter Dithiabicyclen *via* intramolekulare, radikalische Cyclisierungen unter Ausbildung einer (C–S)-Bindung. Dabei wird mit Hilfe eines Radikal-

³) Eine formal analoge Umlagerung von 4-Allyl-4-methyl-1,3-thiazol-5(4*H*)-thionen wurde bereits beschrieben [8] [9]. Diese Thio-Claisen-Umlagerungen erfolgten jedoch schon unter den Reaktionsbedingungen der Schwefelung.

⁴) Das zu Vergleichszwecken erwünschte 4-Allyl-4,5-dihydro-4,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-thiol konnte nicht hergestellt werden, da, wie in *Fussnote 3* erwähnt, das entsprechende 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thion nicht stabil ist.

Erzeugers durch H-Abstraktion aus der SH-Gruppe von **5** ein Thiyl-Radikal erzeugt, das sich unter Bildung 5- oder 6gliedriger Thiacyclen an (C=C)- und (C≡C)-Bindungen addiert. Analoge intra- und intermolekulare Additionsreaktionen von Thiyl-Radikalen, die entweder thermisch mit AIBN aus Thiolen oder photochemisch aus Thiophen-2(5H)-onen (dabei erfolgt primär eine Ring-Öffnung zu entsprechenden Thiolen) erzeugt wurden, sind vor kurzem veröffentlicht worden [15]. So gehen beispielsweise aus 5-Propenylthiophen-2(5H)-onen durch Photolyse in Alkoholen gebildete 1-Thiapent-4-enyl-Radikale einen '5-endo-Trig'-Ringschluss [16] zu Thiolanen ein, wobei die Ausbeuten (ca. 15%) allerdings bescheiden sind [15]. Deshalb ist die hohe Ausbeute (92%) des aus **5a** gebildeten Cyclisierungsproduktes **6a** (Schema 3) bemerkenswert. Diese muss wahrscheinlich mit konformationellen Effekten (Entropiebedingte Förderung des Ringschlusses) erklärt werden. Die entsprechende '5-endo-Dig'-Cyclisierung von **5b** verläuft hingegen viel langsamer und mit schlechter Ausbeute (Schema 3).

Die ausschliessliche Bildung des 6gliedrigen Thiacyclus **6c** aus **5c** (das entsprechende 7gliedrige Produkt konnte nicht nachgewiesen werden) entspricht den Erwartungen (vgl. [12][16])⁵⁾. So wurde z.B. in [15] gezeigt, dass die bei der Photolyse von 3-Allylthiophen-2(5H)-onen in Alkoholen gebildeten 1-Thiahepta-3,6-dienyl-Radikale nur 5,6-Dihydro-2H-thiine liefern, der '6-exo-Trig'-Ringschluss also gegenüber dem ebenfalls möglichen '7-endo-Trig'-Ringschluss stark bevorzugt ist.

Obwohl sich bei radikalisch verlaufenden Cyclisierungen unter Bildung von (C–C)-Bindungen der 5gliedrige Ring in der Regel viel rascher bildet als der 6gliedrige (s. z.B. [12][13][15][18])⁶⁾ konnte bei der Bildung von **6a** und **6c** kein signifikanter Unterschied der Geschwindigkeit beobachtet werden: Nach ca. 2 h war unter den gewählten Bedingungen jeweils kein Edukt mehr nachweisbar. Allerdings verlief die Reaktion im Falle von **6c** viel weniger einheitlich⁷⁾.

Eines Kommentars bedarf noch die in Schema 4 dargestellte Umsetzung von **5d**. Obwohl es sich beim eingesetzten 4-Vinyl-1,3-thiazol-5-thiol um ein (1:1)-Gemisch der diastereoisomeren *cis*- und *trans*-Verbindungen handelte, wurde – nicht unerwartet – nur das *cis*-anellierte **7** (47%) gebildet. Aufgrund der Ausbeute kann geschlossen werden, dass die Cyclisierung von *cis*-**5d** fast quantitativ verläuft, während sich *trans*-**5d** nicht direkt cyclisieren lässt. Letzteres muss dagegen für die bis jetzt ungeklärte Bildung von **8** verantwortlich sein. Neben dem Einbau eines weiteren S-Atoms, was vermutlich auf eine intermediäre Bildung eines Disulfids zurückgeführt werden muss, erstaunt dabei vor allem die *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe. Im Verlaufe der Reaktion muss offensichtlich die Konfiguration an C(5) von **5d** geändert werden.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts für Spektren und Analysen, insbesondere Herrn H. Frohofer für Elementaranalysen und IR-Spektren, Frau Dr. A. Lorenzi für Massenspektren, den Herren Dr. R.W. Kunz und M. Hofer für NMR-Spektren und Herrn Dr. R. Prewo für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung. Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, sei für die finanzielle Unterstützung herzlich gedankt.

