

Herbert Kunzek und Günter Barnikow

Isothiocyanate, XVII¹⁾

Reaktionen von *N*-Aryl- α -cyan-malonsäure-äthylester-thioamiden

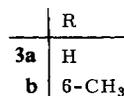
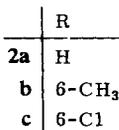
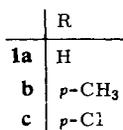
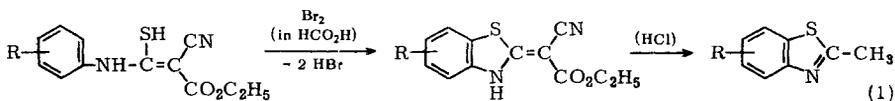
Aus der Sektion Chemie der Humboldt-Universität Berlin

Eingegangen am 1. August 1968)

Die in der Enthiol-Form fixierten α -Cyan-malonsäure-äthylester-thioanilide (**1**) cyclisieren mit Brom zu Benzthiazolinen (**2**). Ebenso lassen sie sich zu Disulfiden **4** umsetzen, deren weitere Oxydation **2** ergibt. Mit Aminen reagieren die Thioamide **1** zu stabilen Aminsalzen **6**, mit Nickelacetat zu Nickel-Chelaten **7**.

In Fortführung früherer Arbeiten über Oxydationen CH-acider Thioamide²⁾ wurde nunmehr das reaktive Verhalten von α -Cyan-malonester-thioaniliden (**1**) untersucht. Im Gegensatz zu den meisten anderen CH-aciden Thioamiden liegen die *N*-Aryl- α -cyan-malonester-thioamide **1** nicht in der Thion-, sondern bevorzugt in der Thiol-Form vor³⁾. Die IR-Spektren (Chloroform) der Thioamide **1** weisen neben $\nu(\text{SH})$ -Banden bei 2562–2570/cm $\nu(\text{NH})$ -Banden (3130–3185/cm) und durch Konjugation mit der C=C-Bindung in den Bereich kleinerer Wellenzahlen verschobene Absorptionen für CO- (1658–1665/cm) und CN-Gruppen (2200–2207/cm) auf.

Setzt man die α -Cyan-malonester-thioanilide **1** mit molaren Mengen Brom in Ameisensäure um, so entstehen die entsprechenden Benzthiazolin-Derivate **2**, deren Struktur durch Verseifen und Decarboxylieren in salzsaurer Lösung zu den entsprechenden 2-Methyl-benzthiazolen (**3a, b**) gesichert wurde.



Die bei der Oxydation benutzten Reaktionsbedingungen müssen in Abhängigkeit vom Kernsubstituenten R stark variiert werden. Die methylsubstituierte Verbindung wurde bei

¹⁾ XVI. Mitteil.: G. Barnikow, H. Niclas und H. Kunzek, J. prakt. Chem., im Druck.

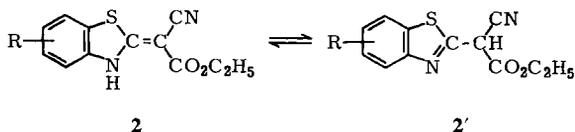
²⁾ G. Barnikow und H. Kunzek, J. prakt. Chem. [4] 30, 67 (1965); G. Barnikow, Z. Chem. 6, 109 (1966).

³⁾ A. D. Grabenko, P. S. Pel'kis und L. N. Kulaeva, J. allg. Chem. (russ.) 32, 2248 (1962), C. A. 58, 7863f (1963).

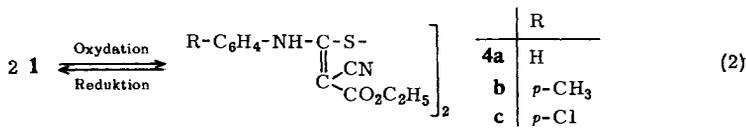
Raumtemperatur und 10 Minuten Reaktionszeit in 83proz. Reinausbeute cyclisiert, während die unsubstituierte Verbindung nur bei längeren Reaktionszeiten die maximale Ausbeute ergibt. Die *p*-Chlorverbindung wird erst bei höherer Temperatur vollständig zum Benzthiazolin **2c** oxydiert.

