

181. Bildung von 5,6-Dihydro-1,3(4H)-thiazin-4-carbonsäure-estern aus 4-Allyl-1,3-thiazol-5(4H)-onen

von Christjohannes Jenny¹⁾ und Heinz Heimgartner*

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

(7.IX.89)

Formation of Methyl 5,6-Dihydro-1,3(4H)-thiazine-4-carboxylates from 4-Allyl-1,3-thiazol-5(4H)-ones

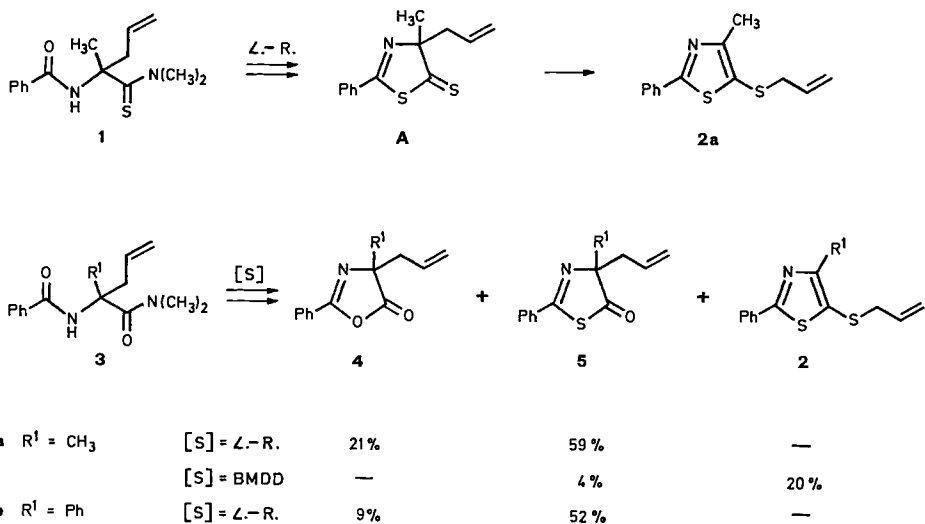
The reaction of *N*-[1-(*N,N*-dimethylthiocarbonyl)-1-methyl-3-butenyl]benzamid (**1**) with HCl or TsOH in MeCN or toluene yields a mixture of 4-allyl-4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-one (**5a**) and allyl 4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-2-yl sulfide (**11**; *Scheme 3*). Most probably, the corresponding 1,3-oxazol-5(4H)-thiones **B** are intermediates in this reaction. With HCl in MeOH, **1** is transformed into methyl 5,6-dihydro-4,6-dimethyl-2-phenyl-1,3(4H)-thiazine-4-carboxylate (**12a**). The same product **12a** is formed on treatment of the 1,3-thiazol-5(4H)-one **5a** with HCl in MeOH (*Scheme 4*). It is shown that the latter reaction type is common for 4-allyl-substituted 1,3-thiazol-5(4H)-ones.

1. Einleitung. – Im Verlaufe unserer Untersuchungen über Synthesen [1][2] und Reaktionen [3–9] von 1,3-Thiazol-5(4H)-thionen wurde auch versucht, 4-Allyl-Derivate vom Typ **A** herzustellen. Dabei bildete sich jedoch schon unter den Bedingungen der Thionierung von **1** mit *Lawesson*-Reagenz (*L.-R.*) bei 70–110° das Allyl-(1,3-thiazol-5-yl)-sulfid (**2a**; *Schema 1*) [1]. Die Bildung erfolgt wahrscheinlich durch Thio-*Claisen*-Umlagerung [10] des intermediär gebildeten **A**. Auch die Behandlung von **3** mit Reagenzien zur Thionierung von (C=O)-Gruppen führte zur Bildung cyclischer Produkte: Mit *Lawesson*-Reagenz traten das 1,3-Oxazol-5(4H)-on **4** und das 1,3-Thiazol-5(4H)-on **5** im Verhältnis von *ca.* 1:3 bis 1:6 auf [2], mit 2,4-Bis[(4-methylphenyl)thio]-1,3,2λ⁵,4λ⁵-dithiadiphosphetan-2,4-dithion (BMDD) [2] dagegen wurden aus **3a** neben 4% **5a** das Allyl-thiazolyl-sulfid **2a** in 20% Ausbeute erhalten.

Diese Ergebnisse liessen vermuten, dass 4-Allyl-1,3-oxazol- und 4-Allyl-1,3-thiazol-5(4H)-one im allgemeinen stabile, isolierbare Verbindungen sind, die entsprechenden 5(4H)-thione aber sehr leicht *via* eine Thio-*Claisen*-Umlagerung aromatisieren. Um diese Verallgemeinerung zu überprüfen, haben wir versucht, einige 4-Allyl-1,3-oxazol-5(4H)-thione und 4-Allyl-1,3-thiazol-5(4H)-one zu synthetisieren. Dabei sollte der Ringschluss durch eine Amid-Cyclisierung (vgl. [11]) erreicht werden. Als geeignete Vorläufer boten sich somit Monothiodiamide vom Typ **1** und Diamide vom Typ **3** an.