⁵⁾ Allerdings cyclisiert sich Hex-5-in-1-thiol bevorzugt zum 7gliedrigen Tetrahydrothiepin-Derivat [17].

⁶⁾ Im Falle von 3-Sila-5-hexenyl-Radikalen wird dagegen bevorzugt der 6gliedrige Ring gebildet [19].

⁷⁾ Um einen direkten Vergleich der Bildungsgeschwindigkeiten des 5- und 6gliedrigen Ringes zu erhalten, sind Cyclisierungen mit 4-Allyl- und 5-But-3-enyl-1,3-thiazol-5-thiolen geplant.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [20]. IR-Spektren in CDCl_3 , wenn nicht anders angegeben. ^1H - (200 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (50,4 MHz) in CDCl_3 , Multiplizitäten der Signale aus DEPT-Spektren.

1. Synthese von 4-Benzyl-4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-thion (1b). – 1.1. 2-Benzyl-N,N-dimethylpropansäureamid. Zu 74,7 g (628 mmol) SOCl_2 wurden langsam 68,6 g (418 mmol) 2-Benzylpropansäure (hergestellt aus Diethyl-2-benzylmalonat via Methylierung, Verseifung und Decarboxylierung (90%) oder aus 1-Phenyl-2-propyl-bromid via Grignard-Reaktion mit CO_2 (69%) [21]) getropft und danach solange erhitzt, bis keine Gas-Entwicklung mehr zu beobachten war. Destillation über eine Vigreux-Kolonnen bei $113^\circ/17$ Torr lieferte 67,1 g (88%) farbloses Säure-chlorid. Eine Lsg. von 30,0 g (164,2 mmol) dieses Säure-chlorids in 500 ml abs. Et_2O in einem mit mechanischem Rührer und NH_3 -Kühler ausgestatteten Kolben wurde bei -25 bis -30° mit 16,3 g (362 mmol) kondensiertem Me_2NH versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Der Festkörper wurde abfiltriert, mit Et_2O ausgewaschen, die Mutterlauge eingeeengt und bei $107^\circ/0,8$ Torr über eine Vigreux-Kolonnen destilliert: 28,5 g (91%) farbloses Produkt. IR (Film): 3060w, 3025w, 2967m, 2932m, 2870w, 1642s, 1604w, 1496s, 1453s, 1413m, 1398s, 1371w, 1333w, 1259w, 1144w, 1100w, 1080w, 1057w, 1030w, 761m, 746m, 702s. ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3): 7,23 (s, 5 arom. H); 3,1–2,6 (m, PhCH_2CH_2); 2,89, 2,80 (2s, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 1,16 (d, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$). ^{13}C -NMR: 175,7 (s, CO); 140,1 (s, 1 arom. C); 128,8, 128,1, 126,0 (3d, 5 arom. C); 40,4 (t, PhCH_2); 37,7 (d, C(2)); 36,9, 35,4 (2q, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 17,4 (q, C(3)). MS: 192 (10), 191 (66, M^+), 177 (12), 176 (60), 131 (27), 119 (18), 118 (28), 117 (12), 115 (6), 103 (6), 100 (13), 92 (8), 91 (100), 77 (7), 73 (6), 72 (52), 65 (9), 58 (5). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ (191,28): C 75,35, H 8,96, N 7,32; gef.: C 75,09, H 8,81, N 7,13.