Setzt man die *p*-Chlorverbindung **1c** bei Raumtemperatur mit der molaren Menge Brom 15 Minuten um — also unter Bedingungen bei denen **1b** glatt zu **2b** reagiert — so erhält man als Hauptprodukt (zu 78%) das Disulfid (s. unten) des α -Cyan-malonsäure-äthylester-thio-*p*-chloranilids und nur zu 18% das Benzthiazolin-Derivat **2c**.

Die Cyclisierungsprodukte **2** liegen vorwiegend in der Benzthiazolin-Form vor: Die IR-Spektren zeigen NH-Banden im Bereich von 3160–3210/cm und Absorptionen für konjugierte Carbonyl- (1668–1673/cm) und Nitrilgruppen (2203–2204/cm). Man kann die Verbindungen demnach auch als cyclische Keten-*S,N*-acetale auffassen. Diese Struktur ist gegenüber der tautomeren Benzthiazol-Form **2'** bevorzugt.



Die Enthiol-Struktur der Thioamide **1** ließ hoffen, daß die Oxydationsstufe der Disulfide **4** zugänglich ist. Diese konnten tatsächlich aus den *N*-Aryl- α -cyan-malonester-thioamiden **1** und Jod in alkoholischer Lösung in sehr guten Ausbeuten hergestellt werden.



Die Umsetzung (2) verläuft auch mit der halbmolaren Menge Brom in Äthanol oder Ameisensäure erfolgreich.

Die Disulfide **4** reagieren nicht mit überschüssigem Jod. Sie sind auch gegenüber Brom in Äthanol bei Raumtemperatur verhältnismäßig stabil. Dies zeigt, daß die Disulfide der α -Cyan-malonester-thioanilide eine relativ beständige Oxydationsstufe darstellen.

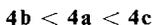
Der Strukturbeweis für die Disulfide **4** wurde IR-spektroskopisch, durch Reduktion und Oxydation geführt.

Die IR-Spektren von **4** enthalten Banden für NH-Valenzschwingungen (3178 bis 3200/cm), für konjugierte Carbonyl- (1669–1677/cm) und für konjugierte Nitrilgruppen (2210–2213/cm). Dagegen fehlen $\nu(\text{SH})$ -Banden sowie Absorptionen für unkonjugierte Carbonyl- und Nitrilgruppen.

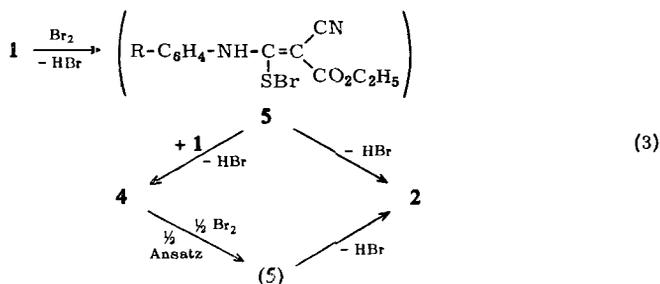
Die Disulfide **4** werden durch Natriumhydrogensulfit in Äthanol/Wasser in sehr guten Ausbeuten zu den *N*-Aryl- α -cyan-malonester-thioamiden **1** reduziert.

