

JOACHIM GOERDELER und HAINFRIED SCHENK¹⁾

Über Thioacyl-isocyanate, II²⁾

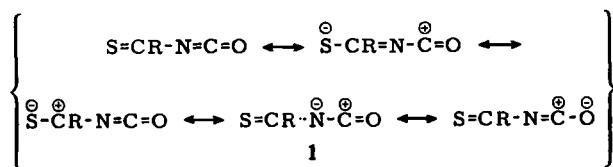
1.4-Heterocyclo-Additionen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 15. Mai 1965)

Thioaroyl-isocyanate addieren in 1.4-Stellung Azomethine, Enamine und Enoläther zu 6-gliedrigen Ringen, Isonitrile zu 5-gliedrigen Ringen. Letztere Reaktion geht auch Benzoylisocyanat ein.

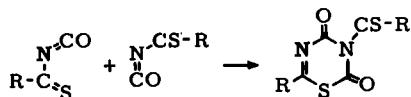
Die hochreaktiven Thioaroyl-isocyanate, deren Darstellung aus Thiazolindionen in der I. Mitteilung²⁾ beschrieben worden war, bilden elektronisch ein mehrfach dipolares Resonanz-System:



Cyclo-Additionen, von denen hier nur die Rede sein soll, können demgemäß bei gleichem (polaren) Partner formal zu vier verschiedenen heterocyclischen Systemen führen.

Uns interessierte die Frage, welche Partner überhaupt additionsfähig sind und welche der Additionsrichtungen verwirklicht wird. Hierbei wurde von einer katalytischen Beeinflussung zunächst abgesehen.

Auf die Möglichkeit derartiger Reaktionen und ihre Vorzugsrichtung wies zunächst die schon besprochene²⁾ Dimerisierung hin:

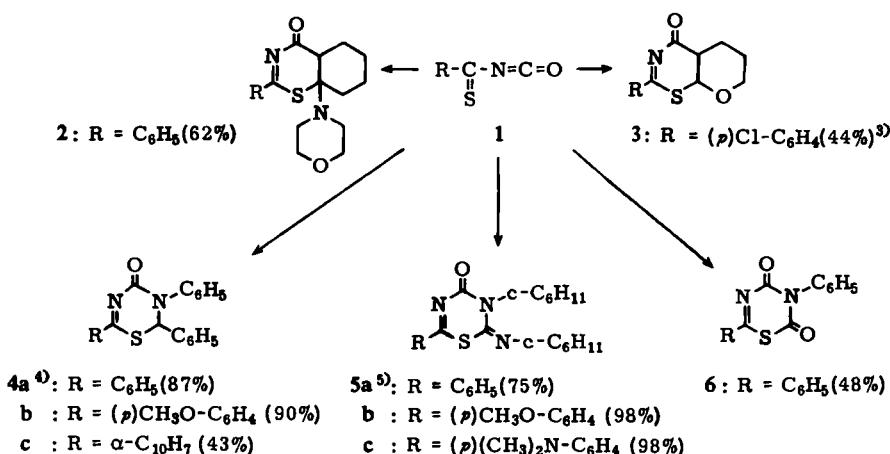


Hier handelt es sich also um eine 1.4-1'.2'-Anlagerung.

Darüber hinaus wurden bisher die folgenden Additionen erzielt:

¹⁾ Auszug aus der Dissertation. *H. Schenk*, Univ. Bonn 1964; s. a. Vortragsreferate *J. Goerdeler* und *H. Schenk*, Angew. Chem. **75**, 675 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 552 (1963); **76**, 654 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 594 (1964).

²⁾ I. Mitteil.: *J. Goerdeler* und *H. Schenk*, Chem. Ber. **98**, 2954 (1965).



In allen diesen Fällen tritt die Dimerisierung also ganz oder weitgehend zugunsten der Fremdaddition zurück.

Diese Untersuchungen sind aber noch keineswegs erschöpfend.

