

Synthesen von Heterocyclen, 132. Mitt.:

Über die Umsetzung von Di-*tert.*-butyl-schwefeldiimin
mit Malonsäurechloriden

Von

Helga Wittmann, E. Ziegler, H. Sterk und G. Dworak

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

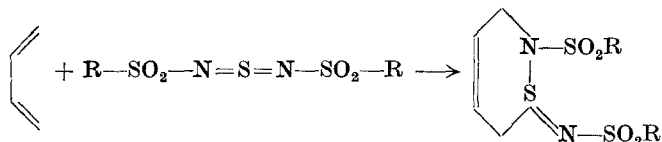
(Eingegangen am 12. April 1969)

Di-*tert.*-butyl-schwefeldiimin (**1**) reagiert mit Malonylchlorid unter Addition zum 4-*tert.*-Butyl-5-chlor-7,7-dimethyl-3-oxo-5-thia-4,6-diaza-5-octensäurechlorid, welches als Dianilid **2** charakterisiert worden ist. Aus **1** und den Chloriden der Benzyl-, Methyl-, Äthyl- sowie Isopropylmalonsäure entstehen über die entsprechenden chlorhaltigen Zwischenprodukte durch Verlust von 2 Mol HCl Derivate des 3,5-Dioxo-1,2,6-thiadiazins **3**—**6**. Die Umsetzung von **1** mit Phenylmalonylchlorid führt zum 2,5-Di-*tert.*-butyl-4-oxo-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidin-3-carbonsäurechlorid, das sich in Form des Äthylesters **7** isolieren läßt. Die 3,5-Dioxo-1,2,6-thiadiazine **3** und **6** lagern sich bei der sauren Hydrolyse zu den Derivaten **11** und **12** des 1,3-Dioxoisothiazolidins um.

Syntheses of Heterocycles, CXXXII: Reaction of Di-tert.-butylthiodiimine with Malonyl Chlorides

Di-*tert.*-butylthiodiimine (**1**) adds malonyl chloride yielding 4-*tert.*-butyl-5-chloro-7,7-dimethyl-3-oxo-6-thia-4,6-diaza-5-octenoyl chloride, characterized as dianilide **2**. The chlorides of benzyl-, methyl-, ethyl-, and isopropyl malonic acid react with **1** via the corresponding intermediates with loss of 2 HCl to give derivatives of 3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazine **3**—**6**. The reaction of **1** with phenylmalonyl chloride gives 2,5-di-*tert.*-butyl-4-oxo-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidine-3-carboxyl chloride, characterized as ethyl ester **7**. Upon acidic hydrolysis the 3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazines **3** and **6** are rearranged yielding derivatives of 1,3-dioxoisothiazolidine (**11** and **12**).

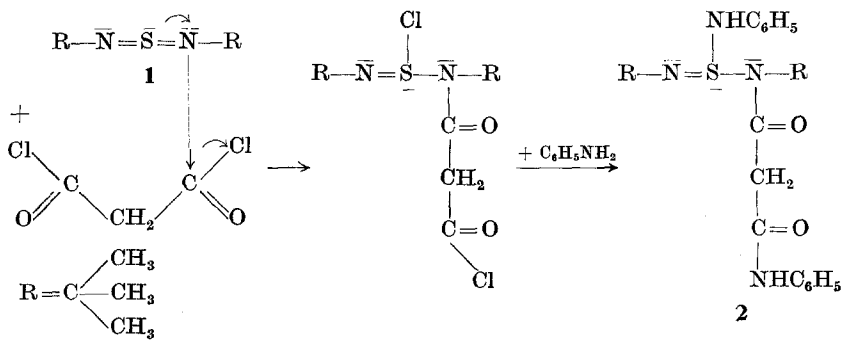
Nach einer Beobachtung von *Lewtschenko* und *Bal'on*¹ reagieren Di-N-sulfonylschwefeldiimide mit Dienen schon in der Kälte zu Derivaten des 1-Sulfonylimino-2-sulfonyl-3,6-dihydro-1,2-thiazins.