In Ameisensäure kann man die Disulfide **4** zu den Benzthiazolinen **2** weiteroxydieren. Ebenso wie bei der Reaktion (1) läßt sich auch hierbei die methylsubstituierte

Verbindung am leichtesten und die *p*-Chlorverbindung am schwersten cyclisieren. Jedoch reagieren die Thioamide **1** bei der Oxydation mit Brom wesentlich schneller zu den Benzthiazolinen **2** als die entsprechenden Disulfide **4**. Daraus folgt, daß die Cyclisierung der α -Cyan-malonesther-thioanilide nach (1) wenigstens zum Teil nicht über die Zwischenstufe der Disulfide verläuft. Außerdem muß die Spaltung der Disulfide **4** der langsamste Schritt im Schema (3) sein. Demnach erhält man auf Grund der Ausbeuteabhängigkeit der Disulfid-Oxydation vom Kernsubstituenten folgende Reihe zunehmender Stabilitäten der Disulfide **4** gegenüber Bromoxydation:



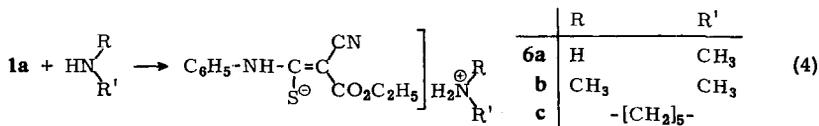
Übereinstimmend damit ist bekannt, daß elektronenziehende Substituenten in der *p*-Stellung des Benzolkerns die Stabilität von Bis-[*N*-aryl-acetimidoil]-disulfiden⁴⁾ erhöhen.



Alle Versuche, das Auftreten der im Schema (3) als Zwischenstufen postulierten Sulfonylhalogenide **5** durch Abfangreaktionen zu beweisen, schlugen fehl. So sollte u. a. α -Cyan-malonsäure-äthylester-thioanilid (**1a**) in Gegenwart eines Überschusses Dimethylamin in wäßrigem Äthanol mit Brom zum entsprechenden Sulfenamid umgesetzt werden. Als Hauptprodukt erhielten wir dabei aber das entsprechende Ammoniumsalz des Thioamids.

Über die Synthese von Sulfenamiden aus Thioharnstoffen (diese zeigen ein ähnliches Verhalten bei Oxydationsreaktionen wie die Thioamide **1**), Aminen und Oxydationsmitteln wurde kürzlich berichtet⁵⁾.

Ammoniumsalze des α -Cyan-malonesther-thioanilids **1a** werden auch gebildet, wenn man das Thioamid mit Ammoniak³⁾ oder Aminen in wäßrigem Alkohol kurze Zeit reagieren läßt.



⁴⁾ J. R. Schaeffer, C. T. Goodhue, H. A. Risley und R. E. Stevens, J. org. Chemistry **32**, 392 (1967).

⁵⁾ K. Ley und U. Eholzer, Angew. Chem. **78**, 672 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 674 (1966).

Die Nickel-Komplexe **7** lassen sich glatt zu stabilen, hellblauviolett bis hellvioletten Pyridinaddukten umsetzen. Dabei werden aber im Gegensatz zu den Dipyridinaddukten der Nickel-Chelate⁶⁾ aus Methantricarbonsäure-diäthylesterthioaniliden vier Mole Pyridin pro Mol Komplex aufgenommen. Die IR-Spektren (Nujol) machen wahrscheinlich, daß die α -Cyan-malonsäure-äthylester-thioanilide in den Tetrapyridinaddukten von **7** nur noch mit dem Schwefel am Nickel-Zentralatom gebunden sind: Die Absorption für die nicht mit dem Zentralatom chelatisierte, konjugierte Carbonylgruppe tritt im Bereich von 1643–1648/cm auf. Dies deutet ebenfalls auf verhältnismäßig schwache Chelatbindungen in den Nickel-Komplexen **7** hin.

Beschreibung der Versuche

Disulfide 4a–c aus N-Aryl- α -cyan-malonsäure-äthylester-thioamiden 1 (Tab. 1)

a) *Allgemeine Vorschrift:* Zu 0.01 Mol des *N-Aryl- α -cyan-malonsäure-äthylester-thioamids 1a–c* in 150–200 ccm Äthanol werden während 10–15 Min. unter Rühren 1.27 g *Jod* in 100 ccm Äthanol getropft. Nach weiteren 30–40 Min. Rühren bei Raumtemp. gießt man in Wasser und trennt den Niederschlag ab. Die *Disulfide 4a–c* lassen sich durch Lösen in Chloroform und Fällen mit überschüss. Benzin (70–90°) leicht reinigen.