1.2. 2-Benzyl-3-(dimethylamino)-2-methyl-2H-azirin (9). Eine Lsg. von 27,2 g (142 mmol) 2-Benzyl-N,N-dimethylpropansäureamid in ca. 100 ml trockenem CH_2Cl_2 in einem Zweihalskolben mit gekühltem Tropftrichter (-20°) und NH_3 -Kühler (-78°) wurde bei 0° mit ca. 20 ml (280 mmol) kondensiertem COCl_2 versetzt und bei RT. 2 d stehen gelassen. Dann wurde überschüssiges COCl_2 und der grösste Teil des Lsgm. abdestilliert, der Rückstand in 100 ml abs. CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 15,8 g (156 mmol) Et_3N versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Hexan wurde CH_2Cl_2 abdestilliert, das ausgefallene $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ unter N_2 abfiltriert und mit abs. Hexan gewaschen. Die Mutterlauge wurde bei $77^\circ/0,5$ Torr destilliert: 28,1 g (94%) farbloses Chloroamin. Zu einer Suspension von 7,0 g (108 mmol) NaN_3 in 50 ml abs. THF/ Et_2O 1:1 wurden tropfenweise 11,0 g (52,5 mmol) des Chloroamins gegeben und 18 h bei RT. gerührt. Nach Filtration und Abdampfen des Lsgm. wurde im Kugelrohr bei 110 – $120^\circ/0,8$ Torr destilliert: 8,71 g (88%) farbloses 9. IR: 2950m, 2407w, 1773s, 1603w, 1497w, 1454m, 1431m, 1410w, 1376w, 1336m, 1252w, 1150w, 1087m, 1062w, 1031w, 987w, 708m. ^1H -NMR: 7,35–7,15 (m, 5 arom. H); 3,05, 2,79 (AB, $J = 14$, PhCH_2); 2,84 (br. s, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 1,34 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$). ^{13}C -NMR: 166,6 (s, C(3)); 138,9 (s, 1 arom. C); 129,2, 128,0, 126,0 (3d, 5 arom. C); 45,6 (t, PhCH_2); 44,3 (s, C(2)); 39,3, 35,6 (2 br. q, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 23,1 (q, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$). CI-MS: 189 ($[M+1]^+$).

1.3. N-[1-(N,N-Dimethylthiocarbamoyl)-1-methyl-2-phenylethyl]benzamid (10). Eine Lsg. von 600 mg (4,34 mmol) Thiobenzoessäure in 20 ml Et_2O wurde bei 0° mit 817 mg (4,34 mmol) 9 versetzt, 2 h bei 0° gerührt, die Mischung in 100 ml Hexan gegossen, kurz gerührt, ausgefallenes 10 abfiltriert und i.H.V. getrocknet: 1,35 g (96%) 10. Farblose Kristalle. Schmp. 145,4–145,8°. IR: 3210w, 3065w, 3010m, 2940w, 1652s, 1603w, 1581w, 1506s, 1484s, 1456m, 1442m, 1390m, 1374m, 1307w, 1255w, 1156w, 1122w, 1092w, 1048w, 1029w, 877w. ^1H -NMR: 8,56 (br. s, NH); 7,8–7,75 (m, 2 arom. H); 7,5–7,4 (m, 3 arom. H); 7,2–7,15 (m, 3 arom. H); 7,05–7,0 (m, 2 arom. H); 4,10, 3,47 (AB, $J = 14$, PhCH_2); 3,57 (s, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 2,01 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$). ^{13}C -NMR: 204,7 (s, CS); 165,1 (s, CO); 136,5, 135,1 (2s, 2 arom. C); 131,3, 130,0, 128,5, 128,0, 126,8 (5d, 10 arom. C); 63,9 (s, C(1')); 48,6, 44,5 (2q, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 42,4 (t, PhCH_2); 25,1 (q, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$). CI-MS: 327 ($[M+1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$ (326,46): C 69,90, H 6,79, N 8,58, S 9,82; gef.: C 69,73, H 6,81, N 8,49, S 9,75.