Für die Durchführung der Reaktionen ist in der Regel eine gesonderte Herstellung des Thioacyl-isocyanates entbehrlich (Ausnahme: Morpholino-cyclohexen); man erhitzt unter Ausschluß von Feuchtigkeit das entsprechende Thiazolinidion zusammen mit dem polaren Dienophil in einem inerten Lösungsmittel. Dabei beginnt das Addukt des öfteren schon kurz nach Einsetzen der CO-Entwicklung auszufallen. Da die Thiazolinidone einfach herstellbar und im allgemeinen haltbar sind, bereiten diese Synthesen keine Schwierigkeiten.

Die Farblosigkeit der meisten Verbindungen 2–6 wird als Beweis für die 1,4-Addition, d. h. für eine Reaktion an der chromophoren Thiongruppe, angesehen. Desgleichen die Tatsache, daß die C=O-Banden aller Verbindungen zwischen 1630 bis 1700/cm liegen (Ausnahme 6, dessen 2. Carbonylgruppe bei 1715/cm absorbiert). Bei einem 4-gliedrigen Ring vom Uretdin-Typ wäre eine kürzerwellige Absorption zu erwarten. Die Additionsrichtung scheint uns auf Grund der Polaritäten beider Partner festgelegt zu sein.

Es ist bezeichnend, daß so typische Dienophile wie Cyclohexen, Maleinsäure-anhydrid und Zimtsäure-äthylester nicht reagieren (man erhielt Zersetzungspprodukte von 1²⁾). Das unterscheidet den hier behandelten Reaktionstyp also deutlich vom Normaltyp der Diels-Alder-Reaktion.

Nach den oben wiedergegebenen Befunden scheint die Bedingung zur Addition zu sein, daß eines der Brückenatome des Dienophils genügend nucleophil ist (C bei

³⁾ Alkalische Behandlung spaltet den Thiazinring an der Thioacetal-Bindung (s. Versuchsteil).

⁴⁾ Durch Hydrolyse dieser Verbindungen erhält man glatt N-Thioaryl-N'-phenyl-harnstoffe, auf die in der III. Mitteilung dieser Reihe genauer eingegangen werden wird.

⁵⁾ Die protonenkatalysierte Hydrolyse führt u. a. zu N,N'-Dicyclohexyl-thioharnstoff (Beweis für 1,4-Addition).

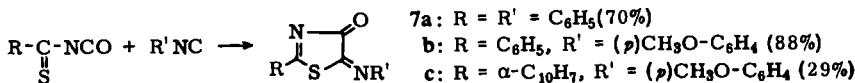
Enamin und Enoläther, N bei den Typen der Azomethine). Im Einklang hiermit steht, daß Benzonitril und Benzaldehyd nicht addiert werden. Vielleicht wird dadurch ein 2- oder Mehrstufen-Mechanismus, bei dem der erste Schritt die Bindung des nucleophilen Atoms an die Isocyanatgruppe ist, angedeutet. Diese Frage soll weiter untersucht werden.

Die Verbindungen 2–6 weisen thermochromes Verhalten auf. So wird z. B. eine Lösung bzw. Suspension von 4a in Dekalin beim Erhitzen kräftig violettrot, beim Abkühlen verschwindet die Farbe wieder, es kristallisiert das Ausgangsmaterial. Der Vorgang ist wiederholbar.

Das IR-Spektrum von 4b in Dekalin zeigt im Bereich von 130–154° nebeneinander Banden bei 2220 und 2040/cm; erstere verschwindet (wie die Rotfärbung) beim Abkühlen, letztere bleibt erhalten⁶⁾.

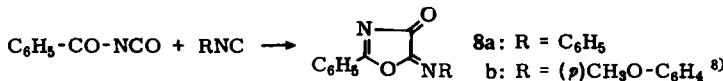
Rotfärbung und Bande bei 2220/cm (ursprüngliches Isocyanat?) deuten jedenfalls auf thermische Ringöffnung, vielleicht auf Umkehrung der Addition (überlagert von Weiterreaktionen).