Di-N-alkylschwefeldiimide² setzen sich zum Beispiel mit Benzaldehyd nach Art einer *Wittig*-Reaktion zum N-Sulfonylderivat und der entsprechenden *Schiffschen* Base um, was auf den Ylid-Charakter dieser Verbindungsklasse hinweist.

Es war daher naheliegend, das Verhalten solcher Schwefeldiimide gegenüber monosubstit. Malonsäurechloriden zu studieren, da letztere durch HCl-Abspaltung leicht intermediär Ketencarbonsäurechloride³ ausbilden, welche Cycloadditionen eingehen können. So haben *Kleineberg* und *Ziegler*⁴ Carbodiimide mit monosubstit. Malonsäurechloriden zu Derivaten des 2-Imino-6-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-oxazins umgesetzt. Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit der Schwefelimidide mit den Carbodiimiden könnte man für die erstgenannten bei der Reaktion mit Malonsäure- bzw. monosubstit. Malonsäure-chloriden einen analogen Reaktionsablauf erwarten.

Setzt man äquimolare Mengen Malonsäurechlorid, Di-*tert.*-butylschwefeldiimin (**1**) und Piperidin in Benzol bei 20° um, so fällt ein sehr instabiles chlorhaltiges Produkt an, welches man durch Behandeln mit Anilin in eine Verbindung **2** der Summenformel C₂₃H₃₂N₄O₂S überführen



¹ *E. S. Lewtschenko* und *Ja. G. Bal'on*, J. org. Khim. [russ.] **1**, 150 (1965).

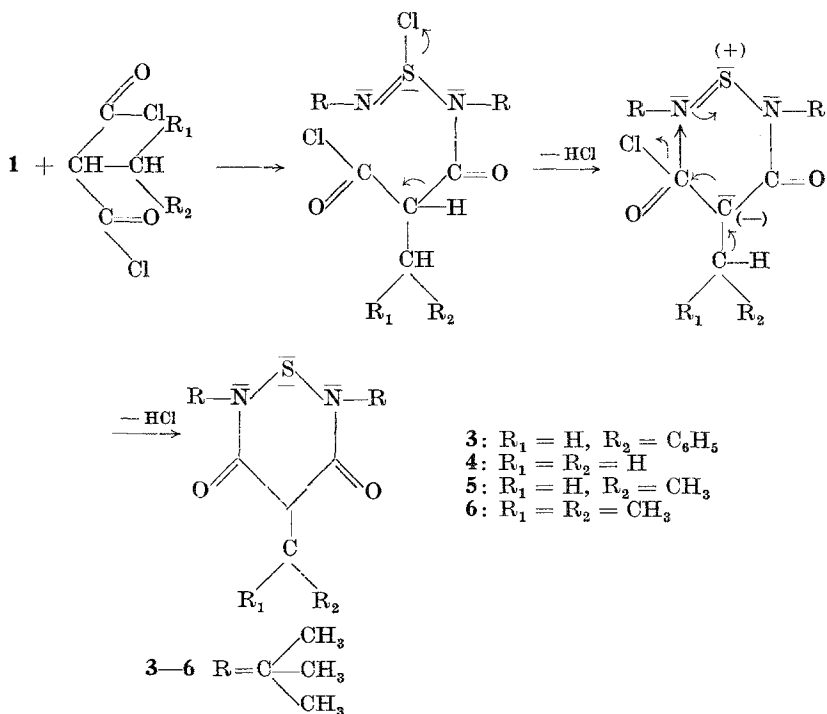
² *D. H. Clemens*, *A. Bell* und *J. O'Brien*, Tetrahedron Letters **1965**, 1491.

³ *E. Ziegler* und *H. Sterk*, Mh. Chem. **98**, 1104 (1967).