Tab. 1. Dargestellte Bis-[1-arylamino-2-äthoxycarbonyl-2-cyan-vinyl]-disulfide (**4a–c**)

-disulfid	Nr.	Farbe und Kristallform	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
Bis-[1-anilino-2-äthoxycarbonyl-2-cyan-vinyl]-	4a	gelbe Würfel und gelbe Nadeln	91	135–137° (Zers.)	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂ (494.6)	Ber. 58.28 4.48 11.33 Gef. 58.32 4.62 11.23
Bis-[1- <i>p</i> -toluidino-2-äthoxycarbonyl-2-cyan-vinyl]-	4b	gelbe Nadeln	94	145–147° (Zers.)	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂ (522.7)	Ber. 59.75 5.01 10.72 Gef. 59.76 5.23 11.08
Bis-[1-(<i>p</i> -chlor-anilino)-2-äthoxycarbonyl-2-cyan-vinyl]-	4c	kleine gelbe Nadeln	94	157–158.5° (Zers.)	C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂ (563.5)	Ber. 51.15 3.58 9.94 Gef. 51.46 3.53 9.65

b) Zu 2.48 g (0.01 Mol) gepulvertem **1a** in 50 ccm Ameisensäure gibt man in ca. 2 Min. unter kräftigem Rühren 0.80 g (5 mMol) *Brom*, läßt 10 Min. bei Raumtemp. rühren, gießt in Wasser und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Ausb. 2.32 g (94%) **4a**, gelbe Würfel.

c) 2.48 g (0.01 Mol) **1a** werden in Äthanol (60–140 ccm) gelöst bzw. suspendiert. Dann läßt man im Verlaufe von 10 Min. einen Überschuß *Brom*, 1.60 g (0.01 Mol), unter Rühren zutropfen. Es wird 15 Min. nachgerührt, eingeeengt und der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 2.09 g (85%) **4a**.

Reduktion der Disulfide 4a–c: Zu einer Suspension von 1.00 g Disulfid **4a–c** in einem Gemisch von 50 ccm Wasser und 15 ccm Äthanol gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 3 ccm konz. Salzsäure und dann einen Überschuß wäbr. *Hydrogensulfid*-Lösung. Nach 24stdg. Rühren wird der Niederschlag abgetrennt. Man erhält:

Aus **4a** 0.91 g (91%) hellgelbe Würfel von α -Cyan-malonsäure-äthylester-thioanilid (**1a**). Schmp. 117–118.5° (Lit.¹⁾: 118–118.5°.

Aus **4b** 0.97 g (97%) hellgelbe Kristalle von α -Cyan-malonsäure-äthylester-thio-*p*-toluidid (**1b**). Schmp. 114° (aus Äthanol; Lit.¹⁾: 114–114.5°).

Aus **4c** 0.97 g (97%) farblose Nadeln von α -Cyan-malonsäure-äthylester-[thio-*p*-chloranilid] (**1c**). Schmp. 146–147° (aus Äthanol; Lit.¹⁾: 146–147°).

2-[Äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-benzthiazoline (**2a–c**) (Tab. 2)

Tab. 2. Dargestellte 2-[Äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-benzthiazoline **2a–c**

