

Dithiocarboxylierung von α -Stickstoff-Carbanionen

Petra Kindt, Wolfgang Dölling und Manfred Augustin*

Sektion Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, DDR-4050 Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

Dithiocarboxylation of α -Nitrogen-Carbanions

Summary. Dithiocarbamic acid esters **1** with CH-acidic methylene group adjacent to nitrogen react in the system dimethylformamide + 2 equivalents sodium *tert.* butoxide with carbon disulphide yielding 1,3-thiazoline-2-thiones **3**. 2,5-Bis(alkylthio)-1,3-thiazoles **6** are available via dithiocarboxylation of isothiocyanate **5**.

Keywords. Dithiocarbamic acid esters; 1,3-Thiazoline-2-thiones; 2-Alkylthio-1,3-thiazoles; 1,3-Thiazole-derivatives.

Einleitung

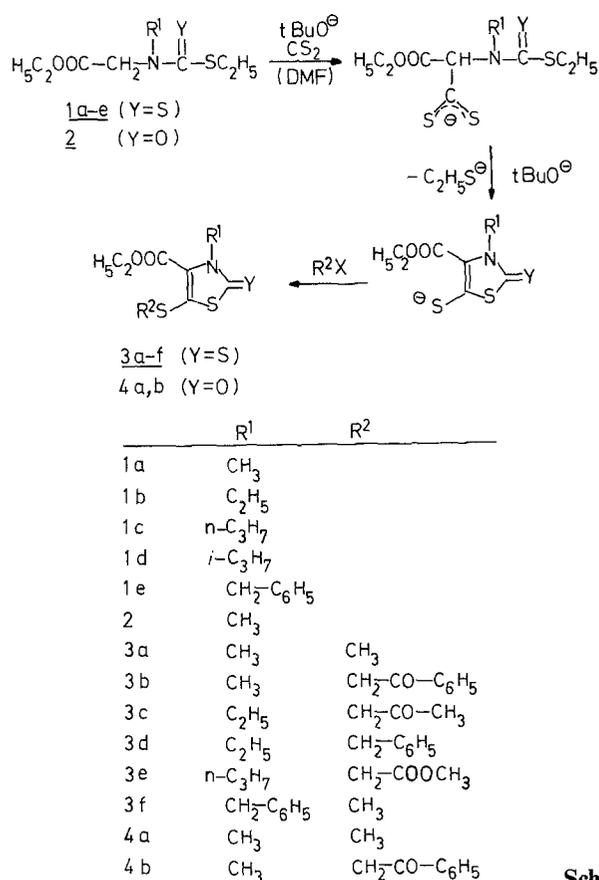
1976 berichtete Schöllkopf [1] über die Reaktion von α -metallierten Isocyaniden mit Schwefelkohlenstoff. Die Reaktion des Heterocumulens mit diesen α -Stickstoff-Carbanionen, die im anionisierten Kohlenstoffatom über ein nucleophiles und im Isocyanidkohlenstoffatom über ein elektrophiles Reaktionszentrum verfügen, verläuft unter Cyclisierung zu 5-Alkylthio-1,3-thiazolen.

Wir haben uns mit der Dithiocarboxylierung ähnlich strukturierter α -Stickstoff-Carbanionen, gebildet aus CH-aciden Kohlensäurederivaten, befaßt. Die Bildung von 2-Alkylthio-1,3-thiazolen aus Imino-dithiokohlensäureestern und Schwefelkohlenstoff ist von uns bereits mitgeteilt worden [2]. Wir berichten nunmehr über die Dithiocarboxylierung von CH-aciden Thio- und Dithiocarbamidsäureestern und Isothiocyanaten.

Ergebnisse und Diskussion

Die Dithiocarbamidsäureester **1 a—e** reagieren mit Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von 2 Äquivalenten Natrium-*tert.*-butanolat in Dimethylformamid unter Bildung von substituierten 2-Thioxo-1,3-thiazolin-5-thiolaten, die mit einer Vielzahl von Alkylierungsmitteln die entsprechenden 5-Alkylthio-1,3-thiazolin-2-thione **3 a—f** liefern (Schema 1).