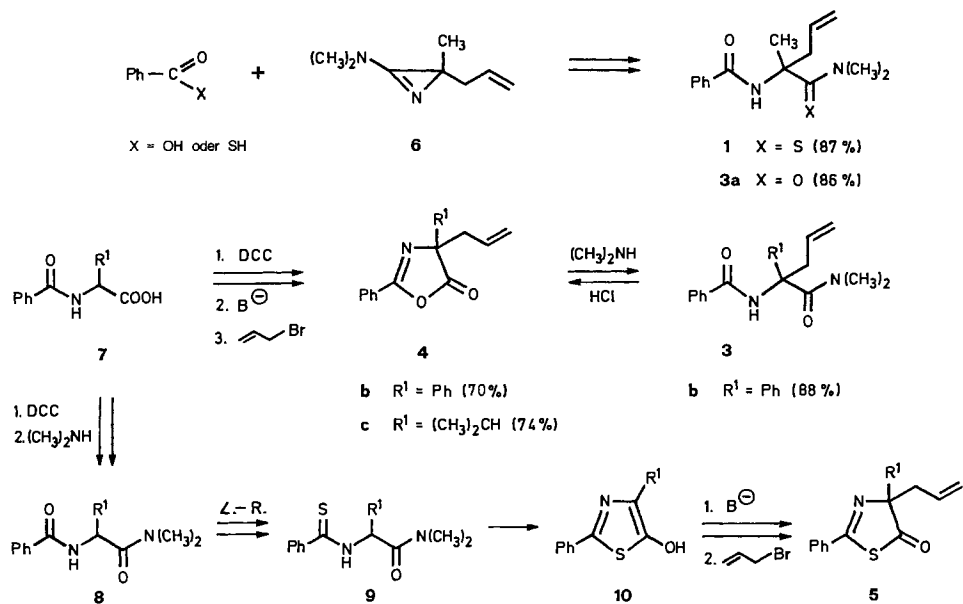
¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Zentrale Forschungseinheiten, *F. Hoffmann-La Roche AG*, CH-4002 Basel.

Schema 1



2. Ergebnisse und Diskussion. – Die Synthesewege zu den für die direkte Cyclisierung benötigten Monothiodiamiden **1** bzw. den für die Thionierung mit anschließender Cyclisierung erforderlichen Diamiden **3** sind in *Schema 2* skizziert.

Schema 2

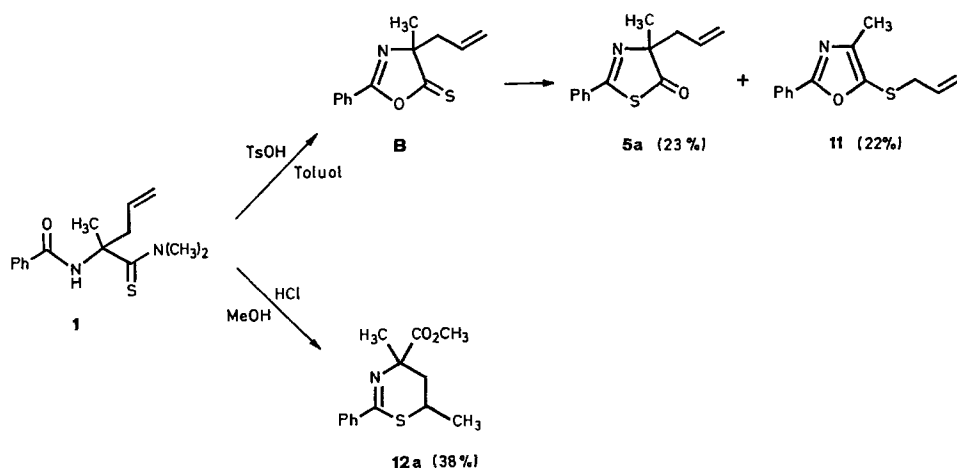


Die Umsetzung von Thiobenzoe-*S*-säure oder Benzoesäure mit 2-Allyl-3-(dimethylamino)-2-methyl-2*H*-azirin (**6**) [1] ergab das Monothio-diamid **1** [1] bzw. das Diamid **3a** in sehr guten Ausbeuten. Ein zweiter Weg zu Diamiden vom Typ **3** führte über 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one **4**, die nach *Steglich* hergestellt (s. z. B. [12][13]) und durch Ringöffnung mit Me₂NH in das Diamid übergeführt wurden.

Die Versuche, 4-Allyl-2,4-diphenyl-1,3-thiazol-5(4*H*)-one **5** *via* Allylierung des entsprechenden 1,3-Thiazol-5-ols **10** (*Schema 2*) herzustellen, verliefen wenig befriedigend, da die Ausbeuten der Produkte nicht über *ca.* 40% gesteigert werden konnten. Immerhin zeigte die Thionierung von **8** mit *Lawesson*-Reagenz erneut, dass Schwefel bevorzugt in die monosubstituierte Benzamid-Gruppe eingeführt wird (vgl. [11]). Dabei trat z.T. eine spontane Cyclisierung zu **10** ein. Die anschliessende Umsetzung mit *Hünig*-Base und Allyl-bromid führte zu **5b** (R¹ = Ph) und **5c** (R¹ = (CH₃)₂CH).

Das 4-Methyl-Derivat **5a** wurde bei der säurekatalysierten Cyclisierung von **1** mit TsOH in Toluol erhalten (*Schema 3*). Als zweites Produkt fiel in vergleichbarer Ausbeute Allyl-(4-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)-sulfid (**11**) an. Die Bildung von **5a** und **11** muss wohl über das primär gebildete 4-Allyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-thion **B** erklärt werden: Die schon früher beschriebene Umlagerung von 1,3-Oxazol-5(4*H*)-thionen zu 1,3-Thiazol-5(4*H*)-onen (s. [1][11][14]), die vermutlich unter Spaltung der (O–C(2))-Bindung zu einem Nitrilium-thiocarboxylat führt, liefert **5a**, während **11** durch eine Thio-*Claisen*-Umlagerung aus **B** entsteht.