1.4. 4-Benzyl-4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-thion (1b). Eine Lsg. von 1,5 g (4,6 mmol) 10 und 2,0 g (9,6 mmol) 2,4-Bis[(4-methylphenyl)thio]-1,3,2λ⁵,4λ³-dithiadiphosphetan-2,4-dithion [9] in 80 ml abs. Toluol/Pyridin 1:1 wurde 2 h zum Sieden erhitzt, die heisse Lsg. in kaltes Hexan gegossen und 3 × mit 2N HCl, 3 × mit 2N NaOH und 1 × mit H_2O ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4), das Lsgm. abgedampft und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , Hexan/ Et_2O 10:1): 1,1 g (80%) 1b. Rotes Öl. IR: 3085w, 3062w, 2988m, 2930w, 1610m, 1583m, 1495m, 1450s, 1368w, 1315w, 1155s, 1098s, 1070w, 1040w, 1001w, 960s, 918m, 890s, 848m, 703s, 690s, 655s, 618m, 609m. ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3): 7,8–7,65 (m, 2 arom. H); 7,55–7,4 (m, 3 arom. H); 7,15 (br. s, 5 arom. H); 3,45, 3,22 (AB, $J = 12$, PhCH_2); 1,70 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$). ^{13}C -NMR: 248,9 (s, C(5)); 162,3 (s, C(2)); 135,4 (s, 2 arom. C); 131,9, 130,4, 128,9, 128,0, 127,6, 126,7 (6d, 10 arom. C); 100,2 (s, C(4)); 49,2 (t, PhCH_2); 28,5 (q, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$). MS: 297 (32, M^+), 221 (12), 220 (18), 206 (13), 180 (17), 179 (14), 121 (12), 117 (15), 104 (16), 103 (12), 92 (10), 91 (100), 77 (15), 65 (13), 59 (15), 51 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NS}_2$ (297,45): C 68,65, H 5,08, N 4,71, S 21,56; gef.: C 68,60, H 5,15, N 4,58, S 21,40.

2. Synthese von 5-Alkenyl-4,5-dihydro-2-phenyl-1,3-thiazol-5-thiolen. – Die Synthesen von *5-Allyl-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-thiol* (**5a**) und *4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-2-phenyl-5-(prop-2-ynyl)-1,3-thiazol-5-thiol* (**5b**) sind schon früher beschrieben worden [10].

2.1. *4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-5-(pent-4-enyl)-2-phenyl-1,3-thiazol-5-thiol* (**5c**). Eine Suspension von 123 mg (0,6 mmol) CuBr · Me₂S in 10 ml abs. THF wurde unter N₂ bei 0° mit 1,2 ml (1,3 mmol) 4-Pentenylmagnesiumbromid (1,2M in Et₂O) versetzt und 5 min gerührt. Dann wurde eine Lsg. von 221 mg (1 mmol) *4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-thion* (**1a**) in 2 ml abs. Toluol zugetropft, 2 h bei 0° gerührt, mit 170 mg (1,1 mmol) 1,4-Dithio-D,L-threitol versetzt und 20 min bei RT. gerührt. Filtration über SiO₂ (Et₂O) und Abdampfen des Lsgm. lieferte ein öliges Rohprodukt, das an SiO₂ (Hexan/Et₂O 10:1) chromatographiert wurde: 200 mg (68%) **5c**. Farbloses Öl. IR: 3065w, 2980s, 2860w, 1641w, 1595m, 1577m, 1488m, 1448s, 1382w, 1361m, 1313w, 1175m, 1127w, 1075w, 1001w, 992w, 955s, 918m, 692s, 662w, 618s. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,95–7,7 (m, 2 arom. H); 7,7–7,25 (m, 3 arom. H); 6,1–5,6 (m, H-C(4')); 5,2–4,7 (m, 2 H-C(5')); 2,35 (s, SH); 2,2–1,3 (m, mit 2s bei 1,62, 1,38, 3 CH₂, 2 CH₃). ¹³C-NMR: 164,2 (s, C(2)); 137,8 (d, C(4')); 133,4 (s, 1 arom. C); 131,1, 128,4, 127,9 (3d, 5 arom. C); 115,1 (t, C(5)); 80,2, 78,2 (2s, C(4), C(5)); 38,2, 33,6, 27,9 (3t, 3 CH₂); 24,1, 21,4 (2q, 2 CH₃). CI-MS: 292 ([M+1]⁺).