Analog zur Reaktion der α -Stickstoff-Carbanionen von Isocyaniden und Imino-dithiokohlensäureestern erfolgt nach der C,C-Bindungs-Knüpfung eine intramolekulare Cyclisierung, so daß nach der Alkylierung keine Keten-S,S-acetale erhalten



Schema 1

werden. Die aus **1a–e** gebildeten Carbanionen stellen doppelt stabilisierte Spezies dar. Neben der Resonanzdelokalisation durch die Estergruppe, die als dominant anzusehen ist, spielt vermutlich die Dipolstabilisierung von seiten des Dithiocarbamid-systems eine Rolle. Hinweise hierauf liefern die ¹H-NMR-Spektren von **1a–e**, die bei 26 °C in CDCl₃ aufgenommen wurden (Tabelle 1). Wie für Dithiocarbamid-säureester charakteristisch, erscheinen jeweils die Signale der an den α-Stickstoff-Kohlenstoffatomen befindlichen Protonen doppelt, bei **1a–e** jedoch mit sehr unterschiedlichen Intensitäten. Dies weist auf eine Beteiligung von polaren Grenzstrukturen am Grundzustand des Dithiocarbamid-systems hin, die Ursache für das Auftreten von *Z/E*-Isomeren ist (Schema 2).

Schema 2 weist auch auf die Anteile hin, in denen die beiden Rotationsisomeren im Gleichgewicht vorliegen.

Bei der Zuordnung der Konfiguration stützten wir uns auf das von Paulsen [3] vorgeschlagene Modell über die magnetische Wirkung einer Alkylthio-thiocarbonyl-aminogruppe, wonach die zum Schwefelatom der Thiocarbonylgruppe *cis*-ständigen N-Alkylprotonen stärker entschirmt werden als die entsprechenden *trans*-ständigen. Bei den Verbindungen **1a–e** überwiegt jeweils das *trans*-Isomere B deutlich im Gleichgewicht.

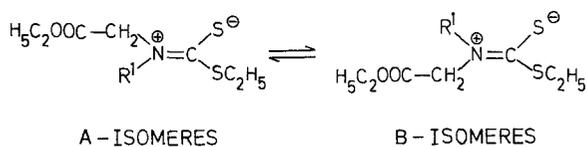
Neben den im Schema 1 bzw. in Tabelle 2 aufgeführten substituierten 2-Thioxo-1,3-thiazolin-4-carbonsäureestern **3a–f** sind bei Einsatz der Cyangruppe als Acceptor die entsprechenden 2-Thioxo-1,3-thiazolin-4-carbonitrile zugänglich [4].

Tabelle 1. Dithiocarbaminsäureester **1 a–e** und Thiocarbaminsäureester **2**

Verb.	Ausb. [%]	Kp. [°C/Pa]	Summenformel ^a (Molmasse)	IR ν [cm ⁻¹]	¹ H-NMR δ , J [Hz] ^b
1 a	72	125/3.3 (F: 44 °C)	C ₈ H ₁₅ NO ₂ S ₂ (221.30)	1 740 (Nujol)	(CDCl ₃ , 26 °C): 1.20 (t, 3 H, CH ₃), 1.27 (t, 3 H, CH ₃), 3.18 (q, 2 H, SCH ₂), 3.33 u. 3.47 (2 s, 3 H, NCH ₃), 4.14 (q, 2 H, OCH ₂), 4.43 u. 4.71 (2 s, 2 H, NCH ₂) ppm
1 b	68	125/4	C ₉ H ₁₇ NO ₂ S ₂ (235.36)	1 745 (Film)	(CDCl ₃ , 26 °C): 1.08–1.27 (3 t, 9 H, 3 × CH ₃), 3.15 (q, 2 H, SCH ₂), 3.76 (q, 2 H, NCH ₂ –CH ₃), 4.10 (q, 2 H, OCH ₂), 4.33 u. 4.55 (2 s, 2 H, NCH ₂) ppm
1 c	62	122–125/5.3	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ S ₂ (249.38)	1 745 (Film)	(CDCl ₃ , 26 °C): 0.85 (t, 3 H, CH ₃), 1.16 (t, 3 H, CH ₃), 1.22 (t, 3 H, CH ₃), 1.54–1.69 (m, 2 H, CH ₂), 3.14 (q, 2 H, SCH ₂), 3.63 u. 3.88 (2 t, 2 H, NCH ₂ –C ₂ H ₅), 4.08 (q, 2 H, OCH ₂), 4.33 u. 4.53 (2 s, 2 H, NCH ₂) ppm
1 d	58	128/5.3	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ S ₂ (249.38)	1 745 (Film)	(CDCl ₃ , 26 °C): 1.05–1.24 (2 t, 6 H, 2 × CH ₃), 1.15 (d, 6 H, 2 × CH ₃ , J = 6.3 Hz), 3.14 (q, 2 H, SCH ₂), 4.06 (q, 2 H, OCH ₂), 4.18 u. 4.35 (2 s, 2 H, NCH ₂), 4.75–4.88 u. 5.81 (2 m, 1 H, CH) ppm
1 e	58		C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ S ₂ (297.42)	1 745 (Film)	(CDCl ₃ , 26 °C): 1.22 (t, 3 H, CH ₃), 1.32 (t, 3 H, CH ₃), 3.27 (q, 2 H, SCH ₂), 4.15 (q, 2 H, OCH ₂), 4.30 u. 4.56 (2 s, 2 H, NCH ₂), 5.03 u. 5.39 (2 s, 2 H, NCH ₂), 7.19–7.37 (m, 5 H, C ₆ H ₅) ppm
2	50	99/5.3	C ₈ H ₁₅ NO ₃ S (205.27)	1 755, 1 660 (Film)	(CDCl ₃): 1.22 (2 t, 6 H, 2 × CH ₃), 2.84 (q, 2 H, SCH ₂), 3.00 (s, 3 H, NCH ₃), 4.06 (s, 2 H, NCH ₂), 4.13 (q, 2 H, OCH ₂) ppm