Schema 3

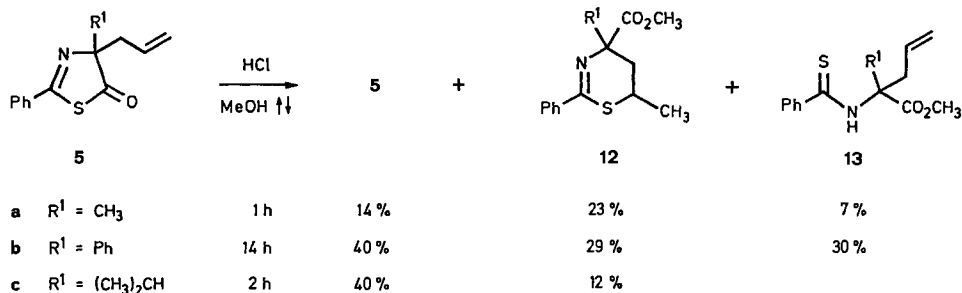


Überraschend war die Bildung des 5,6-Dihydro-1,3(4*H*)-thiazin-4-carbonsäure-esters **12a** bei der Behandlung von **1** mit HCl in MeOH. Auch hier muss, wie für die Entstehung von **5a**, ein Austausch zwischen S- und O-Atom von **1** erfolgt sein, was wiederum am einfachsten *via* **B** → **5a** erklärt werden kann. Tatsächlich wurde **12a** unter analogen Bedingungen auch aus **5a** gebildet. Beim Erhitzen von **5a** in einer methanolischen HCl-Lösung auf *ca.* 65° lagen nach 1 h neben 14% Edukt 23% **12a** und 7% des Methylesters

13a vor (Schema 4)²⁾. Ähnliche Resultate wurden mit dem 4-Phenyl-Derivat **5b** erhalten, während die Ausbeuten im Falle der Isopropyl-Verbindung **5c** deutlich geringer waren.

Bemerkenswert ist der Befund, dass **12** laut NMR-Spektren als einheitliche Verbindung erhalten wird³⁾. Eine Zuordnung der relativen Konfiguration der Produkte **12a–c** (*cis* oder *trans*) wurde nicht getroffen.

Schema 4



Als Bildungsmechanismus für **12** ist die säurekatalysierte Methanolyse des 1,3-Thiazol-5(4*H*)-ons **5** zum 2-Thiobenzamido-4-pentensäure-methylester **13** als Zwischenprodukt wahrscheinlich. Die Cyclisierung zu **12** erfolgt dann wiederum unter Säurekatalyse und nucleophilem Angriff des Thioamid-S-Atoms am sp²-hybridisierten C(4) des Pentensäure-esters. Für diesen Mechanismus spricht, dass sich das Verhältnis **12/13** bei längeren Reaktionszeiten zugunsten von **12** verändert²⁾ und der Ester **13a** in methanolischer HCl ebenfalls **12a** liefert.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts für Spektren und Analysen, dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, für finanzielle Unterstützung und Herrn Felix Krieg für experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [15][16]. Wenn nicht anders vermerkt, IR-Spektren in CHCl₃; ¹H- (200 MHz) und ¹³C-NMR-Spektren (50,4 MHz) in CDCl₃ und EI-MS bei 70 eV.

1. Herstellung der 4-Allyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-one **4**. 1.1. 4-Allyl-4-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-on (**4a**). Die bereits beschriebene Verbindung [2][12][13] wurde durch säurekatalysierte Cyclisierung von **3a** (HCl, Toluol, 100°; vgl. [11]) in 58% Ausbeute oder aus *N*-Benzoylalanin durch Cyclisierung mit DCC und Allylierung des gebildeten 4-Methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-ons (s. [12][13]) erhalten.

²⁾ Bei RT. unter sonst gleichen Bedingungen bestand das Reaktionsgemisch nach 2 h aus 65% **5a** und 25% **13a**; **12a** konnte nicht nachgewiesen werden.

³⁾ Nur im Falle von **12c** traten im ¹H-NMR-Spektrum zusätzliche Signale auf, die möglicherweise vom diastereoisomeren Produkt stammen.

1.2. 4-Allyl-2,4-diphenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**4b**). Ein Gemisch von 10 g (39 mmol) *N*-Benzoylphenylglycin und 8,1 g (39 mmol) DCC in 100 ml CH_2Cl_2 wurde 2 h bei RT. gerührt. Das rohe 2,4-Diphenyl-1,3-oxazol-5-ol (vgl. [17] [18]) wurde in 100 ml THF gelöst, mit 10,0 g (78 mmol) *Hünig*-Base und 9,4 g (78 mmol) Allyl-bromid versetzt und 6 h zum Sieden erhitzt. Chromatographie mit Pentan/ Et_2O 12:1 lieferte 7,6 g (70%) **4b**. Farbloses Öl. IR: 3090 w , 3070 w , 3040 w , 3015 w , 2990 w , 2925 w , 1820 s , 1660 s , 1605 w , 1585 w , 1498 m , 1452 m , 1435 w , 1325 m , 1300 m , 1292 m , 1260 w , 1170 m , 1055 s , 1030 w , 1002 m , 972 m , 954 m , 933 m , 898 m , 695 m . $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,25–8,0 (*m*, 2 arom. H); 7,85–7,25 (*m*, 8 arom. H); 6,0–5,45 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,35–5,0 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,1–2,8 (*d*-artiges *m*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$: 178,0 (*s*, C(5)); 168,1 (*s*, C(2)); 137,9, 125,9 (2*s*, 2 arom. C); 132,8, 130,6, 128,8, 128,7, 128,2, 128,1, 125,7 (7*d*, 10 arom. C, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 120,8 (*t*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 74,6 (*s*, C(4)); 45,0 (*t*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). MS: 277 (< 0,5, M^+), 236 (20), 106 (8), 105 (100), 103 (5), 77 (37), 76 (5), 51 (14), 50 (5), 41 (5). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (277,33): C 77,96, H 5,45, N 5,05; gef.: C 77,76, H 5,66, N 4,97.