2.2. *4-Benzyl-4,5-dihydro-4,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-thiol* (**5e**). Analog zu *Exper. 2.1* wurden aus 246 mg CuBr · Me₂S, 2,4 mmol MeLi und 594 mg (2 mmol) **1b** nach Chromatographie mit Hexan/Et₂O 10:1 478 mg (76%) **5e** (1:1 Diastereoisomerengemisch) erhalten. Farbloses Öl. IR: 3085w, 3065w, 3010m, 2990m, 2930w, 1595s, 1575s, 1495s, 1455m, 1449s, 1380m, 1367w, 1315w, 1178w, 1095m, 1088m, 1031w, 1002w, 956s, 910w, 702s, 692s, 618m. ¹H-NMR (1:1 Diastereoisomerengemisch): 8,85–8,75 (m, 2 arom. H); 7,5–7,2 (m, 8 arom. H); 3,63, 2,80 und 3,35, 2,96 (2AB, J = 12,9 bzw. 13,1, PhCH₂); 2,54, 2,53 (2s, SH); 1,98, 1,96 (2s, CH₃-C(4)); 1,35, 1,25 (2s, CH₃-C(5)). ¹³C-NMR (1:1 Diastereoisomerengemisch): 164,14, 164,09 (2s, C(2)); 138,21, 138,17 (2s, 1 arom. C); 133,4, 133,3 (2s, 1 arom. C); 131,3, 131,1, 131,0, 128,4, 128,1, 127,6, 126,2 (7d, 10 arom. C); 82,9, 82,8, 72,6, 72,5 (4s, C(4), C(5)); 41,8, 39,5 (2t, PhCH₂); 28,6, 28,2 (2q, CH₃-C(4)); 19,6, 17,6 (2q, CH₃-C(5)). MS: 313 (<1, M⁺), 222 (24), 221 (14), 220 (17), 189 (38), 188 (100), 180 (18), 179 (12), 125 (18), 121 (25), 119 (21), 117 (15), 115 (12), 104 (21), 103 (12), 91 (71), 86 (26), 85 (35), 77 (28), 71 (21), 65 (22), 63 (12), 59 (34), 51 (24), 50 (11). Anal. ber. für C₁₈H₁₉NS₂ (313,49): C 68,97, H 6,11, N 4,47; gef.: C 68,83, H 6,48, N 4,26.

3. Radikalische Cyclisierungen. – 3.1. *4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-2-phenylspiro[1,3-thiazol-5,2'-thiolan]* (= *4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,6-dithia-3-azaspiro[4,4]non-2-en*; **6a**). Eine Lsg. von 260 mg (0,99 mmol) **5a** und 5 mg α,α-Azisobutyronitril (AIBN) in 10 ml Hexan wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lsgm. wurde an SiO₂ (Hexan/Et₂O 4:1) chromatographiert: 240 mg (92%) **6a**. Farbloses Öl. IR: 3065w, 2980s, 2870w, 1592m, 1490w, 1465w, 1447m, 1432w, 1380w, 1360m, 1312w, 1175m, 1158w, 1120m, 1075w, 1030w, 1002w, 957s, 922w, 870w, 692s, 678m, 662m, 620m. ¹H-NMR: 7,85–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,3 (m, 3 arom. H); 3,15–2,85 (m, 2 H-C(5')); 2,4–2,0 (m, 2 H-C(4'), 2 H-C(3')); 1,54 (s, 2 CH₃). ¹³C-NMR: 165,8 (s, C(2)); 133,6 (s, 1 arom. C); 131,0, 128,3, 127,8 (3d, 5 arom. C); 88,0 (s, C(4)); 79,2 (s, C(5)); 42,8, 32,4, 30,2 (3t, C(3'), C(4'), C(5')); 25,0, 22,5 (2q, 2 CH₃). MS: 263 (10, M⁺), 146 (12), 145 (100), 104 (31), 84 (13), 55 (10). Anal. ber. für C₁₄H₁₇NS₂ (263,43): C 63,83, H 6,50, N 5,32; gef.: C 63,67, H 6,36, N 5,09.

