

125. Synthese von 4-Benzylthio- und 4-(Arylthio)-1,3-oxazol-5(2H)-onen

von Peter Wipf¹⁾, Roland Prewo²⁾, Jost H. Bieri²⁾ und Heinz Heimgartner*

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

und Vassilios Nastopoulos²⁾ und Gabriel Germain²⁾

Unité de Chimie Physique Moléculaire et de Cristallographie, Université Catholique de Louvain,
Bâtiment Lavoisier, B-1348 Louvain-la-Neuve

(3. VI. 87)

Synthesis of 4-(Benzylthio)- and 4-(Arylthio)-1,3-oxazole-5(2H)-ones

Following a known procedure, 4-(benzylthio)-1,3-oxazol-5(2H)-one (**4a**) was synthesized starting from sodium cyanodithioformate (**1**) and cyclohexanone (*Scheme 1*). The structure of the intermediate 4-(benzylthio)-1,3-thiazol-5(2H)-one (**3a**) was established by X-ray crystallography. An alternative route was developed for the synthesis of 4-(arylthio)-1,3-oxazol-5(2H)-ones which are not accessible by the former reaction. Treatment of ethyl cyanoformate (**5**) with a thiophenol in the presence of catalytic amounts of Et₂NH and TiCl₄, followed by addition of a ketone and BF₃·Et₂O in a one-pot-reaction, gave **4f-i** in low-to-fair yields (*Scheme 3*). Both synthetic pathways – complementary as for benzyl-S and aryl-S derivatives – seem to be limited with respect to variation of substituents of the ketone.

1. Einleitung. – Vor längerer Zeit haben wir uns intensiv mit der Erzeugung und der Reaktivität von Nitril-yliden befasst (s. die in [1] zit. Lit.). Bezüglich der Regioselektivität der 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Nitril-yliden interessierte insbesondere der Einfluss von Substituenten am Nitril-C-Atom. Da Nitril-ylide u. a. durch Thermolyse oder Photolyse von 1,3-Oxazol-5(2H)-onen erzeugt werden können, schien uns die von Kibbel und Teller beschriebene Synthese [2–4]³⁾ für 4-(Benzylthio)-1,3-oxazol-5(2H)-on einen Zugang zu den bisher nicht bekannten thio-substituierten Nitril-yliden zu ermöglichen.

Erste Versuche mit dem nach [2–6] hergestellten Cyclohexanspiro-2'-[4']-(benzylthio)-1',3'-oxazol-5'(2'H)-on (**4a**) verliefen positiv: Die Thermolyse in Gegenwart von Acetylendicarbonsäure-dimethylester lieferte Cyclohexanspiro-2'-[5']-(benzylthio)-2'H-pyrrol-3',5'-dicarbonsäure-dimethylester, das Produkt der Cycloaddition des entsprechenden Nitril-ylids [7]. Aus diesem Grunde haben wir versucht, die Synthese von Kibbel und Teller auf anders substituierte Vertreter zu verallgemeinern, was uns aber nicht gelungen ist. Auf der Suche nach alternativen Synthesewegen sind wir auf eine TiCl₄-katalysierte Reaktion gestossen, welche die Herstellung von 4-(Arylthio)-1,3-oxazol-5(2H)-onen ausgehend von Cyanameisensäure-ethylester ermöglicht (vgl. [8]).

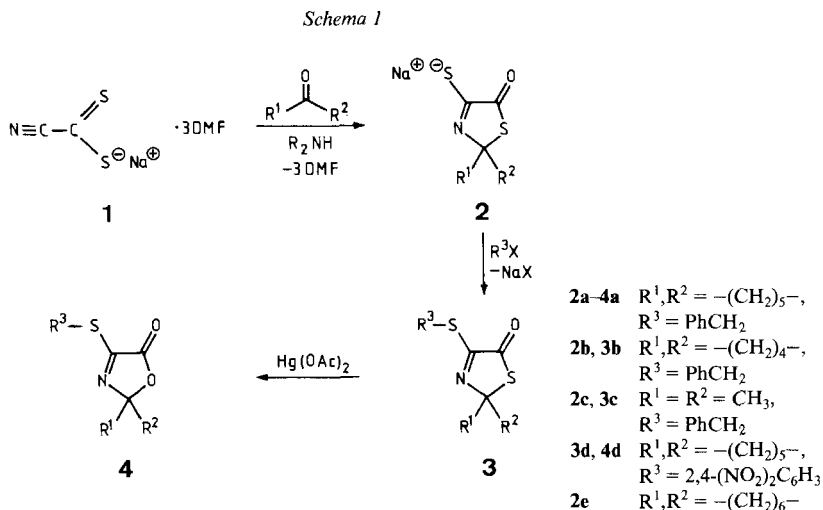
In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der Versuche zur Verallgemeinerung des bekannten sowie zum neuen Verfahren beschrieben.

¹⁾ Teil der Diplomarbeit von P. W., Universität Zürich, 1984.

²⁾ Durchführung der Röntgen-Kristallstrukturbestimmung.

³⁾ Herrn Prof. H. U. Kibbel, Universität Rostock, sei für detaillierte Angaben zu den Synthesen bestens gedankt (vgl. [5–6]).

2. Synthese von 4-Benzylthio-1,3-oxazol-5(2H)-onen aus Natrium-cyanodithioformiat. – Die Umsetzung von Natrium-cyanodithioformiat (**1**) [9], Cyclohexanon und Et₂NH (Molverh. 1:1:1) nach [3] [4]³) lieferte rohes 2,5-Dihydro-5-oxo-1,3-thiazol-4-thiolat **2a** (R¹,R² = -(CH₂)₅-) in 66% Ausbeute (*Schema 1*). In analoger Weise verliefen die Reaktionen mit Aceton (R¹ = R² = CH₃), Cyclopentanon (R¹,R² = -(CH₂)₄-) und Cycloheptanon (R¹,R² = -(CH₂)₆-), wobei die Ausbeuten an **2** aber deutlich geringer waren (35%, 10% bzw. Spuren). Bei den Umsetzungen mit aromatischen Ketonen (Acetophenon, Benzophenon, α -Tetralon *etc.*) sowie mit Hexachloraceton oder Trifluoracetophenon konnten keine Produkte vom Typ **2** nachgewiesen werden⁴).