1.3. 4-Allyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**4c**). Eine Lsg. von 12,9 g (58,3 mmol) *N*-Benzoylvalin in 150 ml CH_2Cl_2 wurde mit 12,2 g (59 mmol) DCC versetzt, 1 h bei RT. gerührt und der gebildete Harnstoff abfiltriert. Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand in THF aufgenommen, mit 30 ml (175 mmol) *Hünig*-Base und 20 ml (235 mmol) Allyl-bromid versetzt und 36 h bei 70° gerührt. Nach dem Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand in Et_2O aufgenommen, je 2× mit 2*N* HCl und ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt und mit Pentan/ Et_2O 15:1 chromatographiert: 10,4 g (73,7%) **4c**. IR: 3070 w , 3020 w , 2975 m , 1810 s , 1655 s , 1580 w , 1492 w , 1450 m , 1388 w , 1370 w , 1332 w , 1320 w , 1290 m , 1040 w , 1020 m , 1010 m , 1000 w , 965 w , 930 w , 890 w , 875 w , 700 m . $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,2–7,9 (*m*, 2 arom. H); 7,65–7,3 (*m*, 3 arom. H); 5,9–5,35 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,3–4,95 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,0–2,4 (*m*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,18 (*sept.*, *J* = 7, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,05, 0,93 (2*d*, *J* = 7, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 179,5 (*s*, C(5)); 159,8 (*s*, C(2)); 132,4 (*s*, arom. C); 130,9, 128,6, 127,8, 125,8 (4*d*, 5 arom. C, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 120,1 (*t*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 76,9 (*s*, C(4)); 39,2 (*t*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 34,6 (*d*, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 17,1, 16,8 (2*q*, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). MS: 243 (0,5, M^+), 202 (14), 106 (8), 105 (100), 77 (30), 51 (8), 41 (6). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243,31): C 74,05, H 7,04, N 5,76; gef.: C 74,12, H 7,14, N 5,61.

2. Herstellung der *N*-[1-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)but-3-enyl]benzamide **3**. 2.1. *N*-[1-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-1-methylbut-3-enyl]benzamid (**3a**). Zu einer Lsg. von 600 mg (4,3 mmol) 2-Allyl-3-(dimethylamino)-2-methyl-2H-azirin (**6**) [1] in 50 ml Et_2O wurden bei 0° 600 mg (4,9 mmol) Benzoesäure gegeben und 2 h bei RT. gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, die Mutterlauge eingedampft, der erneut ausgefallene Festkörper mit den Kristallen vereinigt und aus Et_2O /Pentan umkristallisiert: 960 mg (86%) **3a**. Farblose Kristalle. Schmp. 131,0–131,2°. IR: 3460 w , 3005 w , 2945 w , 1660 s , 1627 s , 1582 w , 1505 s , 1482 s , 1455 w , 1440 w , 1400 m , 1375 w , 1125 w , 1100 w , 1000 w , 925 w , 880 w . $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,0–7,7 (*m*, 2 arom. H, NH); 7,6–7,3 (*m*, 3 arom. H); 6,0–5,5 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,3–4,9 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,6–3,25, 2,9–2,55 (2*m*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,12 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,80 (*s*, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 171,9, 165,5 (2*s*, 2 CO); 134,6 (*s*, arom. C); 132,8 (*d*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 131,0, 128,1, 126,6 (3*d*, 5 arom. C); 118,6 (*t*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 59,8 (*s*, NHCCCH_3); 39,8 (*t*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 38,0 (*q*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 22,5 (*q*, CH_3CCH_2). MS: 260 (< 0,5, M^+), 219 (4), 188 (10), 106 (8), 105 (100), 77 (35), 72 (6), 51 (8), 46 (18). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (260,34): C 69,20, H 7,75, N 10,76; gef.: C 69,11, H 7,58, N 10,65.

2.2. *N*-[1-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-1-phenylbut-3-enyl]benzamid (**3b**). Zu einer Lsg. von 6,1 g (22 mmol) **4b** in 20 ml Et_2O wurden 2,3 g (50 mmol) Me_2NH gegeben, 1 h gerührt und auf 5 ml eingedampft. Der ausgefallene Festkörper wurde abfiltriert und aus Pentan/ Et_2O umkristallisiert: 6,26 g (88%) **3b**. Farblose Kristalle. Schmp. 117,6–117,8°. IR: 3360 w , 3070 w , 3005 w , 2940 w , 1663 s , 1637 s , 1605 w , 1583 m , 1503 s , 1478 s , 1449 m , 1402 m , 1320 w , 1165 w , 1115 w , 1105 w , 1075 w , 995 w , 927 w , 890 w , 700 m . $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,90 (*s*, NH); 7,9–7,6 (*m*, 2 arom. H); 7,6–7,1 (*m*, 8 arom. H); 6,0–5,5 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,3–4,9 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,4–4,05 (*m*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,2–2,4 (br. *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 171,2, 164,3 (2*s*, 2 CO); 140,1, 135,2 (2*s*, 2 arom. C); 132,4, 131,1, 128,4, 128,3, 127,6, 126,8, 126,6 (7*d*, 10 arom. C, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 118,8 (*t*, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 65,1 (*s*, PhCCH_2); 37,8 (*t*, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 34,6 (*q*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$). MS: 322 (1, M^+), 281 (1), 250 (6), 106 (7), 105 (100), 104 (10), 78 (6), 77 (63), 72 (19), 71 (7), 70 (5), 69 (7), 57 (6), 55 (8), 51 (18), 44 (17), 43 (12), 42 (25), 41 (23). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (322,41): C 74,51, H 6,88, N 8,69; gef.: C 74,51, H 6,68, N 8,84.