^a Die Mikroanalysen (C, H, N) zeigen eine befriedigende Übereinstimmung mit den berechneten Werten

^b $J_{\text{SCH}_2-\text{CH}_3}$ = 7.4 Hz; $J_{\text{OCH}_2-\text{CH}_3}$ = 7.1 Hz



Anteile der Rotationsisomeren bei 26°C
in CDCl₃

Verb.	A : B
1a	81 : 19
1b	79 : 21
1c	80 : 20
1d	76 : 24
1e	71 : 29

Bei 1a, b, c und e A = E, B = Z; bei 1d A = Z, B = E

Schema 2

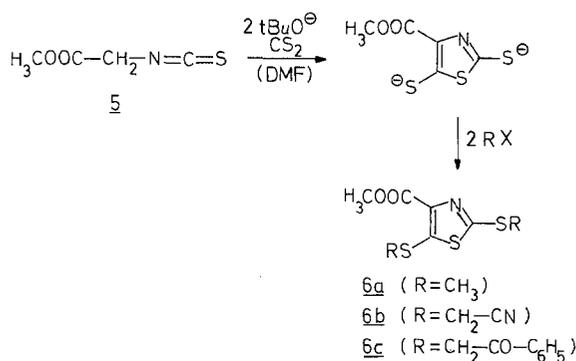
Bei dem Versuch, die entsprechenden 5-Mercapto-1,3-thiazolin-2-thione durch Ansäuern der Natriumthiolate darzustellen, isolierten wir nach der üblichen Aufarbeitung stets die entsprechenden Disulfide, die durch Oxidation des Thiols entstanden sein dürften [4].

Bei der Umsetzung des Thiocarbamidsäureesters **2** mit CS₂ wurden nach der Alkylierung die 1,3-Thiazolin-2-one **4a, b** erhalten, jedoch in deutlich geringerer Ausbeute als die entsprechenden Schwefel-Analoga (Tabelle 2).

Alkylisothiocyanate, die in α-Stellung über eine elektronenziehende Gruppe verfügen, stellen ambifunktionelle Reagenzien dar. Sie besitzen im anionisierten C-Atom ein nucleophiles und im Kohlenstoffatom der Heterocumulen-Gruppierung ein elektrophiles Reaktionszentrum. Diese Ambifunktionalität zeigt sich in den unter Cyclisierung verlaufenden Reaktionen der aus aktivierten Isothiocyanaten gebildeten 2-Azaallyl-Anionen mit polaren Mehrfachbindungen [5, 6].

So überraschte das Ergebnis der Dithiocarboxylierung des Isothiocyanatoessigsäuremethylesters **5** nicht. Hier bildeten sich bei Verwendung von 2 Äquivalenten Natrium-*tert*-butanolat nach Alkylierung die Bis(alkylthio)-1,3-thiazole **6** (Schema 3, Tabelle 3).