Der frappante Reaktivitätsunterschied bei den cyclischen Ketonen mit 5–7 Ringgliedern wurde in einem weiteren Experiment bestätigt: die drei alicyclischen Ketone wurden parallel zueinander unter gleichen Bedingungen (Et₂O, RT.) mit **1** umgesetzt. Das Verhältnis der Ausbeuten an 5-/6-/7Ring-Derivat (**2b**, **a** und **e**) betrug *ca.* 10:70:1.

Die rohen Natrium-thiolate **2a–c** wurden in MeOH mit Benzyl-bromid alkyliert, wonach die Benzylthio-Derivate **3a** und **3c** als kristalline Verbindungen in 79,5 bzw. 51% Ausbeute anfielen, während **3b** als wenig beständiges, violettes Öl (50,4%) erhalten wurde. Die Struktur von **3a** wurde durch eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung gesichert (*Kap. 4*).

Zur Bildung des 4-(2,4-Dinitrophenylthio)-1,3-thiazol-5(2H)-ons **3d** wurde eine Lösung des Thiolats **2a** in MeOH mit einer äquimolaren Menge 2,4-Dinitrofluorbenzol umgesetzt. Die gewünschte Verbindung wurde in 57% Ausbeute erhalten.

Als besonders kritisch in der von *Kibbel* und *Teller* beschriebenen Synthese erwies sich in unseren Händen die Entschwefelungsreaktion (vgl. [4] [6]). Zwar lieferte die Behandlung von **3a** mit Hg(OAc)₂ in Aceton/AcOH unter Rückfluss in 59% Ausbeute das gewünschte 1,3-Oxazol-5(2H)-on **4a** als farblose Kristalle; bei der analogen Umsetzung

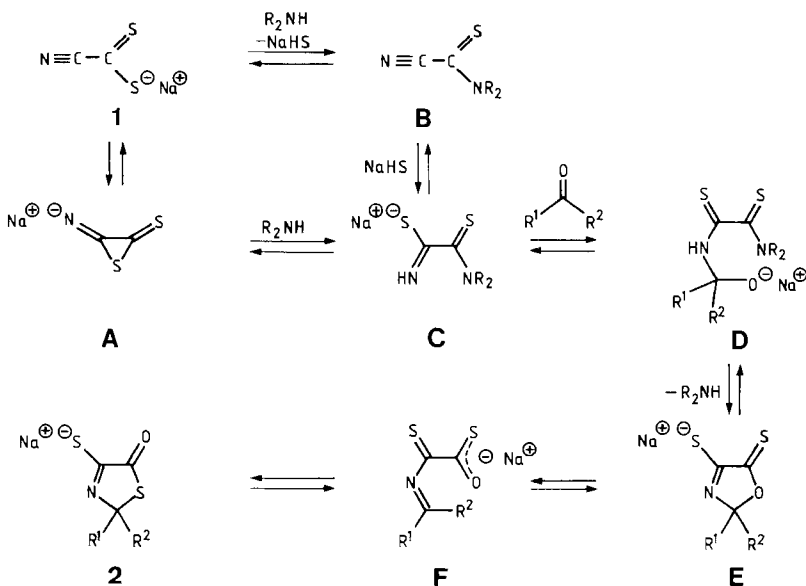
⁴) Die Durchführung der Versuche unter Lichtausschluss, bei verschiedenen Temperaturen und nach Zugabe von BF₃ oder ZnCl₂ als Katalysatoren führte zu keiner Verbesserung der Ergebnisse.

von **3d** wurde jedoch in nur geringer Ausbeute ein Gemisch **3d/4d** erhalten. Im Falle von **3b** und **3c** bildeten sich keine 1,3-Oxazol-5(2*H*)-one; es wurden nur Zersetzungsprodukte nachgewiesen.

Der Verallgemeinerung dieses Syntheseweges zu den 1,3-Oxazol-5(2*H*)-onen **4** sind offenbar enge Grenzen gesetzt.

Eines Kommentars bedarf noch die Bildung der Dihydro-1,3-thiazol-4-thiolate **2**. Für diese erstaunliche Reaktion schlagen wir den in *Schema 2* skizzierten Mechanismus vor⁵⁾. Dabei führt die Addition des sekundärenamins an **1** zum Oxalsäure-Derivat **C**, wobei entweder das Thiiran **A** oder das Cyanameisensäure-thioamid **B** als Zwischenprodukt auftritt (vgl. [3] [10]). Das Thioamid-Anion in **C** greift dann das Keton nucleophil an, wobei das Zwischenprodukt **D** gebildet wird, das sich unter Abspaltung des sekundärenamins zum 2,5-Dihydro-5-thiooxol-1,3-oxazol-4-thiolat **E** cyclisiert. Die Isomerisierung zum isolierten Produkt **2** erfolgt – in Analogie zur leicht verlaufenden Umlagerung von 1,3-Oxazol-5(4*H*)-thionen zu 1,3-Thiazol-5(4*H*)-onen (s. z. B. [11] [12]) – *via* das offenkettige Zwischenprodukt **F**. Wie in den erwähnten, vergleichbaren Fällen dürfte es sich bei **2** aufgrund des Vorliegens der (C=O)-Bindung – verglichen mit der (C=S)-Bindung in **E** – um das thermodynamisch stabilere Produkt handeln.