3. Herstellung von Methyl-2-(benzamido)-2-(1-methylethyl)pent-4-enoat. Eine Lsg. von 4,20 g (17,3 mmol) **4c** in 20 ml MeOH wurde zum Sieden erhitzt und während 5 min getrocknetes HCl-Gas eingeleitet. Dann wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in Et_2O aufgenommen, mit 2*N* NaOH ausgeschüttelt und getrocknet (Na_2SO_4): 3,05 g (64%) Ester. IR: 3410 m , 3080 w , 3020 w , 3005 m , 2970 m , 1725 s , 1660 s , 1602 w , 1580 w , 1515 s , 1487 s , 1440 m , 1390 w , 1363 m , 1327 w , 1315 w , 1285 m , 1133 w , 993 w , 925 w , 882 w , 710 m . $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 7,9–7,7 (*m*, 2 arom. H); 7,55–7,3 (*m*, 3 arom. H); 7,21 (br. *s*, NH); 5,9–5,4 (*m*, H–C(4)); 5,25–4,85 (*m*, 2 H–C(5)); 3,80 (*s*, CH_3O); 3,7–3,4, 3,0–2,6 (2*m*, 1:2, 2 H–C(3), $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$);

1,05, 0,95 (2d, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,3 (s, Ester-CO); 165,9 (s, Amid-CO); 135,2 (s, arom. C); 132,9, 131,2, 128,4, 126,6 (4d, 5 arom. C, C(4)); 118,5 (t, C(5)); 68,5 (s, C(2)); 52,4 (q, CH_2O); 36,1 (t, C(3)); 33,4 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 18,1, 17,8 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). MS: 275 (0,5, M^+), 234 (5), 216 (6), 122 (16), 106 (8), 105 (100), 95 (8), 77 (29), 51 (6), 41 (6). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (275,35): C 69,79, H 7,69, N 5,09; gef.: C 69,57, H 7,63, N 5,13.

4. Herstellung der 4-Allyl-1,3-thiazol-5(4H)-one 5. 4.1. 4-Allyl-4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-on (5a). Verbindung 5a wurde durch Thionierung von 3a mit Lawesson-Reagens (L.-R.) in 59% Ausbeute erhalten [2]. Dasselbe Produkt fiel in 20% Ausbeute an, wenn durch eine Lsg. von 1a in Toluol bei Siedetemp. getrocknetes HCl-Gas geleitet wurde.

4.2. 4-Allyl-2,4-diphenyl-1,3-thiazol-5(4H)-on (5b). 4.2.1. Eine Lsg. von 1,0 g (3 mmol) 3b und 875 mg (2,2 mmol) L.-R. in 50 ml Toluol wurde 3 h zum Sieden erhitzt, das Lsgm. abgedampft, der Rückstand über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und mit Pentan/Et₂O 40:1 chromatographiert: 462 mg (52,5%) 5b und 74 mg (9%) 4b.

Daten von 5b: Farbloses Öl. Sdp. ca. 180°/0,09 Torr. IR: 3095w, 3070w, 3040w, 3015w, 2990w, 2930w, 1730s, 1720s, 1645w, 1610m, 1583m, 1495w, 1452m, 1435w, 1320w, 1260m, 1182w, 1035w, 1005w, 998w, 955w, 930m, 895w, 835w, 692m. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,15–7,85 (m, 2 arom. H); 7,7–7,2 (m, 8 arom. H); 6,0–5,5 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,35–4,95 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,10 (d-artig, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 208,4 (s, C(5)); 163,3 (s, C(2)); 137,7, 133,3 (2s, 2 arom. C); 132,0, 131,1, 128,7, 128,4, 128,2, 128,1, 125,6 (7d, 10 arom. C, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 119,7 (t, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 91,1 (s, C(4)); 44,4 (t, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). MS: 265 (13, $M^+ - \text{CO}$), 252 (6), 250 (6), 233 (20), 232 (54), 219 (14), 162 (6), 130 (12), 129 (48), 128 (25), 127 (9), 122 (11), 121 (100), 115 (14), 105 (5), 104 (9), 103 (25), 102 (7), 89 (6), 77 (38), 76 (10), 63 (7), 51 (20), 50 (9), 41 (9). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOS}$ (293,39): C 73,69, H 5,15, N 4,77, S 10,93; gef.: C 73,81, H 5,05, N 4,70, S 10,75.

4.2.2. Eine Lsg. von 14,4 g (56 mmol) *N*-Benzoylphenylglycin und 11,7 g (57 mmol) DCC in 150 ml CH_2Cl_2 wurde 1 h bei RT. gerührt, dann auf 0° gekühlt, 15 min gasförmiges Et₂NH eingeleitet und über Nacht bei RT. gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abfiltriert, die Mutterlauge je 2× mit 2N HCl und ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lsgm. abgedampft. Ein Teil (4 g, 14 mmol) des rohen *N*-[*N,N*-Dimethylcarbamoyl]phenylmethyl]benzamids (8a) wurde in 10 ml Toluol gelöst, 3,4 g (8,4 mmol) L.-R. zugegeben und 3 h zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit 6 ml (ca. 35 mmol) Hünig-Base und 8 ml (95 mmol) Allyl-bromid versetzt und 2 h bei RT. gerührt. Nach dem Ausschütteln mit 2N HCl und ges. NaHCO_3 -Lsg. und Chromatographie (Pentan/Et₂O 5:1 bis 40:1) wurden 1,8 g (43,7%) 5b erhalten.

4.3. 4-Allyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-on (5c). 4.3.1. *N*-[1-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-2-methylpropyl]benzamid (8c). Eine Lsg. von 13,0 g (58,7 mmol) *N*-Benzoylvalin und 12,2 g (59,2 mmol) DCC in 150 ml CH_2Cl_2 wurde 1 h bei RT. gerührt, bei 0° 15 min Et₂NH eingeleitet und wie in Exper. 4.2.2 aufgearbeitet: 13,8 g (94,5%) 8c. Farblose Kristalle. Schmp. 170–171°. IR: 3420w, 3000m, 2960m, 2930w, 2870w, 1638s, 1602w, 1580m, 1515s, 1485s, 1415m, 1403m, 1370w, 1315w, 1173w, 1143w, 1115w, 1100w, 1073w, 710w, 690w. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 7,95–7,7 (m, 2 arom. H); 7,55–7,3 (m, 3 arom. H); 7,15 (br. d, NH); 5,02 (dd, $J = 9, 7$, NHCHCO); 3,18, 2,99 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,4–1,9 (m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 1,00, 0,97 (2d, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). MS: 248 (1, M^+), 176 (24), 106 (8), 105 (100), 84 (7), 77 (31), 72 (8), 69 (5), 58 (6), 51 (9), 49 (13), 41 (6). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (248,33): C 67,27, H 8,12, N 11,28; gef.: C 67,22, H 7,92, N 10,85.