3.2. *4,5,2',3'-Tetrahydro-4,4-dimethyl-2-phenylspiro[1,3-thiazol-5,2'-thiophen]* (= *4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,6-dithia-3-azaspiro[4,4]nona-2,7-dien*; **6b**). Eine Lsg. von 400 mg (1,85 mmol) **5b** und 200 mg (1,2 mmol) AIBN in 10 ml Cyclohexan wurde 10 h unter Rückfluss erhitzt, dann das Lsgm. abgedampft und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Hexan/Et₂O 8:1): 116 mg (29%) **6b**. Farbloses Öl. IR: 3065w, 2985s, 2940w, 1595m, 1575m, 1490w, 1465w, 1448m, 1385w, 1365m, 1315w, 1187m, 1178m, 1103w, 1075w, 1003w, 962s, 953s, 845w, 712w, 692s, 679s, 652m, 620m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,9–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,3 (m, 3 arom. H); 6,45–6,25 (m, H-C(5')); 5,8–5,6 (m, H-C(4')); 3,2–3,0 (m, 2 H-C(3')); 1,65, 1,42 (2s, 2 CH₃). ¹³C-NMR: 165,3 (s, C(2)); 133,6 (s, 1 arom. C); 131,2, 128,4, 128,0 (3d, 5 arom. C); 126,2 (d, C(5')); 120,7 (d, C(4')); 93,7 (s, C(4)); 79,1 (s, C(5)); 44,5 (t, C(3)); 26,1, 22,8 (2q, 2 CH₃). MS: 261 (11, M⁺), 146 (12), 145 (100), 125 (12), 104 (34), 85 (6), 77 (13), 71 (10), 59 (7), 51 (8).

3.3. *4',5'-Dihydro-4',4',6'-trimethyl-2'-phenylspiro[thian-2,5'-[1,3]thiazol]* (= *4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,6-dithia-3-azaspiro[4,5]dec-2-en*; **6c**). Eine Lsg. von 200 mg (0,69 mmol) **5c** und 30 mg (PhCO₂)₂ in 10 ml Cyclohexan wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, dann das Lsgm. abgedampft und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Hexan/Et₂O 12:1): 110 mg (55%) **6c**. Farbloses Öl. IR: 3060w, 2975s, 2830m, 1575m, 1490w, 1465w, 1447s, 1435w, 1380w, 1361m, 1312w, 1175m, 1162w, 1125w, 1046w, 1030w, 1000w, 955s, 917w, 878w, 690s, 670w, 662m, 618m. ¹H-NMR (ca. (2:1)-Gemisch von Diastereoisomeren): 7,85–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,35 (m, 3 arom. H); 3,2–2,95 (m, H-C(6)); 2,25–1,6 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 1,55, 1,51, 1,38 (3s, 2 CH₃); 1,42, 1,22 (2d, ca. 1:2, J = 7,1, 6,7, CH₂-C(6)). ¹³C-NMR (Diastereoisomerengemisch): 164,7 (s, C(2)); 133,9, 133,7 (2s, 1 arom. C); 131,1, 128,4, 128,0 (3d, 5 arom. C); 81,9, 73,7, 80,5, 79,4 (4s, ca. 1:1:3:3,

C(4'), C(5'')); 39,1, 36,5 (2*d*, ca. 2:1, C(6)); 35,6, 34,9, 27,0, 35,5, 32,7, 20,0 (6*t*, ca. 2:2:2:1:1:1, C(3), C(4), C(5)); 23,6, 22,3, 22,1, 23,2, 22,0, 21,2 (6*q*, ca. 1:1:1:3:3:3, 3 CH₃). CI-MS: 292 ([M+1]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₂₁NS₂ (291,48): C 65,93, H 7,26, N 4,81, S 22,00; gef.: C 65,93, H 7,26, N 4,56, S 21,91.

3.4. *cis-3a,4,5,6a-Tetrahydro-3a,6a-dimethyl-2-phenylthiopheno[3,2-d][1,3]thiazol (7) und cis-3a,4,5,7a-Tetrahydro-3a,7a-dimethyl-2-phenyl[1,2]dithiino[4,3-d][1,3]thiazol (8)*. Eine Lsg. von 470 mg (1,88 mmol) **5d** [11] in 20 ml Cyclohexan wurde mit 305 mg (1,86 mmol) AIBN versetzt, entgast und unter Ar zum Sieden erhitzt. Nach 6 h und 14 h wurden weitere 150 mg (0,91 mmol) bzw. 50 mg (0,91 mmol) AIBN zugegeben, nach weiteren 4 h das Lsgm. abgedampft und der Rückstand chromatographiert ('flash'-Chromatographie [22], AcOEt/Hexan 1:12,5): 40 mg (9%) **5d**, 340 mg eines (2:1)-Gemisches von **7** und **8**. Erneute 'flash'-Chromatographie dieses Gemisches mit Toluol und Elution mit AcOEt/Hexan 1:4 lieferte 220 mg (47%) **7** und 110 mg (23%) **8**.