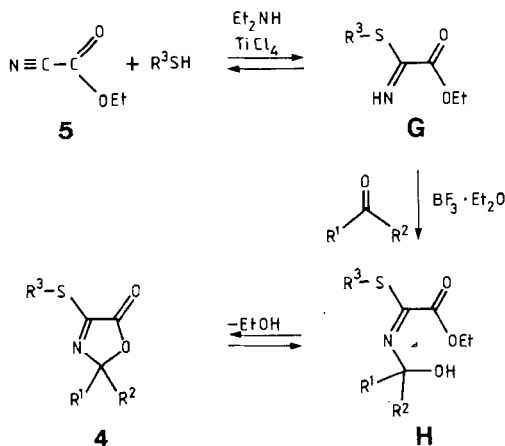
Schema 2



3. Synthese von 4-Arylthio-1,3-oxazol-5(2*H*)-onen aus Cyanameisensäure-ethylester (5**). – Aufgrund der Tatsache, dass Nitrile unter TiCl_4 -Katalyse leicht in Amide übergeführt werden [13], sollten sich unter vergleichbaren Bedingungen aus **5** und Thiolen Oxalsäure-Derivate vom Typ **G** (*Schema 3*) bilden, analog zur Herstellung von Dithiooxamiden aus Dicyan und Mercaptanen [14]. Diese Zwischenprodukte könnten dann, ähnlich wie **C** in *Schema 2*, mit Ketonen *via* **H** direkt zu den 1,3-Oxazol-5(2*H*)-onen **4** reagieren.**

⁵⁾ Ein alternativer Mechanismus ist von *H. U. Kibbel* anlässlich der IV. Heterocyclentagung in Kühlungsborn, DDR (31. Okt.–4. Nov. 1982), diskutiert worden (vgl. [3]).

Schema 3



4f $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$,

$\text{R}^3 = \text{Ph}$

4g $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$,

$\text{R}^3 = \text{Ph}$

4h $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$,

$\text{R}^3 = 2\text{-Naphthyl}$

4i $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{CF}_3$,

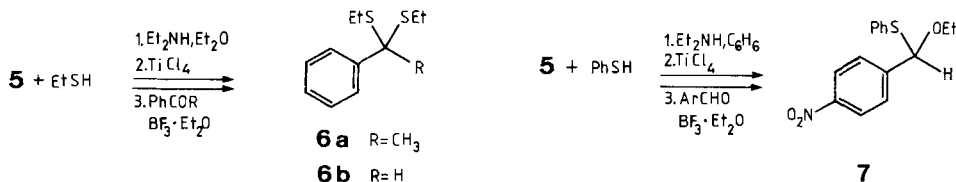
$\text{R}^3 = 2\text{-Naphthyl}$

Die Umsetzung einer Lösung von Thiophenol oder 2-Thionaphthol sowie katalytischen Mengen Et_3N und TiCl_4 in Et_2O mit Ketonen und katalytischen Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ lieferte tatsächlich die 1,3-Oxazol-5(2*H*)-one **4f**–**i** in Ausbeuten von 12–32%. Die Anwesenheit sowohl eines sekundären Amins (z. B. Et_2NH) als auch der *Lewis*-Säure TiCl_4 ⁶⁾ ist für den Verlauf der Reaktion notwendig, die Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ beim zweiten Reaktionsschritt ist dagegen nicht unbedingt erforderlich, führt aber zu einer merklichen Erhöhung der Ausbeute an **4**. In allen Fällen fielen die entsprechenden Disulfide als Nebenprodukte an und es wurden erhebliche Mengen des Thiophenols zurückgewonnen.

Obwohl die Ausbeuten relativ bescheiden sind, stellt diese Eintopfreaktion einen brauchbaren Zugang zu den 1,3-Oxazol-5(2*H*)-onen **4** dar. Im Gegensatz zu der in *Kap.* 2 beschriebenen Synthese lassen sich auf diesem Wege 4-(Arylthio)-Derivate von **4** herstellen. Zudem sind die Ausgangsverbindungen relativ billig und die Reaktion mit geringem Zeitaufwand durchzuführen.

Die entsprechenden Umsetzungen von Cyanameisensäure-ester (**5**) mit aliphatischen Thiolen und Arylketonen oder Aldehyden lieferten unerwartete und unbefriedigende Ergebnisse. So bildeten sich aus Phenylmethan-, *tert*-Butan- und Ethanthiol mit Cyclohexanon und Trifluoracetophenon kein **4**; ebenso führten die Umsetzungen von Thiophenol mit Anthon oder 4-Nitrobenzophenon zu keinen definierten Produkten. Unter gleichen Bedingungen bildete sich dagegen aus **5**, Ethanthiol und Acetophenon oder Benzaldehyd in 28 bzw. 42% Ausbeute das entsprechende Dithioacetal **6a** bzw. **6b** (*Schema 4*).

Schema 4



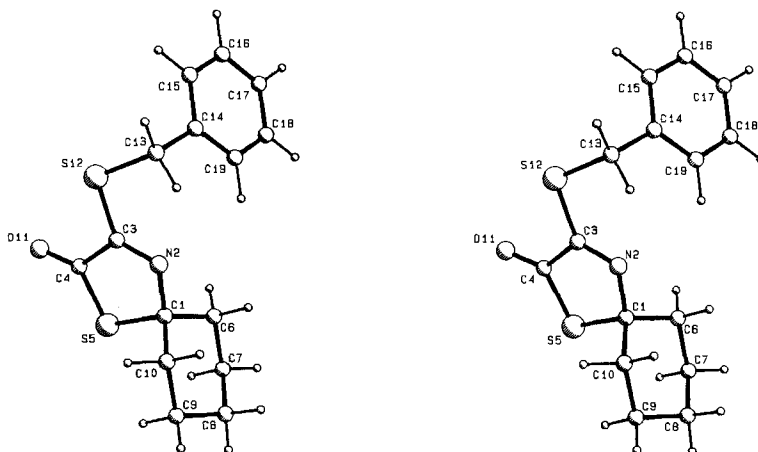
⁶⁾ Beim Ersatz von TiCl_4 durch die *Lewis*-Säuren SnCl_4 oder BF_3 wurde kein **4** mehr gebildet.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Bildung des gemischten Acetals **7** bei der Reaktion von **5** mit Thiphenol und 4-Nitrobenzaldehyd in absolutem Benzol.

4. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von 3a. – Cyclohexanspiro-2'-[4'-benzylthio-1',3'-thiazol-5'(2'H)-on] (**3a**) kristallisierte aus Pentan in Form rosa gefärbter Nadeln. Formel $C_{15}H_{17}NOS_2$, $M = 291,44$; monokline Raumgruppe $P2_1/a$; Gitterkonstanten⁷⁾: $a = 8,726(1)$, $b = 16,456(2)$, $c = 10,906(2)\text{\AA}$, $\beta = 105,62^\circ(1)$, $V = 1508,2(4)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_c = 1,28\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

Die Intensitätsmessungen erfolgten auf einem *Nicolet-R3*-Vierkreisdiffraktometer bei ca. 21° mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung im ω -scan ($2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$). Von insgesamt 4399 symmetrieunabhängigen Reflexen, die den üblichen Korrekturen unterworfen wurden (keine Absorptionskorrektur), wurden 2402 als beobachtet angenommen ($I \geq 2,5\sigma(I)$). Die Strukturaufklärung erfolgte mit der *Patterson*-Methode und dem Programmsystem SHELX 76 [15]. Die Ortskoordinaten der H-Atome wurden berechnet; diese erfuhren die gleichen Verschiebungen wie das C-Atom, an das sie jeweils gebunden waren. Die Ortskoordinaten der schwereren Atome wurden frei variiert. In der 'kleinste Quadrate-Verfeinerung' (ungeblockt, SHELX 76) bis zu einem R -Wert von 0,046 ($w = k/(\sigma^2(F) + 0,00089F^2)$) wurde für die H-Atome ein gemeinsamer isotroper, für die übrigen Atome wurden individuelle, anisotrope Temperaturfaktoren verfeinert.

Die Molekülstruktur mit der für die Kristallstrukturbestimmung verwendeten Numerierung der Atome ist in der *Figur* wiedergegeben.



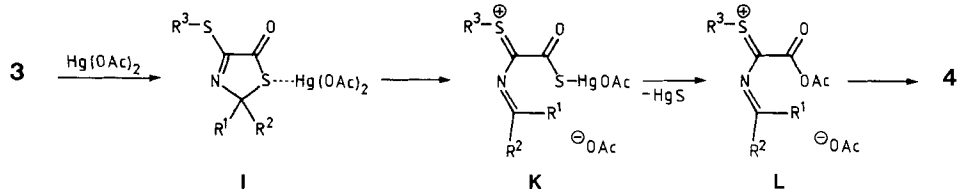
Figur. Stereoprojektion der Molekülstruktur von **3a** (gezeichnet mit dem Programmsystem PLUTO [16])

5. Zusammenfassende Bemerkungen. – *Via* die in *Kap. 2* und *3* beschriebenen Synthesen sind 4-(Benzylthio)- und 4-(Arylthio)-1,3-oxazol-5(2*H*)-one vom Typ **4** zugänglich, die als Vorläufer für die Erzeugung thio-substituierter Nitril-ylide dienen [7]. Dabei ergänzen sich die beiden Methoden, indem ausgehend von Cyanameisensäure-ester (**5**; *Schema 3*) Arylthio-Derivate erhalten werden, die auf dem in *Schema 1* skizzierten Weg aus Natrium-cyanodithioformiat (**1**) nicht herstellbar sind. In beiden Fällen scheint aber die Variation der Substituenten an C(2) nur in einem relativ engen Bereich möglich.

Durch die in *Kap. 4* beschriebene Röntgen-Kristallstrukturbestimmung ist für das Zwischenprodukt **2** die vorgeschlagene 1,3-Thiazol-5(2*H*)-on-Struktur [3] [4] bewiesen worden. Dies ist insbesondere im Zusammenhang mit der Hg-katalysierten Entschwefelung **3**→**4**, bei welcher das Ring-S-Atom gegen O-Atom ausgetauscht wird, von Bedeu-

⁷⁾ Zur Berechnung wurden 24 automatisch zentrierte Reflexpositionen einer Hemisphäre mit $40 < |2\theta| < 42^\circ$ verwendet.

Schema 5



tung. Ein Mechanismus für diesen Austausch, *via* die offenkettigen Zwischenprodukte **K** und **L** und Ringschluss zum 1,3-Oxazol-5(2H)-on **4**, ist in *Schema 5* wiedergegeben.

Wir danken den analytischen und spektroskopischen Abteilungen unseres Institutes für Elementaranalysen und Spektren sowie dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel*, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [17]. 'Flash'-Chromatographie [18] an Kieselgel *Merck 60* (0,040–0,063 mm) mit destillierten und getrockneten Elutionsmitteln. UV: *Perkin-Elmer-555* UV/VIS: Angaben von λ_{\max} in nm (ϵ). IR: *Perkin-Elmer-21* oder *Perkin-Elmer-297*; Angaben in cm^{-1} . ¹H-NMR: bei 60 und 90 MHz auf *Varian-T-60* und *Varian EM-390*; chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm (TMS = 0 ppm). ¹³C-NMR: wenn nicht anders vermerkt, bei 25,2 MHz auf *Varian-XL-100*; Angabe der chemischen Verschiebungen der Signale des protonen-entkoppelten Spektrums in ppm (TMS = 0 ppm). MS: *Varian-MAT-112S* bei 70 eV; Angabe der Peaks in m/z (rel. %).

1. Synthese von 4-(Alkylthio)- und 4-(Arylthio)-1,3-thiazol-5(2H)-onen und 1,3-oxazol-5(2H)-onen aus Natriumcyano-dithioformiat · 3DMF (1). – 1.1. *Natrium-cyclohexanspiro-2'-(5'-oxo-2',5'-dihydrothiazol-4'-thiolat)* (**2a**). Die Synthese von **2a**, ausgehend von **1** [9] und Cyclohexanon, erfolgte nach [2] [5] (vgl. auch [3]). Die Ausbeute betrug ca. 66%. IR (KBr): 3410 m , 2938 m , 1750 w , 1690 m , 1662 s , 1527 m , 1447 w , 1141 w , 928 m , 851 m , 807 w . ¹H-NMR (D₂O): 2,2–1,2 (br. m).