4.3.2. Verbindung 5c. Eine Lsg. von 4,0 g (16,1 mmol) 8c und 3,3 g (8,1 mmol) L.-R. in 80 ml Toluol wurde 7 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, die gelbliche Lsg. mit 8 ml (47 mmol) Hünig-Base und 10 ml (118 mmol) Allyl-bromid versetzt und weitere 13 h bei 70° gerührt. Nach dem Ausschütteln mit 2N HCl und ges. NaHCO_3 -Lsg. wurde die org. Phase getrocknet (Na_2SO_4), eingedampft, in Et₂O aufgenommen, über Kieselgel filtriert und 2× mit Pentan/Et₂O (10:1 bzw. 12:1) chromatographiert: 1,0 g (23,9%) 5c. Farbloses Öl, dest. bei 130°/0,1 Torr. IR: 3080w, 3070w, 2970m, 2935w, 2880w, 1730s, 1710s, 1640w, 1605m, 1580m, 1490w, 1465w, 1449m, 1430w, 1387w, 1370w, 1332w, 1313w, 1255m, 1000m, 950m, 925m, 895m, 832m, 690s. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,0–7,7 (m, 2 arom. H); 7,6–7,2 (m, 3 arom. H); 5,95–5,4 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,3–4,9 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,1–2,45, 2,45–2,0 (2m, 2:1, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 1,12, 0,88 (2d, $J = 6,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 208,1 (s, C(5)); 162,9 (s, C(2)); 133,5 (s, arom. C); 131,7, 131,2, 128,7, 128,0 (4d, 5 arom. C, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 119,3 (t, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 93,6 (s, C(4)); 40,6 (t, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 36,2 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 17,7, 17,1 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). MS: M^+ nicht sichtbar, 246 (6), 232 (6), 231 (32), 216 (6), 199 (6), 198 (35), 185 (6), 184 (16), 156 (15), 129 (7), 128 (8), 123 (6), 122 (13), 121 (100), 105 (8), 104 (13), 95 (20), 85 (6), 81 (5), 77 (34), 69 (5), 67 (11), 55 (9), 51 (12), 43 (7), 41 (23). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NSO}$ (259,37): C 69,46, H 6,61, N 5,40, S 12,36; gef.: C 69,39, H 6,35, N 5,16, S 13,10.

Versuche, die Ausbeute an 5c zu steigern, indem das als Zwischenprodukt gebildete 4-(1-Methylethyl)-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-on (10, R = *i*-Pr) isoliert wurde, verliefen wenig erfolgreich. Das instabile 10 wurde

nach aufwendiger Reinigung in nur 17% Ausbeute erhalten. Bei Verwendung von NaH anstelle der Hünig-Base wurde **5c** in 14,5% Ausbeute isoliert.

Auch die Versuche, durch Thionierung und Cyclisierung von Methyl-2-(benzamido)-2-(1-methylethyl)-4-pentenoat (s. *Exper.* 3) **5c** zu erhalten, waren nicht erfolgreich.

5. Säurekatalysierte Cyclisierungen von N-[1-(N,N-Dimethylthiocarbamoyl)-1-methylbut-3-enyl]benzamid (**1**). 5.1. Mit TsOH in MeCN. Eine Lsg. von 500 mg (1,8 mmol) **1** [2] in 50 ml MeCN wurde mit 1,0 g (5,8 mmol) TsOH versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Et₂O versetzt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt und 2× mit Pentan/Et₂O 5:1 chromatographiert: 140 mg (33,6%) **5a** und 36 mg (8,6%) Allyl-(4-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-sulfid (**11**). Gelbliches Öl, dest. bei 130°/0,01 Torr. IR: 3090w, 3070w, 2990m, 2930m, 2865w, 1640w, 1595m, 1585m, 1545m, 1490s, 1453s, 1408w, 1390m, 1380w, 1440s, 1392m, 1384m, 1128s, 1075m, 1032m, 992m, 957w, 927s, 693m. ¹H-NMR (90 MHz): 8,2–7,95 (m, 2 arom. H); 7,6–7,3 (m, 3 arom. H); 6,15–5,6 (m, CH=CH₂); 5,2–4,8 (m, CH=CH₂); 3,35 (d, J = 6,5, CH₂-CH=CH₂); 2,28 (s, CH₃). ¹³C-NMR: 162,6 (s, C(5)); 144,5 (s, C(2)); 138,5 (s, arom. C); 133,1 (d, CH=CH₂); 120,3, 128,5, 126,2 (3d, 5 arom. C); 127,1 (s, C(4)); 117,9 (t, CH=CH₂); 39,1 (t, CH₂-CH=CH₂); 12,2 (q, CH₃). MS: 231 (19, M⁺), 191 (7), 190 (55), 130 (13), 121 (40), 106 (7), 105 (100), 104 (10), 77 (44), 76 (5), 63 (5), 59 (10), 51 (15), 50 (5), 41 (12). Anal. ber. für C₁₃H₁₃NOS (231,32): C 67,50, H 5,66, N 6,06, S 13,86; gef.: C 67,43, H 5,53, N 5,85, S 13,75.

