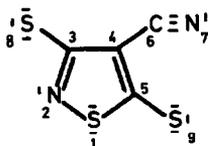


DIE STUFENWEISE ALKYLIERUNG VON 3,5-DIMERCAPTO-
4-CYANISOTHIAZOL

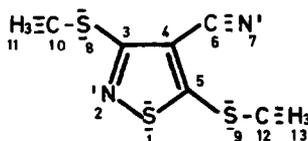
Georg-Alexander Hoyer unter Mitarbeit von Manfred Kleß
Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin u. Bergkamen,
1 Berlin-65, Müllerstr.170-172, Germany

(Received in Germany 30 August 1969; received in UK for publication 17 September 1969)

Die stufenweise Alkylierung von 3,5-Dimercapto-4-cyanisothiazol (I) ist bereits beschrieben worden^{1,2)}. Während Hatchard¹⁾ einen Primärangriff an der 5-Mercaptogruppe angibt, berichten Schmidt und Mitarbeiter²⁾ von einem Primärangriff an der 3-Mercaptogruppe. Da beide Angaben nicht bewiesen werden und außerdem widersprüchlich sind, wird jetzt die stufenweise Alkylierung durch theoretische und experimentelle Untersuchungen geklärt.



II



V

Beide Mercaptogruppen in I sind nicht äquivalent. Deshalb sollte die Erstalkylierung als S_N2 -Reaktion an der Mercaptogruppe mit größerer Elektronendichte erfolgen. Die Elektronendichten wurden quantenchemisch für das Dianion von I (II) als eigentlichem Reaktionspartner in der S_N2 -Reaktion ermittelt, indem die π -Elektronendichten nach der HMO-Methode³⁾ und die σ -Elektronendichten nach der Del Re-Methode⁴⁾ berechnet wurden. Als Parameter in der HMO-Methode wurden eingesetzt: $h_S=1,0$; $h_N=0,5$; $h_{C_2}=0,08$; $h_{C_5}=0,13$; $h_S^{\ominus}=0,3$; $k_{SN}=0,0$; $k_{SC}=0,7$; $k_{CN}=k_{CC}=1,0$; $k_{C=N}=1,4$ ^{3,5,6)}. Die Parameter für das Del Re-Verfahren wurden der Literatur^{7,8)} entnommen oder abgeschätzt: $\gamma_{S(N)}=0,4$; $\gamma_{N(S)}=0,2$; $\epsilon_{SN}=0,75$. Die berechneten Nettoelektronendichten sind in der Tabelle 1 enthalten. Die Gesamtnettoelektronendichten sagen einen Primärangriff an der 3-Mercaptogruppe voraus, was durch eine alleinige Betrachtung der π -Nettoelektronendichten auch schon gefolgt wäre.

| | Position | $\Delta q(\pi)$ | $\Delta q(\sigma)$ | $\Delta q(\sigma+\pi)$ | | Position | $\Delta q(\pi)$ | $\Delta q(\sigma)$ | $\Delta q(\sigma+\pi)$ |
|----|----------|-----------------|--------------------|------------------------|---|----------|-----------------|--------------------|------------------------|
| II | 1 | +0,242 | -0,153 | +0,089 | V | 1 | +0,295 | -0,150 | +0,145 |
| | 2 | -0,487 | -0,050 | -0,537 | | 2 | -0,393 | -0,038 | -0,431 |
| | 3 | +0,038 | +0,112 | +0,150 | | 3 | +0,036 | +0,145 | +0,181 |
| | 4 | -0,202 | +0,062 | -0,140 | | 4 | -0,152 | +0,077 | -0,075 |
| | 5 | +0,043 | +0,101 | +0,144 | | 5 | +0,050 | +0,134 | +0,184 |
| | 6 | +0,139 | +0,077 | +0,216 | | 6 | +0,148 | +0,103 | +0,251 |
| | 7 | -0,293 | -0,072 | -0,365 | | 7 | -0,263 | -0,095 | -0,358 |
| | 8 | -0,784 | -0,048 | -0,832 | | 8 | +0,133 | -0,174 | -0,041 |
| | 9 | -0,695 | -0,029 | -0,724 | | 9 | +0,172 | -0,166 | +0,006 |
| | | | | | | 10 | -0,094 | -0,113 | -0,207 |
| | | | | | | 11 | +0,080 | +0,189 | +0,269 |
| | | | | | | 12 | -0,094 | -0,109 | -0,203 |
| | | | | | | 13 | +0,082 | +0,198 | +0,280 |

Tabelle 1: Nettoelektronendichten von I-Dianion (II) und V (Positionen siehe Abb. von II und V).

Die stufenweise Alkylierung wurde an 2 Beispielen durchgeführt. Die Reaktion von I-Di-Na-Salz mit 1 Äquivalent Methyljodid in Methanol und anschließend mit einem 2. Äquivalent Äthylbromid liefert 3-Methylmercapto-4-cyan-5-äthylmercaptoisothiazol (III, F. 79-81^o), während die umgekehrte Reaktionsfolge 3-Äthylmercapto-4-cyan-5-methylmercaptoisothiazol (IV, F. 71-73^o) ergibt. Die Reaktionen mit jeweils 2 Äquivalenten Methyljodid oder Äthylbromid führen glatt zu 3.5-Dimethylmercapto- (V, F. 129-130^o) oder 3.5-Diäthylmercapto-4-cyanisothiazol (VI, F. 49-50^o). Eine Zuordnung der NMR-Signale von V zu den beiden Methylmercaptogruppen erlaubt eine eindeutige Bestimmung der Strukturen von III und IV anhand ihrer NMR-Spektren (siehe Tabelle 2). Bei Oxydation von V mit H₂O₂ in Eisessig erhält man 2 Monosulfoxide (VII, F. 143-144^o; VIII, F. 116-117^o). Nach den NMR-Daten muß bei VII die Methylmercaptogruppe von V mit 2,73 ppm und bei VIII die mit 2,68 ppm oxydiert worden sein. Da VIII in seinem NMR- (Methylmercaptogruppe) und UV-Spektrum dem 3-Chlor-4-cyan-5-methylmercaptoisothiazol (IX, F. 72-73^o (Lit.⁹) F. 72-73^o) sehr ähnelt, muß es die Struktur eines