1.2. *Cyclohexanspiro-2'-[4'-(benzylthio)-1',3'-thiazol-5'(2'H)-on]* (**3a**). Die Synthese von **3a** aus **2a** erfolgte nach [5] [19]: 79,5%; Schmp. (AcOEt) 60–61°. UV (CHCl₃): 281 (7040). IR (CHCl₃): 2938 m , 2855 w , 1685 s , 1580 m , 1448 m , 1136 w , 1072 w , 910 s , 830 s , 692 m . ¹H-NMR (CDCl₃): 7,4–7,1 (m , 5 arom. H); 4,28 (s , PhCH₂S); 2,2–1,3 (br. m , 10 aliph. H). ¹³C-NMR (CDCl₃; vgl. [4]): 190,1 (s , C(5')); 166,0 (s , C(4')); 136,3, 128,8, 128,3, 127,3 (arom. C); 92,9 (s , C(2')); 40,1 (t , C(2), C(6)); 35,5 (t , PhCH₂S); 24,7 (t , C(3), C(4), C(5)). MS: 291 (28, M^+), 169 (10), 141 (11), 140 (80), 114 (20), 91 (48), 81 (100), 79 (22), 72 (15), 65 (27), 55 (11), 53 (15). Anal. ber. für C₁₅H₁₇NOS₂ (291,44): C 61,82, H 5,88, N 4,81, S 22,00; gef.: C 61,69, H 6,04, N 4,56, S 21,68.

1.3. *Cyclohexanspiro-2'-[4'-(benzylthio)-1',3'-oxazol-5'-(2'H)-on]* (**4a**). Die Entschwefelung von **3a** zu **4a** erfolgte gemäss [4] [19]: 59%; Schmp. (MeOH) 94–95°. UV (CHCl₃): 269 (8070). IR (CHCl₃): 2943 m , 1776 s , 1573 m , 1450 w , 1278 w , 1117 m , 1061 m , 1028 m , 927 m . ¹H-NMR (CDCl₃): 7,4–7,1 (m , 5 arom. H); 4,28 (s , PhCH₂S); 1,8–1,3 (br. m , 10 aliph. H). ¹³C-NMR (CDCl₃; vgl. [4]): 162,5 (s , C(5')); 160,2 (s , C(4')); 135,7, 128,9, 128,4, 127,5 (arom. C); 109,1 (s , C(2')); 36,2 (t , C(2), C(6)); 35,0 (t , PhCH₂S); 24,5 (t , C(4)); 22,9 (t , C(3), C(5)). MS: 275 (16, M^+), 169 (40), 141 (31), 140 (30), 112 (21), 92 (11), 91 (100), 81 (82), 79 (21), 72 (14), 67 (18), 65 (45), 63 (13), 55 (14), 53 (18), 51 (15). Anal. ber. für C₁₅H₁₇N₂O₂S (275,37): C 65,43, H 6,22, N 5,09, S 11,64; gef.: C 65,26, H 6,15, N 5,17, S 11,50.

1.4. *Natrium-2,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydrothiazol-4-thiolat* (**2c**). Die in Analogie zu [2] [3] [5] durchgeführte Umsetzung von **1** und Aceton lieferte **2c** in 50–65% Ausbeute. Die Verbindung **2c** ist luftempfindlich und muss unter N₂ aufbewahrt werden. IR (KBr): 1659 s , 1545 w , 1128 m , 1000 m , 888 m , 832 w , 700 m . ¹H-NMR (D₂O): 1,75 (s).

1.5. *4-(Benzylthio)-2,2-dimethyl-1,3-thiazol-5(2H)-on* (**3c**). In einem typischen Ansatz wurden 8,7 g (47,5 mmol) **2c** und 8,55 g (50 mmol) PhCH₂Br in 50 ml abs. MeOH bei RT. 5 h gerührt. Die rotbraune Lsg. wurde dann

abgenutscht, i. RV. eingengt, der Rückstand in Et₂O gelöst und das ausgefallene NaBr abfiltriert. Die Mutterlauge wurde erneut i. RV. eingengt, der Rückstand mit AcOEt/Petrolether 1:4 chromatographiert und das Rohprodukt (9,6 g, 68%) im Kugelrohr bei 135–145°/0,001 Torr destilliert: 6,0 g (50,4%) tiefviolettes, öliges **3c**. UV (CHCl₃): 279,5 (6350). IR (CHCl₃): 2980m, 1708s, 1675s, 1590s, 1494m, 1452m, 1366m, 1121s, 871s. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,4–7,2 (m, 5 arom. H); 4,29 (s, PhCH₂S); 1,80 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 191,0 (s, C(5)); 166,5 (s, C(4)); 136,1, 128,9, 128,2, 127,3 (arom. C); 86,6 (s, C(2)); 35,5 (t, PhCH₂S); 30,7 (q, (CH₃)₂C). MS: 251 (28, M⁺), 100 (100), 91 (29), 74 (25), 65 (10). Anal. ber. für C₁₂H₁₃NOS₂ (251,37): C 57,34, H 5,21, N 5,57; gef.: C 57,00, H 5,12, N 5,26.

1.6. *Natrium-5-oxo-2,5-dihydrothiazol-2-spirocyclopentan-4-thiolat (2b)*. Die Synthese von **2b** erfolgte analog zu derjenigen von **2a**: 10% **2b** als dunkelbraunes Pulver. IR (KBr): 2953m, 1658s, 1532m, 1446w, 1435w, 1131w, 853w. ¹H-NMR (D₂O): 2,2–1,5 (br. m).