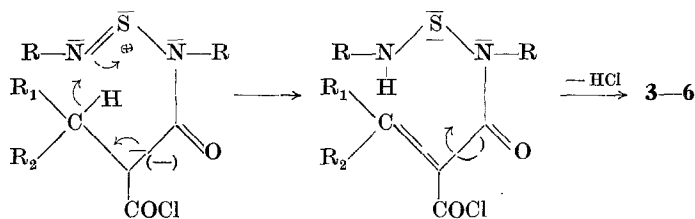
⁴ *G. Kleineberg* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **96**, 1352 (1965).

kann. Es ist also primär Addition des Malonsäurechlorids an **1** erfolgt und nach Substitution der beiden Chloratome durch Anilinreste ein kompliziert gebautes Malonsäurediamid **2** erhalten worden, dessen Konstitution durch das IR-Spektrum bestätigt ist.

Bringt man nun z. B. das Thiodiimin **1** mit Benzylmalonylchlorid im Molverhältnis 1 : 1 in benzol. Lösung unter Zusatz von 2 Mol Triäthylamin bei 20° zusammen, so läßt sich ein halogenfreies Produkt **3** ($C_{18}H_{24}N_2O_2S$) isolieren. In diesem Fall haben die Komponenten unter Austritt von 2 Molekülen HCl miteinander reagiert. Auf Grund der IR- und NMR-spektroskopischen Daten ist Verbindung **3** als 4-Benzyliden-2,6-di-*tert.*-butyl-3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazin zu formulieren. Man kann also annehmen, daß auch hier primär Addition des Benzylmalonsäurechlorids an **1** stattgefunden hat, worauf durch Abspaltung von 2 HCl Ringschluß zum Thiadiazin **3** erfolgt ist. In derselben Weise reagiert **1** auch mit Methyl-, Äthyl- und Isopropylmalonsäurechlorid zu den Thiadiazinderivaten **4**—**6**.



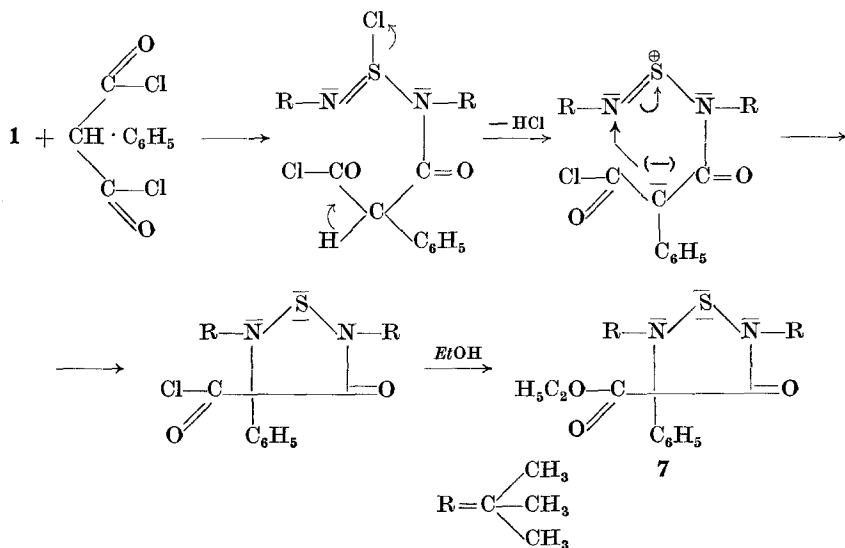
Die Reduktion des Schwefels von der Oxydationsstufe der schwefeligen Säure im Schwefeldiimin **1** zu derjenigen der Sulfoxylsäure in den Reaktionsprodukten **3**—**6** könnte auch durch eine intramolekulare Hydridverschiebung erfolgen, wie nachstehend formuliert wird:



Ähnlich gebaute 3,5-Dioxo-1,2,6-thiadiazine sind auch nach einem Verfahren von *Paquin*⁵ aus Malonsäuren und symmetrisch substituierten Sulfamiden erhältlich.

Da die Umsetzung des Schwefeldiimins (1) mit Phenylmalonylchlorid aber nicht unter Abspaltung von 2 Mol HCl verlaufen kann, weil das 2. Proton in der Seitenkette am Malonylrest fehlt, war zu erwarten, daß in diesem Fall ein anderes heterocyclisches System entstehen soll.