| Verb. | NMR in CDCl_3 bei 60 MHz | | UV in Methanol | | | $\Delta E_{\text{ber.}}$ (β) |
|-------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------|-----------------------------------------|
| | 3-R ₁ - δ (ppm) | 5-R ₂ - δ (ppm) | λ_{max} (nm) | ϵ_{max} | | |
| III | 2,68s | 1,49t 3,18q | 215(12000) | 230(12700) | 286(13600) | 1,2932 |
| IV | 1,42t 3,26q | 2,73s | 213(11500) | 230(12100) | 284(14400) | 1,3001 |
| V | 2,68s | 2,73s | 213(11400) | 230(12300) | 284(14300) | 1,3037 |
| VI | 1,43t 3,27q | 1,50t 3,18q | 216(11600) | 231(12400) | 286(13700) | 1,2906 |
| VII | 2,70s | 3,12s | 232(13300) | 283(4130) | 312(3760) | |
| VIII | 3,05s | 2,80s | | 227(13200) | 293(10400) | |
| IX | | 2,78s | | 221(13200) | 287(11000) | 1,2935 |

Tabelle 2: NMR-, UV-Daten und $\Delta E_{\text{ber.}}$ von 3-R₁-5-R₂-4-cyanisothiazolen.

3-Methansulfinyl-4-cyan-5-methylmercaptoisothiazols und VII die des isomeren 3-Methylmercapto-4-cyan-5-methansulfinylisothiazols besitzen. Damit ist die Zuordnung der NMR-Signale von V und die Bestimmung der Strukturen von III und IV möglich. Es folgen so die oben angegebenen Strukturen.

Zu dem gleichen Ergebnis für V führt auch eine kombinierte HMO- und Del Re-Rechnung für V mit den zusätzlichen HMO-Parametern für die Methylmercapto-gruppe nach dem Hyperkonjugationsmodell³⁾ ($h_{\text{S}}=0,9$; $h_{\text{C}}=0$; $h_{\text{H}_3}=-0,5$; $k_{\text{S-C}}=0,5$; $k_{\text{C-H}_3}=2,5$). Die Gesamtnettoelektronendichten, die in Tabelle 1 enthalten sind, weisen eine größere positive Partialladung für die Protonen der 5-Methylmercaptogruppe als für die der 3-Methylmercaptogruppe auf, was bei gleichen Anisotropieeffekten ein NMR-Signal bei tieferem Feld bedeutet. Dieser Tatbestand liegt experimentell vor.

Eine direkte Strukturbestimmung von III und IV kann auch aus den UV-Spektren erfolgen. Das Spektrum von IV ähnelt dem von V und das von III dem von VI. Die Bandenlagen der langwelligsten Absorptionen korrelieren sehr gut mit den Energiedifferenzen zwischen Grundzustand und 1. angeregtem Zustand nach der HMO-Methode ($\Delta E_{\text{ber.}}$), wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist. Die Alkylreste

in den Alkylmercaptogruppen wurden bei der HMO-Rechnung induktiv berücksichtigt³⁾ ($n_{S-CH_3} = 0,9$; $n_{S-C_2H_5} = 0,85$). Die Ergebnisse der Tabelle 2 zeigen, daß der Ersatz der Methyl- durch die Äthylmercaptogruppe in 5-Stellung stärker bathochrom verschiebend wirkt als der in 3-Stellung.

Eine interessante Tatsache ist, daß im Massenspektrum von III der Peak $m/e = 155$ ($M-SC_2H_5$) intensiver ist als der bei $m/e = 169$ ($M-SCH_3$), während in dem von IV die Intensitätsverhältnisse umgekehrt sind. Somit erfolgt eine Abspaltung der 5-Alkylmercaptogruppe leichter als eine der 3-Alkylmercaptogruppe.

Die theoretischen und experimentellen Ergebnisse weisen unzweideutig darauf hin, daß die Erstalkylierung am 3.5-Dimercapto-4-cyanisothiazol in 3-Stellung erfolgt. Da die theoretischen Rechnungen richtige Aussagen liefern, sollten sie bei ähnlichen Fragestellungen an anderen Systemen auch anwendbar sein.

Literatur:

- 1) W.R.Hatchard, U.S.-Patent 3230229
- 2) K.G.Schmidt, A.Joos, G.Mohr, G.Schneider, Südafrika-Patent 68/3355
- 3) A.Streitwieser, Molecular Orbital Theory for Organic Chemists, John Wiley & Sons, New York, 1961
- 4) G.Del Re, J.Chem.Soc. 1958, 4031-4040
- 5) A.Mehlhorn, R.Mayer, Z.Chem. 8, 321-328 (1968)
- 6) J.Kuthan, Coll.Czech.Chem.Comm. 31, 3593-3606 (1966)
- 7) H.A.Nash, S.R.Grossman, D.F.Bradley, Nature 219, 370 (1968)
- 8) E.J.Vincent, R.Phan-Tan-Luu, J.Metzger, Bull.Soc.Chim.France 1966, 3530-3537
- 9) W.R.Hatchard, J.Org.Chem. 29, 660-665 (1964)