1.7. *4-(Benzylthio)-1,3-thiazol-5(2H)-on-2-spirocyclopentan (3b)*. Zu 2,5 g **2b** (12,0 mmol) in 20 ml abs. MeOH wurden 2,1 g (12,0 mmol) PhCH₂Br gegeben. Die Lsg. wurde 3 h bei RT. gerührt, dann eingedampft, der Rückstand mit Et₂O aufgeschlämmt und zur Abtrennung des NaBr mit H₂O ausgeschüttelt. Die vereinigten Et₂O-Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), eingengt und das ölige Rohprodukt mit AcOEt/Hexan 1:9 chromatographiert: 1,7 g (51%) farbloses, kristallines **3b** vom Schmp. 72–73,5° (Pentan). UV (99% EtOH): 281 (7350). IR (CHCl₃): 2958w, 1687s, 1587m, 1495w, 1452w, 967w, 905w. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,5–7,1 (m, 5 arom. H); 4,27 (s, PhCH₂S); 2,3–1,6 (br. m, 8 aliph. H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 190,9 (s, C(5)); 165,8 (s, C(4)); 136,3, 128,9, 128,2, 127,3 (arom. C); 95,0 (s, C(2)); 41,0 (t, C(2'), C(5')); 35,5 (t, PhCH₂S); 24,4 (t, C(3'), C(4')). MS: 277 (19, M⁺), 251 (14), 155 (15), 129 (12), 126 (60), 100 (100), 92 (15), 91 (67), 74 (18), 72 (15), 67 (80), 65 (30), 59 (10). Anal. ber. für C₁₄H₁₅NOS₂ (277,41): C 60,62, H 5,45, N 5,05, S 23,12; gef.: C 60,41, H 5,20, N 4,93, S 22,95.

1.8. *Cyclohexanspiro-2'-[4'-(2,4-dinitrophenylthio)-1',3'-thiazol-5'(2'H)-on]* (3d). In einem typischen Ansatz wurden 3,75 g **2a** (16,82 mmol) in 50 ml abs. MeOH mit 3,2 g (16,8 mmol) 2,4-Dinitrofluorbenzol 90 min im Eisbad gerührt. Die hellgelbe Lsg. wurde i. RV. eingengt, in heissem AcOEt aufgeschlämmt und filtriert. Der Rückstand wurde 2mal mit heissem AcOEt gewaschen, die vereinigten Mutterlaugen mit einem gleichen Volumen Pentan versetzt und im Kühlschrank kristallisiert. Die hellgelben Nadelchen wurden abgenutscht und mit wenig kaltem Pentan gewaschen. Durch wiederholtes Einengen und Auskristallisieren im Eisbad wurden aus der Mutterlauge weitere Fraktionen erhalten. Die Gesamtausbeute an **3d** betrug 3,52 g (57%); Schmp. (AcOEt/Pentan 1:1) 139–140°. UV (99,5% EtOH): 238 (10700). IR (CHCl₃): 2940w, 1687m, 1595m, 1530m, 1342s, 1136w, 910m, 830m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,90, 8,40, 8,15 (ABM, J_a = 9, J_m = 2,5, J_p ≈ 0,3, arom. H); 2,2–1,4 (br. m, 10 aliph. H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 189,1 (s, C(5')); 162,8 (s, C(4')); 149,8 (s), 147,4 (s), 136,2 (d), 133,2 (s), 126,6 (d), 120,7 (d) (6 arom. C); 94,0 (s, C(2')); 39,7 (t, C(2), C(6)); 24,6 (t, C(3), C(5)); 24,5 (t, C(4)). MS: 367 (2, M⁺), 124 (41), 81 (100), 79 (14), 55 (12), 53 (13). Anal. ber. für C₁₄H₁₃N₃O₅S₂ (367,41): C 45,77, H 3,57, N 11,44, S 17,45; gef.: C 46,11, H 3,82, N 11,04, S 16,80.

1.9. *Cyclohexanspiro-2'-[4'-(2,4-dinitrophenylthio)-1',3'-oxazol-5'(2'H)-on]* (4d). Diese Verbindung wurde analog zu **4a** hergestellt; die Ausbeute betrug ca. 21%. Aufgrund des IR- und ¹³C-NMR-Spektrums handelte es sich bei den isolierten hellgelben Kristallen um ein Gemisch **3d/4d**. IR (CHCl₃): 2938m, 1778m, 1687m, 1595m, 1530m, 1342s, 1138w, 910m, 830m. ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): Neben den Signalen für **3d** traten zusätzlich die folgenden auf: 161,4 (s, C(5')); 157,1 (s, C(4')); 149,5, 143,6, 136,4, 135,6, 124,7, 119,6 (arom. C); 109,3 (s, C(2')); 38,6 (t, C(2), C(6)); 24,1 (t, C(4)); 22,5 (t, C(3), C(5)).

1.10. *Versuche zur Überführung von 3b und 3c in die entsprechenden 1,3-Oxazol-5(2H)-one*. Die 1,3-Thiazol-5(2H)-one **3b** und **3c** wurden analog zu [4] [5] mit Hg(OAc)₂ in AcOH/Aceton umgesetzt. In beiden Fällen wurden als einziges Produkt farblose, seidigglänzende Nadeln von Quecksilber-dibenzyl-sulfid isoliert (14 bzw. 24%). Schmp. (AcOEt/MeOH 1:1) 119–120° ([20] (Benzol): 120–121°, vgl. auch [21]). IR (CHCl₃): 2965w, 1718m, 1679m, 1450w, 1345w, 1270m, 1112w, 882w. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,26 (s, 5 arom. H); 3,97 (s, PhCH₂S). ¹³C-NMR (CDCl₃): 144,4, 128,9, 128,0, 126,9 (arom. C); 33,6 (t, PhCH₂S). MS: 246 (3), 202 (4), 201 (2), 200 (3), 199 (3), 198 (1), 123 (9), 122 (6), 121 (5), 92 (10), 91 (100), 65 (18).

2. *Direkte, TiCl₄-katalysierte Synthese von 4-(Arylthio)-1,3-oxazol-5(2H)-onen*. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV)*. Zu einer Lsg. von 50 mmol Thiol in 10–20 ml abs. Et₂O wurden 3 Tropfen Et₃N gegeben und 40 mmol Cyanameisensäure-ethylester (**5**) im Eisbad unter Rühren langsam zutropft. Dann wurde das Eisbad entfernt und die Lsg. 1 h bei RT. gerührt. Wiederum im Eisbad wurden 4–5 Tropfen TiCl₄ zugegeben und nach 20 min Rühren mit 40 mmol der Carbonyl-Verbindung und 2 Tropfen BF₃·Et₂O versetzt. Dann wurde das Eisbad entfernt, die Lösung 12–36 h bei RT. unter Luftausschluss gerührt, darauf ein allfällig vorhandener fester Niederschlag abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und die Mutterlauge mit 2N NaOH ausgeschüttelt. Überschüssiges Thiol konnte auf diese Weise abgetrennt und nach Bedarf zurückgewonnen werden. Die vereinigten Et₂O-Phasen

wurden getrocknet (Na_2SO_4) und i.RV. eingengt, wodurch teils ölige, teils feste Rohprodukte erhalten und individuell weiterverarbeitet wurden.