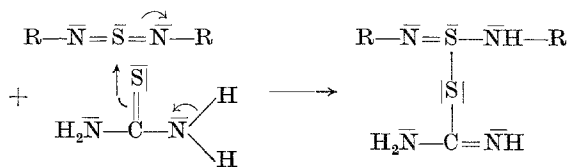
Tatsächlich führt diese Reaktion unter den angegebenen Bedingungen mit Piperidin als Protonenfänger zu einem Produkt, welches noch eine Säurechloridfunktion enthält. Diese instabile Verbindung ist durch Verestern mit Äthanol in eine Verbindung überführbar, der auf Grund von Elementaranalyse und IR-Spektrum die Struktur eines Thiadiazolidinderivates (7) zukommt. Hier stabilisiert sich das aus dem Primäraddukt nach HCl-Abspaltung entstehende Zwitterion durch Ringschluß zu einem 5-Ringsystem.



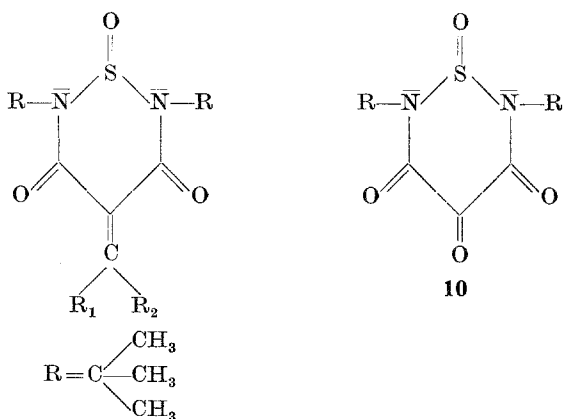
⁵ A. M. Paquin, *Angew. Chem.* **60**, 318 (1948).

Die Umsetzung des Di-*tert.*-butyl-schwefeldiimins (**1**) mit den angeführten Malonsäurechloriden geht also nicht unter Addition des entsprechenden Ketencarbonsäurechlorids an eine S=N-Doppelbindung vor sich. Hier scheint vielmehr der Ylid-Charakter von **1** zu überwiegen, so daß primär ein nucleophiler Angriff des Stickstoffs an den Kohlenstoff einer der beiden Carbonylgruppen erfolgen dürfte, wie aus dem Reaktionsprodukt **2**, welches aus Malonsäurechlorid und **1** erhalten wurde, geschlossen werden kann.

Diese Interpretation des Reaktionsablaufes steht im Einklang mit der Annahme von Clemens² und Mitarb., wonach die Umsetzung von Di-*tert.*-butyl-schwefeldiimin mit Thioharnstoff ebenfalls über ein solches Additionsprodukt der beiden Komponenten verlaufen soll.