Nach der Klassifizierung von Thiazolsynthesen durch Metzger [7] sind die bereits beschriebenen Umsetzungen dem Typ H zuzuordnen. Zu diesem Typ



Schema 3

Tabelle 2. 1,3-Thiazolin-2-thione **3a–f** und 1,3-Thiazolin-2-one **4a, b**

Verb.	Ausb. [%]	Fp. [°C] (Solvens)	Summenformel ^a (Molmasse)	IR ν [cm ⁻¹]	¹ H-NMR δ , J [Hz] ^b
3a^c	82	132 (<i>EtOH</i>)	C ₈ H ₁₁ NO ₂ S ₃ (249.36)	1700 (KBr)	(CDCl ₃): 1.35 (t, 3 H, CH ₃), 2.44 (s, 3 H, SCH ₃), 3.89 (s, 3 H, NCH ₃), 4.35 (q, 2 H, CH ₂) ppm
3b	84	143 (<i>EtOH</i>)	C ₁₅ H ₁₂ NO ₃ S ₃ (353.46)	1695, 1680, 1587 (KBr)	(CDCl ₃): 1.30 (t, 3 H, CH ₃), 3.77 (s, 3 H, NCH ₃), 4.30 (q, 2 H, OCH ₂), 4.36 (s, 2 H, SCH ₂), 7.28–7.92 (m, 5 H, C ₆ H ₅) ppm
3c	65	123–124 (<i>EtOH</i>)	C ₁₁ H ₁₂ NO ₃ S ₃ (305.42)	1700 (KBr)	(CDCl ₃): 1.26 (t, 3 H, CH ₃), 1.37 (t, 3 H, CH ₃), 2.27 (s, 3 H, COCH ₃), 3.78 (s, 2 H, SCH ₂), 4.38 (q, 2 H, OCH ₂), 4.50 (q, 2 H, NCH ₂) ppm
3d	75	106–107 (<i>EtOH</i>)	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₃ (339.48)	1715 (KBr)	(CDCl ₃): 1.24 (t, 3 H, CH ₃), 1.32 (t, 3 H, CH ₃), 4.02 (s, 2 H, SCH ₂), 4.30 (q, 2 H, OCH ₂), 4.47 (q, 2 H, NCH ₂ –CH ₃), 7.24 (s, 5 H, C ₆ H ₅) ppm
3e	55	84 (<i>MeOH</i>)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ S ₃ (335.45)	1710, 1735 (KBr)	(CDCl ₃): 0.91 (t, 3 H, CH ₃), 1.41 (t, 3 H, CH ₃), 1.53–1.90 (m, 2 H, CH ₂), 3.60 (s, 2 H, SCH ₂), 3.73 (s, 3 H, OCH ₃), 4.25–4.52 (q + t, 4 H, 2 × CH ₂) ppm
3f	81	112–113 (<i>EtOH</i>)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ S ₃ (325.45)	1700, 1600 (Nujol)	(CDCl ₃): 1.15 (t, 3 H, CH ₃), 2.39 (s, 3 H, SCH ₃), 4.17 (q, 2 H, OCH ₂), 5.81 (s, 2 H, NCH ₂), 7.15 (s, 5 H, C ₆ H ₅) ppm
4a^d	28	102–103 (<i>EtOH</i>)	C ₈ H ₁₁ NO ₃ S ₂ (233.30)	1705, 1670 (KBr)	(CDCl ₃): 1.32 (t, 3 H, CH ₃), 2.38 (s, 3 H, SCH ₃), 3.45 (s, 3 H, NCH ₃), 4.30 (q, 2 H, OCH ₂) ppm
4b	31	123 (<i>i-PrOH</i>)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S ₂ (337.40)	1700, 1665, 1585 (Nujol)	(<i>DMSO-d</i> ₆): 1.23 (t, 3 H, CH ₃), 3.32 (s, 3 H, NCH ₃), 4.22 (q, 2 H, OCH ₂), 4.59 (s, 2 H, SCH ₂), 7.39–8.03 (m, 5 H, C ₆ H ₅) ppm

^a Die Mikroanalysen (C, H, N) zeigen eine befriedigende Übereinstimmung mit den berechneten Werten