-2-[äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-benzthiazolin	Nr.	Farbe und Kristallform	Zers.-P.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
(Im Benzolteil unsubstit.)	2a	farblose Nadeln	233–234°	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (246.3)	Ber. 58.52 Gef. 58.65	4.09 4.15	11.38 11.08
6-Methyl-	2b	farblose Nadeln	247–248°	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (260.3)	Ber. 60.01 Gef. 60.02	4.64 5.13	10.76 11.15
6-Chlor-	2c	farblose Nadeln	280–290°	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₂ S (280.7)	Ber. 51.34 Gef. 51.51	3.23 3.48	9.98 10.16

a) Zu 0.01 Mol *N*-Aryl- α -cyan-malonsäure-äthylester-thioamid **1a–c** in 50–100 ccm Ameisensäure gibt man unter Rühren in einem Guß 1.60 g (0.01 Mol) *Brom*, läßt nachrühren, gießt dann in Wasser, trennt den gebildeten Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um. Die Ausb. an reinem **2** bei verschiedenen Reaktionsbedingungen zeigt Tab. 3.

b) Zu 5 mMol Disulfid **4a–c** in Ameisensäure gibt man unter Rühren 5 mMol (0.80 g) *Brom* in einem Guß. Zur Vervollständigung der Reaktion wird nachgerührt und wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. s. Tab. 3.

Tab. 3. Ausb. an Benzthiazolinen **2a–c** in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen

Nr.	ccm Ameisensäure	Reaktionszeit	Reaktionstemp.	% Ausb. aus 1	% Ausb. aus 4
2a	50	10 Min.	Raumtemp.	60	39
	75	60 Min.	Raumtemp.	78	
	50	30 Min.	70°		57
2b	75	10 Min.	Raumtemp.	83	50 ^{a)}
	75	30 Min.	50–60°		76
2c	100	15 Min.	Raumtemp.	18 ^{b)}	
	140	15 Min.	Raumtemp.		4 ^{c)}
	100	120 Min.	60–70°	93 ^{d)}	73 ^{d)}

^{a)} Aus dem Rohprodukt wurden durch Extrahieren mit kaltem Chloroform 43% Ausgangsdisulfid abgetrennt.

^{b)} analog a) wurden 78% Disulfid **4c** abgetrennt.

^{c)} analog a) erhält man 84% Ausgangsdisulfid.

^{d)} Rohausb.

2-Methyl-benzthiazol (**3a**): 2.46 g (0.01 Mol) **2a** und 15 ccm konz. Salzsäure werden 4 Stdn. im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Danach wird alkalisiert, mit Wasserdampf destilliert, ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 1.35 g (91%) **3a**.

Pikrat: Schmp. 150–151° (Lit.⁷⁾: 152–153°. Misch-Schmp. mit authent. Material ohne Depression.

⁷⁾ Th. Zincke und G. Siebert, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 1242 (1915).

2.6-Dimethyl-benzthiazol (**3b**): 0.50 g **2b** werden mit 50 ccm konz. Salzsäure versetzt und 80 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert. Nach dem Aufarbeiten erhält man geringe Mengen an **3b**.

Pikrat: Schmp. 184—184.5° (unter geringer Zers.; Lit.⁸⁾: 184—184.5°). Misch-Schmp. mit authent. Material⁸⁾ 184—184.5°.

Ammoniumsalze 6a—c des α -Cyan-malonsäure-äthylester-thioanilids

Methylammoniumsalz 6a: Zu 2.48 g (0.01 Mol) **1a** in 50 ccm Äthanol gibt man unter Rühren 3.5 ccm 40proz. wäbr. Methylamin-Lösung, läßt 35 Min. bei Raumtemp. rühren, engt ein und saugt den Niederschlag ab. Ausb. 1.95 g (70%), lange farblose Nadeln, Schmp. 172—173° (Zers.; aus Aceton/Benzol).

$\text{CH}_6\text{N}[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (279.4) Ber. C 55.89 H 6.13 N 15.04 Gef. C 56.08 H 5.90 N 15.06

Dimethylammoniumsalz 6b

a) Analog der Darstellung von **6a** erhält man aus 1.24 g (5 mMol) **1a** in 25 ccm Äthanol und 2 ccm 33proz. wäbr. Dimethylamin-Lösung bei 3 Stdn. Reaktionszeit 1.26 g (86%) farblose Nadeln vom Schmp. 174—175° (Aceton/Benzol oder Äthanol).