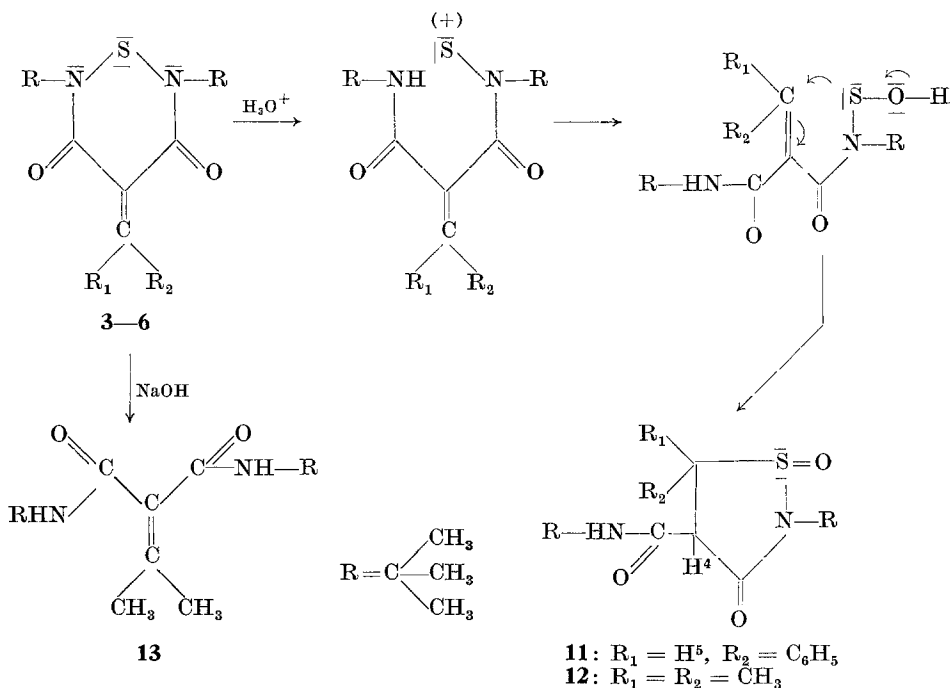


Die Thiadiazine **3** und **6** bilden bei der Oxydation mit CrO₃ in Eisessig unter schonenden Bedingungen nur die entsprechenden Sulfoxide **8** und **9**, während **4** und **5** außerdem noch unter Spaltung der exocyclischen Doppelbindung zur Triketoverbindung **10** reagieren.



- 8:** R₁ = H, R₂ = C₆H₅
9: R₁ = R₂ = CH₃

Die Hydrolyse der Thiadiazine **3** bzw. **6** mit verd. alkohol. HCl liefert Produkte **11** bzw. **12**, welche die um H₂O vermehrte Elementarzusammensetzung der Ausgangskörper aufweisen. Aus den IR- und NMR-spektroskopischen Befunden von **11** bzw. **12** geht hervor, daß unter diesen Bedingungen eine Umlagerung zu Derivaten des Isothiazols stattgefunden hat. Durch Anlagerung eines Protons an den Stickstoff des Thiadiazin-



ringes wird eine S—N-Bindung aufgespalten; das offenkettige Zwischenprodukt stabilisiert sich unter Ringverengung zum Isothiazol **11** bzw. **12**.

Die Verseifung des Thiadiazins **6** in alkohol. NaOH führt zu einem schwefelfreien Produkt **13**, dem auf Grund der Elementaranalyse und des IR-Spektrums die Struktur eines Isopropylidenmalonsäure-N,N'-di-*tert.*-butyl-diamids zugesprochen werden kann. Hier reagiert das Thiadiazin analog den Thioaminen, welche nach *Goehring*⁶ in alkalischer Lösung unter Bildung von Sulfoxylsäure und den entsprechenden Aminen zersetzt werden.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. *N-tert.-Butyl-N-(N²-tert.-butyl-N¹-phenyl-sulfin-amidino)-N'-phenyl-malonsäurediamid (2)*

Man versetzt eine Lösung von 1,7 **1** und 0,85 g Piperidin in 20 ml absol. Benzol portionsweise mit 1,4 g Malonylchlorid in 10 ml Benzol und beläßt den Ansatz 4 Stdn. bei 20°. Hierauf wird vom Piperidin · HCl abfiltriert, im Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand mit Cyclohexan angerieben.

⁶ *M. Goehring, Z. anorg. allgem. Chem.* **253**, 304 (1947).

Zu 1,2 g des Zwischenproduktes in 30 ml Dioxan fügt man nach und nach 4 g Anilin in 20 ml Dioxan und läßt die Lösung über Nacht bei 20° stehen. Nach Abtrennung des Anilin · HCl wird die Lösung in 300—400 ml Eiswasser gegossen und **2** mit verd. HCl gefällt. Farblose Nadeln aus Alkohol—Wasser, Schmp. 146°; Ausb. 0,4 g.

$C_{23}H_{32}N_4O_2S$. Ber. C 64,48, H 7,47, N 13,08, S 7,47.
Gef. C 64,91, H 7,77, N 13,50, S 7,01.

IR-Spektrum in KBr. 3310—3320/cm NH; 1660 und 1530/cm CO · NH; 1600/cm Aromat.