^b $J_{\text{OCH}_2-\text{CH}_3} = 7.1$ Hz

^c ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.12$ (CH₃), 17.47 (SCH₃), 37.31 (NCH₃), 62.04 (OCH₂), 126.99 (C-4), 139.31 (C-5), 158.04 (C=O), 185.36 (C-2) ppm

^d ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.21$ (CH₃), 17.88 (SCH₃), 32.50 (NCH₃), 61.68 (OCH₂), 122.17 (C-4), 129.87 (C-5), 158.81 (C=O), 168.86 (C-2) ppm

Tabelle 3. 2,5-Bis(alkylthio)-1,3-thiazole **6a**—**c**

Verb.	Ausb. [%]	Fp. [°C] (Solvens)	Summenformel (Molmasse)	IR ν [cm ⁻¹]	¹ H-NMR bzw. ¹³ C-NMR, δ
6a	65	89—90 (<i>i</i> -PrOH)	C ₇ H ₉ NO ₂ S ₃ (235.33)	1 675 (KBr)	(¹³ C-NMR, CDCl ₃): 17.03 (SCH ₃), 20.00 (SCH ₃), 52.15 (CH ₂), 138.54 (C-4), 148.34 (C-5), 161.68 u. 162.15 (C-2 u. C=O) ppm (¹ H-NMR, CDCl ₃): 3.81 (s, 2H, CH ₂), 3.97 (s, 3H, OCH ₃), 4.07 (s, 2H, CH ₂) ppm
6b	53	100—101 (<i>i</i> -PrOH)	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂ S ₃ (285.36)	2 240, 2 235, 1 695 (KBr)	(¹ H-NMR, CDCl ₃): 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (s, 2H, CH ₂), 4.71 (s, 2H, CH ₂), 7.32— 8.04 (m, 10H, 2 × C ₆ H ₅) ppm
6c	64	136 (<i>n</i> -BuOH)	C ₂₁ H ₁₇ NO ₄ S ₃ (443.54)	1 715, 1 680, 1 585 (KBr)	

gehören u. a. auch die bereits erwähnten Cycloadditionen der metallierten Isocyanide mit Schwefelkohlenstoff. Da die eingesetzten Dithiocarbamidsäureester und Isothiocyanate einfach aus Aminen bzw. Aminosäurederivaten zugänglich sind, gestatten die beschriebenen Methoden im Endeffekt den Aufbau von Thiazolderivaten aus Aminen und Schwefelkohlenstoff durch C,C-Verknüpfung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Spektrenaufnahme dienten folgende Geräte: für IR-Spektren Zeiss-Spektrometer UR-20 bzw. Spektrometer Typ Specord; für ^{13}C -NMR-Spektren Bruker WP 200; für ^1H -NMR-Spektren Varian HA-100 oder Bruker WP-200; für Massenspektren MAT-40-Spektrometer.

Dithiocarbamidsäureester 1 a–e. Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Lösung aus 0.2 mol der entsprechenden N-Alkyl-S-ethyl-dithiocarbamoyl-essigsäure [8] in 110 g absolutem Ethanol wird unter Zusatz von 2.4 g *p*-Toluensulfonsäure ca. 80 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Hälfte des Ethanols im Vakuum entfernt und der Rest in 300 ml Wasser gegossen. Unter Zusatz von 10%iger Natriumcarbonatlösung wird ein *pH*-Wert von 8 eingestellt und so Katalysatorsäure und unumgesetzte Ausgangsverbindung entfernt. Das abgeschiedene Öl wird in 150 ml Ether aufgenommen. Aus der wäßrigen Phase, die das Natriumsalz der N-Alkyl-S-ethyl-dithiocarbamoyl-essigsäure enthält, können durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure die unumgesetzten Anteile der Ausgangsverbindung wieder zurückgewonnen werden. Nach dem Trocknen der etherischen Phase über Natriumsulfat wird der Ether im Vakuum entfernt. Die Verbindungen **1 a–d** werden im Vakuum destilliert, auf eine destillative Reinigung der Verbindung **1 e** wurde aufgrund von Zersetzungserscheinungen verzichtet. Experimentelle und physikalische Daten der Verbindungen siehe Tabelle 1.