In einem analogen Versuch wurden 200 mg (0,7 mmol) **1** und 200 mg (1,2 mmol) TsOH in 30 ml Toluol 1 h unter Rückfluss erhitzt. Chromatographie ergab 38 mg (22,7%) **5a** und 37 mg (22,1%) **11**.

5.2. Mit HCl in MeOH. Durch eine Lsg. von 200 mg (0,7 mmol) **1** in 20 ml MeOH wurde 3 min HCl-Gas geleitet und dann 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung wie in *Exper.* 5.1 beschrieben, wurden 74 mg (38,8%) Methyl-5,6-dihydro-4,6-dimethyl-2-phenyl-1,3(4H)-thiazin-4-carboxylat (**12a**) erhalten. Farbloses Öl. Sdp. (Zers.) 130°/0,01 Torr. IR: 3065w, 3040w, 2975m, 2960m, 2935m, 2875w, 1730s, 1604s, 1583m, 1492w, 1451m, 1438m, 1378m, 1300m, 1195m, 1177s, 1155m, 1125m, 1102m, 1055w, 990m, 970m, 953w, 940w, 925w, 870w, 823w, 695m. ¹H-NMR (90 MHz): 8,0–7,75 (m, 2 arom. H); 7,5–7,25 (m, 3 arom. H); 3,72 (s, CH₃O); 3,6–3,2 (m, H-C(5), H-C(6)); 2,50 (dd, J = 13, 3, H-C(5)); 1,69 (s, CH₃-C(4)); 1,33 (d, J = 7, CH₃-C(6)). ¹³C-NMR: 174,2 (s, CO); 160,1 (s, C(2)); 139,1 (s, arom. C); 130,5, 128,1, 126,6 (3d, 5 arom. C); 63,8 (s, C(4)); 52,3 (q, CH₃O); 38,3 (t, C(5)); 32,7 (d, C(6)); 28,7 (q, CH₃-C(4)); 21,6 (q, CH₃-C(6)). MS: 263 (23, M⁺), 230 (5), 206 (5), 205 (14), 204 (100), 188 (5), 144 (34), 122 (6), 121 (61), 105 (9), 104 (51), 103 (6), 101 (34), 100 (5), 77 (28), 69 (5), 67 (11), 61 (10), 60 (28), 59 (40), 51 (10), 45 (8), 41 (27). Anal. ber. für C₁₄H₁₇NO₂S (263,37): C 63,85, H 6,51, N 5,32, S 12,17; gef.: C 64,15, H 6,45, N 5,16, S 12,01.

6. Bildung der Methyl-5,6-dihydro-2-phenyl-1,3(4H)-thiazin-4-carboxylate **12** aus 4-Allyl-2-phenyl-1,3-thiazol-5(4H)-onen **5**. 6.1. Methyl-5,6-dihydro-4,6-dimethyl-2-phenyl-1,3(4H)-thiazin-4-carboxylat (**12a**). In eine Lsg. von 200 mg (0,86 mmol) **5a** in 20 ml MeOH wurde 3 min HCl-Gas geleitet und anschliessend 1 h unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung wie in *Exper.* 5.1 beschrieben ergab 28 mg (14,0%) **5a**, 53 mg (23,3%) **12a** und 16 mg (7,0%) Methyl-2-methyl-2-(thiobenzamido)pent-4-enoat (**13a**). ¹H-NMR (90 MHz): 8,15 (br. s, NH); 7,95–7,6 (m, 2 arom. H); 7,6–7,25 (m, 3 arom. H); 6,05–5,45 (m, H-C(4)); 5,4–5,05 (m, H₂C(5)); 3,77 (s, CH₃O); 3,5–3,1, 3,1–2,7 (2m, H₂C(3)); 1,85 (s, CH₃-C(2)).

In einem analogen Versuch wurden 200 mg (0,86 mmol) **5a** in 30 ml MeOH 3 min mit HCl-Gas behandelt und dann 2 h bei RT. gerührt. Übliche Aufarbeitung lieferte 131 mg (65,5%) **5a** und 57 mg (24,9%) **13a**. Es konnte kein **12a** nachgewiesen werden.

6.2. Methyl-5,6-dihydro-6-methyl-2,4-diphenyl-1,3(4H)-thiazin-4-carboxylat (**12b**). Analog zu *Exper.* 6.1 wurde eine Lsg. von 400 mg (1,36 mmol) **5b** in einem Gemisch von 15 ml THF und 1 ml MeOH mit HCl-Gas behandelt (ca. 1 min) und 14 h unter Rückfluss erhitzt. Übliche Aufarbeitung (s. *Exper.* 5.1) lieferte 162 mg (40,5%) **5b**, 130 mg (29,4%) **12b** und 135 mg (30,5%) Methyl-2-phenyl-2-(thiobenzamido)pent-4-enoat (**13b**).

Daten von **12b**: Farblose Kristalle. Schmp. 80,5–83,5°. IR: 3070w, 3040w, 3005w, 2990w, 2980w, 2930w, 2875w, 1728s, 1603s, 1580m, 1492m, 1450m, 1437m, 1381w, 1180m, 1135m, 1077w, 1055w, 1032w, 1005w, 985w, 940m, 925w, 873w, 821w, 696m. ¹H-NMR (90 MHz): 8,2–7,9 (m, 2 arom. H); 7,85–7,6 (m, 2 arom. H); 7,6–7,2 (m, 6 arom. H); 3,9–3,3 (m mit s bei 3,70, H-C(5), H-C(6), CH₃O); 3,03 (dd, J = 14, 3, H-C(5)); 1,37 (d, J = 7, CH₃-C(6)). ¹³C-NMR: 192,9 (s, CO); 160,3 (s, C(2)); 143,4, 139,1 (2s, 2 arom. C); 130,6, 128,4, 128,1, 127,4, 126,7, 125,7 (6d, 10 arom. C); 69,1 (s, C(4)); 52,6 (q, CH₃O); 39,0 (t, C(5)); 32,8 (d, C(6)); 21,9 (q, CH₃-C(6)). MS: 325 (1, M⁺), 268 (6), 267 (18), 266 (100), 223 (5), 163 (12), 129 (10), 128 (6), 121 (35), 105 (5), 104 (12), 103 (68), 77 (21), 59 (8), 51 (6). Anal. ber. für C₁₉H₁₉NO₂S (325,43): C 70,12, H 5,88, N 4,30, S 9,85; gef.: C 69,86, H 5,75, N 4,05, S 9,99.