2. 4-Benzyliden-2,6-di-tert.-butyl-3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazin (3)

Analog Versuch 1. aus 1,7 g **1**, 2,3 g Benzylmalonylchlorid und 2 g Triäthylamin.

Das mit Cyclohexan angeriebene Rohprodukt wird aus demselben Lösungsmittel oder aus Alkohol—Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 151°. Ausb. 1,15 g (34,6% d. Th.).

$C_{18}H_{24}N_2O_2S$. Ber. C 65,04, H 7,27, N 8,42, S 9,64.
Gef. C 64,64, H 7,08, N 8,34, S 10,24.

IR-Spektrum in KBr. 1670/cm C=O; 1650/cm C=C.

NMR-Spektrum in DMSO (δ in ppm). 7,4—7,7 Aromat. Protonen; 7,3 (Singlett) Olefin. Proton.

3. 4-Methylen-2,6-di-tert.-butyl-3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazin (4)

Analog 1. aus 1,7 g **1**, 1,54 g Methylmalonylchlorid und 2 g Triäthylamin.

Man reibt das Rohprodukt in Petroläther (PÄ) an und erhält aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 142—143°. Ausb. 0,7 g (27% d. Th.).

$C_{12}H_{20}N_2O_2S$. Ber. C 56,22, H 7,88, N 10,93.
Gef. C 56,35, H 8,00, N 10,82.

NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (δ in ppm). 6,3 (Singlett) Olefin. Protonen; 1,5 (Singlett) $C(CH_3)_3$.

4. 4-Äthyliden-2,6-di-tert.-butyl-3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazin (5)

Analog 1. aus 1,7 g **1**, 1,68 g Äthylmalonylchlorid und 2 g Triäthylamin.

Das Rohprodukt wird mit PÄ angerieben und aus Äthanol—Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 148—149°. Ausb. 1,4 g (51% d. Th.).

$C_{13}H_{22}N_2O_2S$. Ber. C 57,70, H 8,14, N 10,37, S 11,86.
Gef. C 57,90, H 8,07, N 10,13, S 11,65.

5. 4-Isopropyliden-2,6-di-tert.-butyl-3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazin (6)

Analog 1. aus 1,7 g **1**, 1,82 g Isopropylmalonylchlorid und 2 g Triäthylamin.

Man reibt mit Methanol an und kristallisiert aus Methanol um; farblose Prismen, Schmp. 169—170°. Ausb. 1,5 g (53% d. Th.).

$C_{14}H_{24}N_2O_2S$. Ber. C 59,12, H 8,51, N 9,85.
Gef. C 59,47, H 8,76, N 9,52.

6. *2,5-Di-tert.-butyl-4-oxo-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidin-3-carbonsäureester (7)*

Analog 1. aus 1,7 g **1** und 0,85 g Piperidin in 40 ml absol. Benzol sowie 2,16 g Phenylmalonylchlorid in 10 ml Benzol. Der Niederschlag enthält sowohl das Thiadiazolidin-carbonsäurechlorid als auch Piperidin · HCl und wird sofort in etwa 40 ml absol. Äthanol gelöst, mit 1 ml Pyridin versetzt und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fällt **7** an und wird aus Äthanol in farblosen Prismen vom Schmp. 213—214° rein erhalten. Ausb. 0,15 g.

$C_{19}H_{28}N_2O_2S$. Ber. C 62,61, H 7,74, N 7,68, S 8,79.

Gef. C 63,06, H 7,88, N 7,72, S 8,57.

IR-Spektrum in KBr. 1700/cm C=O (Ester); 1670/cm C=O (5-Ring-lactam).

7. *4-Benzyliden-2,6-di-tert.-butyl-3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazin-1-oxid (8)*

Man löst 1 g **3** in wenig Eisessig bei 60—80°, fügt solange CrO₃ portionsweise hinzu, bis keine Grünfärbung mehr eintritt, kühlt ab und beläßt 1½ Stdn. bei 20°. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wäscht man mehrmals mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird mit P₂O₅ angerieben und aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 153—154°. Ausb. 0,4 g (38% d. Th.).