2.1. *Cyclohexanspiro-2'-[4'-(phenylthio)-1',3'-oxazol-5'(2'H)-on]* (**4f**). Das nach AAV erhaltene feste Rohprodukt wurde mit AcOEt/Hexan 1:9 chromatographiert: ca. 20% Diphenyl-disulfid (Schmp. (MeOH): 60–61°) und 28–32% **4f** als farblose Nadeln vom Schmp. (MeOH): 88,5–89°. UV (99,5% EtOH): 270,5 (6100). IR (CHCl_3): 2940m, 1775s, 1578s, 1478w, 1442w, 1349w, 1300w, 1274w, 1110m, 1055m, 1023m, 925m, 857w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,7–7,3 (m, 5 arom. H); 1,8–1,4 (m, 10 aliph. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 162,4 (s, C(5')); 159,7 (s, C(4')); 133,4, 129,4, 129,1, 126,4 (arom. C); 109,1 (s, C(2')); 35,8 (t, C(2), C(6)); 24,3 (t, C(4)); 22,7 (t, C(3), C(5)). MS: 262 (10), 261 (68, M^+), 217 (13), 184 (62), 140 (20), 134 (10), 110 (11), 109 (15), 108 (13), 91 (42), 90 (11), 89 (94), 81 (81), 79 (11), 77 (23), 65 (20), 61 (100), 55 (19), 53 (16), 51 (20). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (261,35): C 64,34, H 5,79, N 5,36, S 12,27; gef.: C 64,09, H 6,00, N 5,19, S 12,04.

2.2. *2,2-Dimethyl-4-(phenylthio)-1,3-oxazol-5(2H)-on* (**4g**). Das Rohprodukt wurde mit AcOEt/Hexan 1:4 chromatographiert: ca. 40% Diphenyl-disulfid und 10,5–12,5% **4g** vom Schmp. (MeOH) 114–114,5°. UV (99,5% EtOH): 266 (5160), 234 (4310). IR (KBr): 3050w, 2998w, 1770s, 1580m, 1476w, 1441m, 1384w, 1369w, 1282m, 1228m, 1150m, 1040s, 885m, 750m, 687m. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,75–7,3 (m, 5 arom. H); 1,56 (br. s, 6 aliph. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 162,6 (C(5)); 160,2 (C(4)); 133,7, 129,6, 129,3, 126,3 (arom. C); 107,8 (C(2)); 26,2 ((CH_3)₂C). MS: 221 (30, M^+), 177 (36), 144 (73), 135 (13), 121 (57), 110 (47), 109 (25), 104 (39), 100 (100), 77 (29), 72 (11), 69 (12), 68 (19), 66 (14), 65 (21), 51 (29), 50 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (221,28): C 59,71, H 5,01, N 6,33, S 14,49; gef.: C 59,84, H 4,89, N 6,54, S 14,20.

2.3. *Cyclohexanspiro-2'-[4'-(2-naphthylthio)-1',3'-oxazol-5'(2'H)-on]* (**4h**). Das Rohprodukt wurde mehrmals aus AcOEt fraktionell umkristallisiert: ca. 16% Dinaphthyl-disulfid (Schmp. (AcOEt) 138–139°) und 21% **4h** vom Schmp. (AcOEt) 117,5–118°. UV (CHCl_3): 272 (11 510). IR (CHCl_3): 2942m, 1775s, 1580s, 1451w, 1350w, 1275m, 1111m, 1058m, 1026m, 930m, 858m. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,2–7,5 (br. m, 7 arom. H); 1,85–1,45 (br. s, 10 aliph. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 162,6 (C(5')); 160,0 (C(4')); 133,4, 133,2, 129,8, 128,9, 127,7, 127,2, 126,6, 123,7 (arom. C); 109,2 (C(2)); 35,9 (C(2), C(6)); 24,4 (C(4)); 22,7 (C(3), C(5)). MS: 311 (12, M^+), 240 (25), 234 (39), 161 (13), 160 (100), 159 (10), 141 (12), 128 (30), 127 (10), 116 (14), 115 (41), 81 (53), 79 (19), 77 (10), 53 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (311,41): C 69,43, H 5,50, N 4,50, S 10,30; gef.: C 69,21, H 5,64, N 4,69, S 10,05.

Die bei der Aufarbeitung erhaltenen NaOH-Phasen wurden mit H_3PO_4 angesäuert, mit Et_2O ausgeschüttelt, die Et_2O -Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingengt. Der feste Rückstand wurde aus 96% EtOH umkristallisiert: 56% 2-Thionaphthol (Schmp. (EtOH): 78,5–80°).

2.4. *4-(2-Naphthylthio)-2-phenyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-on* (**4i**). Das nach AAV erhaltene Rohprodukt wurde mit AcOEt/Hexan 1:9 chromatographiert: 37% Dinaphthyl-disulfid als leicht gelbe Nadeln vom Schmp. (MeOH) 137–139° und 16,5% **4i** als farblose Kristalle vom Schmp. (Et_2O) 122–122,5°. UV (CHCl_3): 276 (11 510). IR (CHCl_3): 1808s, 1575s, 1452w, 1289m, 1184m, 1095m, 1089m, 986s, 961m. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,2–7,3 (br. m. arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 167,7 (C(5)); 163,6 (C(4)); 134,0, 133,6, 133,5, 130,8, 130,6, 129,6, 129,4, 128,4, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 126,9 (arom. C); 121,0 (q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 286$, CF_3); 103,8 (q, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 32$, C(2)). MS: 388 (15), 387 (59, M^+), 344 (12), 343 (45), 342 (55), 323 (13), 322 (15), 286 (11), 274 (38), 216 (15), 185 (11), 172 (15), 171 (100), 165 (28), 160 (35), 159 (57), 153 (17), 146 (10), 128 (28), 127 (28), 126 (13), 116 (15), 115 (96), 114 (10), 105 (39), 77 (33), 75 (10), 63 (12), 51 (17). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{SF}_3$ (387,38): C 62,01, H 3,12, N 3,62, S 8,28; gef.: C 62,11, H 3,36, N 3,90, S 8,15.