N-Methyl-S-ethyl-thiocarbamoyl-essigsäureethylester (2)

15.4 g (0.1 mol) N-Methyl-glycinethylesterhydrochlorid und 16.4 g (0.2 mol) wasserfreies Natriumacetat werden in 250 ml absolutem Ethanol gelöst. In diese Lösung werden unter Rühren 6 g (0.1 mol) Kohlenoxidsulfid [9] bei Raumtemperatur eingeleitet. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur tropft man 15.6 g (0.1 mol) Ethyliodid unter Eiskühlung zu und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Die Hälfte des Ethanols wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 300 ml Wasser verdünnt. Das sich abscheidende Öl wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt an der Ölpumpe destilliert. Experimentelle und physikalische Daten der Verbindungen siehe Tabelle 1.

1,3-Thiazolin-2-thione 3 a–f und 1,3-Thiazolin-2-one 4 a, b. Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.01 mol von **1 a–e** bzw. **2** und 0.012 mol (0.7 ml) Schwefelkohlenstoff werden in 50 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Unter Eiskühlung gibt man portionsweise 0.02 mol (2 g) Natrium-*tert*-butanolat zu. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die Lösung mit 0.02 mol eines Alkylierungsmittels, rührt noch mindestens 2 h bei Raumtemperatur bzw. bei 40 °C nach und gießt dann das Reaktionsgemisch auf ca. 200 g feingestoßenes Eis. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und umkristallisiert. Experimentelle und physikalische Daten der Verbindungen siehe Tabelle 2.

Isothiocyano-essigsäuremethylester 5 (analog [5])

Zu 22 g (0.2 mol) feingepulvertem Glycinmethylesterhydrochlorid und 17 g (0.22 mol) Schwefelkohlenstoff in 200 ml Chloroform tropft man innerhalb einer Stunde 42.5 g (0.42 mol) Triethylamin bei 15–20 °C hinzu. Nach 30 min tropft man 23 g (0.21 mol) Chlorameisensäureethylester so hinzu, daß sich die Innentemperatur auf 50 °C hält. Man rührt eine Stunde nach, versetzt das Reaktionsgemisch nach Abkühlen mit 160 ml Wasser, trennt die organische Phase ab und wäscht je einmal mit 40 ml 2*N* Salzsäure und 40 ml Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Solvens wird im Vakuum destilliert. Ausb.: 78%; farbloses Öl; Kp. 97 °C/1.5 kPa. C₄H₅NO₂S (131.15). Ber. C 36.63, H 3.84, N 10.68; gef. C 37.03, H 3.28, N 9.56. IR (Film): 2 100 (N=C=S); 1 750 (C=O) cm⁻¹.

2,5-Bis(alkylthio)-1,3-thiazole 6a–c. Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu 1.14 g (0.015 mol) Schwefelkohlenstoff und 2 g (0.02 mol) Natrium-*tert*-butanolat in 40 ml absolutem Dimethylformamid tropft man bei –10 °C 1.3 g (0.01 mol) **5**, gelöst in 10 ml absolutem Dimethylformamid hinzu. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur versetzt man das Reaktionsgemisch mit 0.02 mol eines Alkylierungsmittels. Nach weiteren 2 h gießt man auf feingestoßenes Eis, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus einem geeigneten Lösungsmittel um. Experimentelle und physikalische Daten der Verbindungen siehe Tabelle 3.

Literatur

- [1] Schöllkopf U., Porsh P. H., Blume E. (1976) Liebigs Ann. Chem.: 2122
- [2] Dölling W., Kindt P., Augustin M. (1987) Z. Chem. **27**: 212
- [3] Paulsen H., Todt K., Ripperger H. (1968) Chem. Ber. **101**: 3365
- [4] Kindt P. (1988) Dissertation. Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Deutsche Demokratische Republik
- [5] Hoppe D., Follmann H. (1976) Chem. Ber. **109**: 3047
- [6] Hoppe I., Hoppe D., Schöllkopf U. (1976) Tetrahedron Lett.: 609
- [7] Metzger J. V. (1984) Thiazole and Their Benzo Derivatives. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 6. Pergamon Press, Oxford, p. 293
- [8] Rothwell K., Wain R. L. (1963) Ann. Appl. Biol. **51**: 161
- [9] Neels J., Meisel M., Moll R. (1984) Z. Chem. **24**: 389

Eingegangen 12. Dezember 1988. Angenommen 31. Januar 1989