Daten von **13b**: Farbloser Festkörper. Schmp. 128,5–132,5°. IR: 3350m, 3090w, 3070w, 2995w, 2965w, 2860w, 1735s, 1645w, 1602w, 1582w, 1503s, 1488s, 1452m, 1375m, 1320m, 1140w, 1080w, 1038w, 1005m,

972w, 933w, 699m. ¹H-NMR (90 MHz): 9,00 (br. s, NH); 7,9–7,7 (m, 2 arom. H); 7,6–7,1 (m, 8 arom. H); 6,0–5,4 (m, H–C(4)); 5,4–5,0 (m, 2 H–C(5)); 4,35, 3,38 (2dd-artige m, J = 14, 6, 2 H–C(3)); 3,71 (s, CH₃O). MS: 325 (9, M⁺), 268 (5), 267 (15), 266 (73), 233 (5), 232 (15), 216 (6), 190 (6), 188 (7), 163 (9), 162 (6), 156 (12), 155 (9), 137 (7), 130 (13), 129 (82), 128 (37), 127 (12), 123 (5), 122 (10), 121 (100), 115 (10), 105 (20), 104 (25), 103 (73), 102 (7), 91 (8), 78 (7), 77 (57), 76 (10), 75 (5), 63 (7), 59 (13), 52 (5), 51 (26), 50 (10), 41 (9). Anal. ber. für C₁₉H₁₉NO₂S (325,43): C 70,12, H 5,88, N 4,30, S 9,85; gef.: C 69,86, H 5,74, N 4,09, S 9,80.

In einem analogen Versuch wurden durch eine Lsg. von 400 mg (1,36 mmol) **5b** in MeOH während 1 min HCl-Gas geleitet und dann 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 61 mg (15,2%) **5b**, ca. 100 mg (ca. 22,5%) **12b** und Spuren von **13b** erhalten.

Ein weiterer Ansatz von 400 mg (1,36 mmol) **5b** in MeOH wurde ca. 1 min mit HCl-Gas behandelt und dann 14 h bei 20–30° gerührt. Übliche Aufarbeitung ergab 200 mg (50%) **5b** und 172 mg (38,8%) **13b**; **12b** konnte nicht nachgewiesen werden.

6.3. *Methyl-5,6-dihydro-6-methyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,3(4H)-thiazin-4-carboxylat (12c)*. Eine Lsg. von 300 mg (1,16 mmol) **5c** in 30 ml MeOH wurde zum Sieden erhitzt, während 3 min HCl-Gas eingeleitet und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Laut DC enthielt das Gemisch noch erhebliche Mengen **5c**. Deshalb wurde nochmals 10 min HCl-Gas eingeleitet und eine weitere h zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie in *Exper. 5.1* beschrieben und Chromatographie mit Pentan/Et₂O 7:1 lieferte 120 mg (40%) **5c** und 42 mg (12,4%) **12c**. ¹H-NMR (90 MHz): 8,05–7,75 (m, 2 arom. H); 7,5–7,25 (m, 3 arom. H); 3,70 (s, CH₃O); 3,5–3,0 (m, H–C(5)); 2,6–2,2 (m, 2 H); 2,2–1,6 (m, 1H); 1,33, 1,06, 0,90 (3d, J ca. 7, CH₃–C(6), (CH₃)₂CH). Daneben traten schwächere Signale im Verhältnis 5:1 bei 3,73 (s, CH₃O) und bei 1,43 und 1,10 (d, CH₃) auf. MS: 291 (2, M⁺), 250 (6), 249 (32), 248 (23), 234 (8), 233 (6), 232 (35), 231 (10), 217 (7), 216 (8), 198 (17), 188 (10), 184 (6), 156 (9), 138 (14), 137 (7), 129 (10), 128 (5), 123 (6), 122 (12), 121 (100), 105 (11), 104 (20), 103 (14), 95 (35), 79 (8), 78 (5), 77 (35), 76 (5), 73 (7), 69 (6), 67 (9), 59 (7), 55 (10), 53 (8), 51 (13), 50 (5), 41 (23). Anal. ber. für C₁₆H₂₁NO₂S (291,42): C 65,95, H 7,26, N 4,81; gef.: C 65,66, H 7,15, N 4,74.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 374.
- [2] P. Wipf, Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1001.
- [3] H. Heimgartner, *Croatia Chem. Acta* **1986**, *59*, 237 und dort zit. Lit.
- [4] Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 773.
- [5] Ch. Jenny, P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1837.
- [6] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 992.
- [7] P. Wipf, R. Prewo, J. H. Bieri, G. Germain, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1177.
- [8] P. Tromm, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2071.
- [9] S. Pekcan, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1673.
- [10] H. Kwart, *Phosphorus Sulfur* **1983**, *15*, 293; H. Takeshita, H. Motomura, K. Uchida, H. Mametsuka, *Heterocycles* **1984**, *22*, 467; B. Gopalan, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, K. K. Balasubramanian, *Synthesis* **1976**, 409.
- [11] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1982**, *36*, 78.
- [12] S. Götze, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2327.
- [13] A. Padwa, M. Akiba, L. A. Cohen, J. G. MacDonald, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 695.
- [14] A. Bärtsch, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1984.
- [15] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262.
- [16] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.
- [17] H. Gotthardt, R. Huisgen, H. O. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4340.
- [18] N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2149.