2.5. *1,1-Bis(ethylthio)-1-phenylethan* (**6a**). Das nach AAV aus Ethanthiol, **5** und Acetophenon erhaltene ölige Rohprodukt wurde mit HOAc/Hexan 2:23 chromatographiert. Dabei wurden als einziges definiertes Produkt 28% **6a** als Öl erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,8–7,65 (m, 2 arom. H); 7,4–7,15 (m, 3 arom. H); 2,52 (q, $J = 8$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$); 2,04 (s, CH_3); 1,18 (t, $J = 8$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$). MS: 165 (17), 164 (42), 163 (33), 149 (20), 137 (11), 136 (100), 135 (33), 134 (18), 121 (51), 104 (13), 103 (97), 102 (21), 91 (58), 78 (10), 77 (51), 76 (10), 75 (10), 72 (15), 63 (10), 62 (12), 61 (13), 59 (14), 58 (17), 57 (46), 56 (27), 51 (27), 50 (11).

2.6. *Bis(ethylthio)(phenyl)methan* (**6b**). Das nach AAV aus Ethanthiol, **5** und PhCHO erhaltene ölige Rohprodukt wurde in Et_2O aufgenommen und 30 min mit ges. NaHSO_3 -Lsg. gerührt. Darauf wurde die Et_2O -Phase abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Als einziges Produkt wurde in 42% Ausbeute **6b** als farbloses Öl isoliert. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,5–7,25 (br. m, 5 arom. H); 4,93 (s, PhCH); 2,58 (q, $J = 8$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$); 1,21 (t, $J = 8$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$). MS: 153 (6), 152 (12), 151 (100), 123 (22), 122 (14), 121 (30), 91 (17), 77 (13), 45 (44).

2.7. *Ethyl-(4-nitrophenyl)(phenylthio)methyl-ether* (**7**). Das nach AAV aus Thiophenol, **5** und 4-Nitrobenzaldehyd in abs. Benzol erhaltene ölige Rohprodukt wurde mit AcOEt/Hexan 1:9 chromatographiert. Dabei wurden neben Ausgangsmaterialien und Diphenyl-disulfid 13% **7** als leicht gelbe Kristalle vom Schmp. (MeOH) 70–70,5° erhalten. IR (CHCl_3): 1710w, 1600m, 1518m, 1348s, 1091m, 858m. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,05, 7,30 ($AA'BB'$, $J_o = 9$, 4 arom. H); 7,19 (s, 5 arom. H); 5,78 (s, ArCH); 4,10, 3,55 (2m, $J(\text{vic}) = 8$, $J(\text{gem}) = 10$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,29 (t,

$J(\text{vic}) = 8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). MS: 244 (3), 181 (10), 180 (98), 152 (100), 122 (11), 110 (16), 109 (25), 106 (18), 105 (11), 94 (15), 78 (18), 77 (22), 66 (12), 65 (18), 51 (18).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H.-J. Hansen, H. Heimgartner, in '1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry', Ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, New York, 1984, Vol. 1, S. 177.
- [2] H. U. Kibbel, J. Teller, Ger. (East) DD 140884 und 140886, 1980 (CA: **1981**, 94, 175 101b und 175 102c).
- [3] H. U. Kibbel, P. Hansen, Z. Chem. **1981**, 21, 121.
- [4] J. Teller, R. Radeglia, H. U. Kibbel, Z. Chem. **1983**, 23, 60; J. Teller, H. U. Kibbel, *ibid.* **1983**, 23, 98.
- [5] J. Teller, H. U. Kibbel, Ger. (East) DD 209823, 209826 und 209827, 1984 (CA: **1985**, 102, 78 868h, 45 935z und 78 869j).
- [6] H. U. Kibbel, J. Teller, Ger. (East) DD 211112, 1984 (CA: **1985**, 102, 62214f).
- [7] P. Wipf, H. Heimgartner, *Chimia* **1984**, 38, 357; vollständige Mitteilung in Vorbereitung.
- [8] P. Wipf, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5127.
- [9] G. Bähr, G. Schleitzer, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1771.
- [10] P. Hansen, H. U. Kibbel, Z. Chem. **1976**, 16, 182; s. auch W. Thiel, H. Viola, R. Mayer, *ibid.* **1984**, 24, 326.
- [11] I. A. Kvitko, V. A. Smirnova, A. V. El'tsov, Khim. Geterotsykl. Soedin. **1980**, 36.
- [12] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1982**, 36, 78.
- [13] T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kabayashi, H. Takei, *Chem. Lett.* **1973**, 357.
- [14] H. Woodburn, C. E. Sroog, *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 371; s. auch H. Woodburn, B. A. Morehead, W. H. Bonner, *ibid.* **1949**, 14, 555; H. Woodburn, B. A. Morehead, S. Chen, *ibid.* **1950**, 15, 535.
- [15] G. M. Sheldrick, 'SHELX 76, Program for Crystal Structure Determination', University of Cambridge, England, 1976.
- [16] W. D. S. Motherwell, W. Clegg, 'PLUTO 78', University of Cambridge, England, 1978.
- [17] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1153; K. Dietliker, H. Heimgartner, *ibid.* **1983**, 66, 262.
- [18] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [19] J. Teller, Dissertation Universität Rostock, 1981; private Mitteilung von H. U. Kibbel.
- [20] R. J. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1865.
- [21] C. Märcker, *Liebigs Ann. Chem.* **1865**, 136, 75.