$C_{18}H_{24}N_2O_3S$. Ber. C 62,06, H 6,94, N 8,04.

Gef. C 62,26, H 6,81, N 8,08.

8. *4-Isopropyliden-2,6-di-tert.-butyl-3,5-dioxo-1,2,6-thiadiazin-1-oxid (9)*

Analog Versuch 7. aus 1 g **6**.

Farblose Nadeln aus Methanol—Wasser vom Schmp. 188—189°. Ausb. 0,4 g (40% d. Th.).

$C_{14}H_{24}N_2O_3S$. Ber. C 55,97, H 8,05, N 9,32, S 10,67.

Gef. C 56,23, H 8,44, N 9,31, S 10,50.

9. *3,4,5-Trioxo-2,6-di-tert.-butyl-1,2,6-thiadiazin-1-oxid (10)*

Analog 7. aus 1 g **4** bzw. **5**. Die mit Wasser verdünnte Reaktionslösung wird mit Chloroform extrahiert. Hellgelbe Prismen aus Benzol vom Schmp. 213° (u. Zers.). Ausb. 0,4 g (40% d. Th.).

$C_{11}H_{18}N_2O_4S$. Ber. C 48,17, H 6,56, N 10,20, S 11,67.

Gef. C 48,21, H 6,67, N 9,47, S 11,67.

IR-Spektrum in KBr. 1750, 1720 und 1700/cm C=O.

10. *2-tert.-Butyl-1,3-dioxo-5-phenyl-isothiazolidin-4-carbonsäure-tert.-butylamid (11)*

Man erhitzt 1,5 g **3** in 60 ml Äthanol und 25 ml verd. HCl 2 Stdn. am Wasserbad, zieht das Äthanol im Vak. ab und kristallisiert **11** aus Cyclohexan um. Farblose Prismen vom Schmp. 192—193°. Ausb. 0,8 g (53% d. Th.).

$C_{18}H_{26}N_2O_3S$. Ber. C 61,69, H 7,47, N 7,99, S 9,14.

Gef. C 61,49, H 7,23, N 7,51, S 8,59.

IR-Spektrum in KBr. 3330/cm NH; 1700/cm C=O (5-Ring-lactam); 1680 bzw. 1550/cm C=O (Säureamid); 1080/cm S=O.

NMR-Spektrum in CDCl₃ (δ in ppm). 7,4 Aromat. Protonen; 7,1 NH; 4,9 (Dublett) H⁴; 3,8 (Dublett) H⁵; 1,6 bzw. 1,4 C(CH₃)₃.

11. *2-tert.-Butyl-1,3-dioxo-5-dimethyl-isothiazolidin-4-carbonsäure-tert.-butylamid (12)*

Analog Versuch 10. aus 1,5 g **6**. Farblose Prismen aus Cyclohexan, Schmp. 192—193°; Ausb. 0,7 g (46% d. Th.).

C₁₄H₂₆N₂O₃S. Ber. C 55,61, H 8,66, N 9,26, S 10,63.

Gef. C 56,03, H 8,69, N 8,69, S 9,33.

IR-Spektrum in KBr. 3340/cm NH; 1720/cm CO (5-Ring-lactam); 1680/cm CO (Säureamid).

12. *Isopropylidenmalonsäure-N,N'-di-tert.-butyl-diamid (13)*

Eine Lösung von 1 g **6** in 40 ml Äthanol und 15 ml 2*n*-NaOH wird 1 Stde. am Rückfluß erhitzt und das Äthanol im Vak. abgezogen. Farblose Nadeln aus *P* \bar{A} vom Schmp. 180—181°. Ausb. 0,5 g (55% d. Th.).

C₁₄H₂₆N₂O₂. Ber. C 66,10, H 10,31, N 11,01.

Gef. C 66,20, H 10,16, N 10,93.

IR-Spektrum in KBr. 3290/cm NH; 1670 und 1630/cm CONH.