Daten von 7: farblose Kristalle. Schmp. 47–49°. IR: 3065*w*, 2980*s*, 2935*m*, 2860*w*, 1607*m*, 1596*m*, 1578*s*, 1492*m*, 1449*s*, 1437*m*, 1380*m*, 1369*w*, 1313*w*, 1261*s*, 1178*w*, 1144*w*, 1081*s*, 1047*w*, 1001*w*, 979*w*, 955*s*, 923*w*, 691*s*. ¹H-NMR: 7,8–7,7 (*m*, 2 arom. H); 7,45–7,3 (*m*, 3 arom. H); 3,15–2,8 (*m*, 2 H–C(5)); 2,2–2,1 (*m*, 2 H–C(4)); 1,87, 1,38 (2*s*, 2 CH₃). ¹³C-NMR: 164,8 (*s*, C(2)); 133,4 (*s*, 1 arom. C); 131,1, 128,3, 128,1 (3*d*, 5 arom. C); 91,8 (*s*, C(3a)); 79,1 (*s*, C(6a)); 41,8 (*t*, C(5)); 31,7 (*t*, C(4)); 27,7, 18,8 (2*q*, 2 CH₃). CI-MS: 250 ([M+1]⁺). Anal. ber. für C₁₃H₁₅NS₂ (249,40): C 62,61, H 6,06, N 5,62, S 25,71; gef.: C 62,87, H 6,16, N 5,39, S 25,54.

Daten von 8: farblose Kristalle. Schmp. 90–91°. IR: 3065*w*, 3003*m*, 2980*m*, 2935*m*, 2915*m*, 1603*m*, 1596*m*, 1576*m*, 1491*m*, 1459*s*, 1442*m*, 1410*m*, 1379*m*, 1369*m*, 1312*w*, 1300*w*, 1267*s*, 1178*w*, 1087*s*, 1070*m*, 1050*w*, 1028*w*, 1001*w*, 967*s*, 949*s*, 913*w*, 897*w*, 691*s*. ¹H-NMR: 7,85–7,75 (*m*, 2 arom. H); 7,55–7,35 (*m*, 3 arom. H); 3,4–3,25, 2,85–2,65, 2,1–1,9 (3*m*, 2 H–C(5), 2 H–C(4)); 2,13, 1,24 (2*s*, 2 CH₃). ¹³C-NMR: 166,2 (*s*, C(2)); 133,4 (*s*, 1 arom. C); 131,4, 128,5, 128,0 (3*d*, 5 arom. C); 79,3 (*s*, C(3a)); 68,8 (*s*, C(7a)); 35,2, 31,4 (2*t*, C(5), C(4)); 22,4, 19,6 (2*q*, 2 CH₃). CI-MS: 282 ([M+1]⁺). Anal. ber. für C₁₃H₁₅NS₂ (281,46): C 55,48, H 5,37, N 4,98, S 34,18; gef.: C 55,23, H 5,35, N 5,17, S 33,92.

4. Thermische Isomerisierung von 1b. – Eine Lsg. von 297 mg (1 mmol) **1b** in 3 ml Toluol wurde im entgasten Bombenrohr 2 h auf 200° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lsgm. wurde der ölige Rückstand chromatographiert (SiO₂, Hexan/Et₂O 8:1): 270 mg (90%) *Benzyl-(4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)-sulfid (11)*. IR: 3090*w*, 3065*w*, 3010*m*, 2980*m*, 2930*w*, 1602*w*, 1505*m*, 1497*s*, 1455*s*, 1430*m*, 1372*w*, 1315*w*, 1072*w*, 1065*w*, 1030*w*, 1002*m*, 985*w*, 917*w*, 706*s*, 690*w*, 662*w*, 650*m*. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,95–7,75 (*m*, 2 arom. H); 7,5–7,1 (*m*, 8 arom. H); 3,90 (*s*, PhCH₂); 2,20 (*s*, CH₃). ¹³C-NMR: 168,9 (*s*, C(5)); 159,2 (*s*, C(2)); 137,2, 133,4 (2*s*, 2 arom. C); 130,1, 128,9, 128,8, 128,5, 127,3, 126,3 (6*d*, 10 arom. C); 122,1 (*s*, C(4)); 42,8 (*t*, PhCH₂); 15,3 (*q*, CH₃). CI-MS: 298 ([M+1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₁₅NS₂ (297,44): C 68,65, H 5,08, N 4,71, S 21,56; gef.: C 68,46, H 5,08, N 4,47, S 21,32.

5. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von 8. – Kristallisation von **8** aus Hexan bei –18° lieferte für die Kristallstrukturbestimmung geeignete, farblose Kristalle vom Schmp. 91°. Die Intensitätsmessungen erfolgten auf einem Nicolet-R3-Diffraktometer mit Tieftemperaturzusatz LT-1 bei ca. –140° mit MoK α -Strahlung (Graphit-Monochromator) im ' ω -scan' ($2\theta_{\max} = 77^\circ$). Die 7184 symmetrieunabhängigen Reflexe wurden den üblichen Korrekturen unterworfen (ohne Absorptionskorrektur). Die Strukturauflösung durch direkte Methoden und die Verfeinerung erfolgten mit dem Programmsystem SHELXTL, Version 5.1 [23]. Die H-Atome wurden durch Differenz-Elektronendichteberechnungen lokalisiert. Sie wurden mit isotropen, die übrigen Atome mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. In einer geblockten Kaskadenverfeinerung (ca. 100 Variablen/Block) wurden die 214 Variablen unter Einschluss aller symmetrieunabhängigen Reflexe, die nach der Formel $w = 1/(\sigma^2(F) + 0,0007F^2)$ gewichtet wurden, zur vollständigen Konvergenz gebracht. $R = 0,061$, $R_w = 0,060$.

Kristallographische Daten: Formel C₁₃H₁₅NS₂ (281,46). Zellparameter⁷⁾: $a = 12,925(2)$, $b = 9,113(1)$, $c = 12,461(1)$ Å, $\beta = 112,33(1)^\circ$; $V = 1357,7(3)$ Å³; $\rho_c = 1,377$ Mg·m⁻³. Monokline Raumgruppe $P2_1/C$, centrosymmetrisch, $Z = 4$.

⁷⁾ Zur Berechnung der Gitterkonstanten wurden 88 Reflexe mit $45^\circ < 2\theta < 53^\circ$ verwendet.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, *Croat. Chem. Acta* **1986**, *59*, 237.
- [2] Ch. Jenny, D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3059.
- [3] D. Obrecht, R. Prewo, J.H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1825.
- [4] Th. Büchel, R. Prewo, J.H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 534.
- [5] P. Wipf, H. Heimgartner, *Chimia* **1984**, *38*, 357; P. Wipf, R. Prewo, J.H. Bieri, G. Germain, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1177.
- [6] S. Pekcan, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1673.
- [7] P. Tromm, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2071.
- [8] Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 374.
- [9] P. Wipf, Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1001.
- [10] Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 773.
- [11] Ch. Jenny, P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1837.
- [12] B. Giese, 'Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds', Pergamon Press, Oxford, 1986.
- [13] D.P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417, 489.
- [14] H. Fischer, H. Heimgartner, Eds., 'Organic Free Radicals', Proceedings of the Fifth International Symposium, Zürich 1988, Springer-Verlag, Heidelberg, 1988.
- [15] R. Kieseletter, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 83 und dort zit. Lit.
- [16] J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; J.E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R.C. Thomas, *ibid.* **1976**, 736.
- [17] C. Dupuy, M.P. Crozet, J.M. Surzur, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1980**, 361.
- [18] Z. Cekovic, R. Saicic, [14], S. 21; B. Vacher, A. Samat, M. Chanon, *ibid.* S. 23; D.P. Curran, *ibid.* S. 33; F. MacCorquodale, J.C. Walton, *ibid.* S. 111; T.V. Rajanbabu, *ibid.* S. 159; H.J. Schäfer, L. Feldhues, G. Dralle, *ibid.* S. 185.
- [19] J.W. Wilt, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3979; I. De Riggi, J.-M. Surzur, M.P. Bertrand, [14], S. 199.
- [20] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153; K. Dietliker, H. Heimgartner, *ibid.* **1983**, *66*, 262.
- [21] P. Wipf, Dissertation, Universität Zürich, 1987.
- [22] W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [23] G.M. Sheldrick, SHELXTL, an integrated system for solving, refining and displaying crystal structures from diffraction data, version 5.1, 1986.