$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (293.4) Ber. C 57.31 H 6.53 N 14.32 Gef. C 57.40 H 6.55 N 14.58

b) 1.24 g (2.5 mMol) Disulfid **4a** in 25 ccm absol. Äthanol werden mit 2.5 ccm 33proz. wäbr. Dimethylamin-Lösung 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Aceton/Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.70 g (95%) **6b**.

c) Zu 2.48 g (0.01 Mol) **1a** in 50 ccm Äthanol werden unter Rühren 5 ccm 33proz. wäbr. Dimethylamin-Lösung und darauf 1.60 g (0.01 Mol) Brom in 20 ccm Äthanol im Verlauf von 12 Min. zugesetzt. Man läßt 2.5 Stdn. rühren, entfernt dann das Äthanol i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Aceton/Benzol um. Ausb. 0.99 g **6b**.

Oxydation des Dimethylammoniumsalzes 6b zum Disulfid 4a: Zu 1.47 g (5 mMol) **6b** in 25 ccm Äthanol tropft man im Verlauf von 25 Min. unter Rühren 0.80 g (5 mMol) Brom, das in 5 ccm Äthanol gelöst wurde, rührt 2.5 Stdn. bei Raumtemp. und saugt dann den Niederschlag ab. Ausb. 1.10 g (89%) **4a**.

Piperidiniumsalz 6c: Analog der Darstellung von **6a** entstehen aus 2.48 g (0.01 Mol) **1a** und 1.5 ccm Piperidin in 65 ccm Äthanol innerhalb 1 Stde. 2.93 g (88%) farblose Nadeln, Schmp. 158—158.5° (Äthanol).

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (333.5) Ber. C 61.23 H 6.95 N 12.60 Gef. C 61.40 H 6.56 N 12.74

Nickel-Chelate 7a, c aus α -Cyan-malonsäure-äthylester-thioaniliden

Allgemeine Vorschrift: 0.01 Mol Thioamid **1a, c** und 1.24 g (5 mMol) Nickel(II)-acetat $\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ werden in 170 ccm Äthanol 20—30 Min. gekocht. Nach dem Erkalten der Lösung wird der Niederschlag abgetrennt.

Nickel-Chelat 7a aus α -Cyan-malonsäure-äthylester-thioanilid: Grauviolette Kristalle vom Zers.-P. 256—257°, Ausb. 1.57 g (57%).

$\text{NiC}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (553.3) Ber. C 52.09 H 4.01 N 10.12 Gef. C 52.09 H 4.22 N 10.26

Nickel-Chelat 7c aus α -Cyan-malonsäure-äthylester-[thio-p-chlor-anilid]: 2.46 g (79%) grauviolette Kristalle. Zers.-P. 281°.

$\text{NiC}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (622.2) Ber. C 46.33 H 3.24 N 9.01 Gef. C 45.95 H 3.29 N 8.97

⁸⁾ G. Barnikow und H. Kunzek, J. prakt. Chem. [4] 30, 13 (1965).

Pyridin-Addukte der Nickel-Chelate 7a, c

Allgemeine Vorschrift: 0.50 g Nickel-Chelat **7a, c** werden mit einem Überschuß Pyridin versetzt. Nach 2 Stdn. (bei Raumtemp.) wird abgesaugt und mit Benzin (60–70°) gewaschen.

Tetrapyridin-Addukt des Nickel-Chelates 7a: Hellviolettblaue Kristalle vom Zers.-P. 198–199°. Ausb. 0.75 g (95%).

$\text{NiC}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 4\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (869.7) Ber. C 60.76 H 4.87 N 12.92
Gef. C 60.87 H 5.14 N 13.04

Tetrapyridin-Addukt des Nickel-Chelates 7c: Hellviolette Kristalle, Zers.-P. 225–227°, Ausb. 0.70 g (93%).

$\text{NiC}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 4\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (938.6) Ber. C 56.30 H 4.30
Gef. C 55.90 H 4.32

[333/68]