Die Erscheinung der (partiellen) Reversibilität führt uns zu der Annahme, daß auch die Kohlenmonoxid-Abspaltung aus den Thiazolindionen umkehrbar ist. Versuche mit den verwandten, besser zu handhabenden Isonitrilen ergaben, daß die beiden Partner glatt miteinander reagieren⁷⁾:



Auch hier wird die Umsetzung am einfachsten durch gemeinsames kurzfristiges Erhitzen von Thiazolindion und Isonitril im inerten Lösungsmittel durchgeführt; formal handelt es sich also um eine Verdrängungsreaktion.

Diese zu 5-gliedrigen Ringen führende Cyclo-1.1-Addition der Isonitrile scheint allgemeinerer Natur zu sein. Wir beobachteten sie auch bei Benzoylisocyanat, das quantitativ und exotherm das entsprechende Oxazolin-Derivat lieferte⁷⁾:



Die Verbindungen 7 und 8 sind — wie die Thiazolindione — farbige (gelbe bis rote) kristalline Verbindungen. Ihre Struktur wird gestützt 1. durch die IR-Spektren (C=O bei 1720 für 7a–c, 1750/cm für 8a, b; allgemeine Ähnlichkeit mit denen der

⁶⁾ Diese Bande scheint mit einem thermischen Folgeprodukt des monomeren Isocyanates verbunden zu sein; s. I. c.²⁾.

⁷⁾ Unabhängig ist diese Reaktion auch von R. Neidlein, Vortragsreferat Angew. Chem. 76, 596 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 652 (1964) sowie Chem. Ber. 97, 3476 (1964), gefunden worden.

⁸⁾ Gibt beim Behandeln mit Wasser N-Benzoyl-N'-(p-methoxy-phenyl)-oxamid (s. Versuchsteil).

Thiazolindone), 2. durch die Abspaltung von Isonitril beim Erhitzen. Letzteres schließt insbesondere aus, daß die Verbindungen Imidazole sind (hervorgegangen durch Umklappen der S—C—N- bzw. O—C—N-Triade).

Unsere Ergebnisse lassen also erkennen, daß die Thioacyl-isocyanate sich an eine Reihe von Verbindungen cycloaddieren, daß diese Additionen, soweit bisher festgestellt, in 1.4-Stellung erfolgen und daß die Thiazolindone in vielen Fällen als „stabilisierte Thioacyl-isocyanate“ eingesetzt werden können.

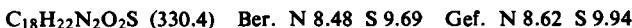
Die Versuche mit Thioacyl-isocyanaten und verwandten Acylheterocumulenen werden in verschiedenen Richtungen fortgesetzt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, danken wir für ein Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden unter dem Heizmikroskop, Zersetzungspunkte 3 Sek. nach dem Aufstreuen auf eine Kofler-Heizbank bestimmt.

1. *8a-Morpholino-2-phenyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-1,3-benzothiazinon-(4)* (2): 2.77 g nicht ganz reines *Thiobenzoylisocyanat*, durch thermische Zersetzung von *2-Phenyl-thiazolin-dion-(4,5)* und Vakuumdestillation frisch gewonnen²⁾, wurden mit 5 ccm absol. Äther versetzt und unterhalb von 0° mit 2.55 g (der etwa äquiv. Menge) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)* umgesetzt (Kühlung!). Die nach einiger Zeit kristallisierenden fast farblosen Kristalle wurden mit viel absol. Äther unter Aufschlämmen gewaschen. Ausb. 3.1 g (62%), Schmp. 215° (Zers.). Die Analysenprobe trocknete man 1 Stde. bei 110° i. Vak.



2. *2-[p-Chlor-phenyl]-8-oxa-1-thia-3-aza-bicyclo[4.4.0]decaen-(2)-on-(4)* (3): 3.3 g *2-[p-Chlor-phenyl]-thiazolin-dion-(4,5)* wurden in 9 ccm absol. *Dihydropyran* eine Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Äther, saugte die ausfallenden Kristalle ab und wusch sie mit Äther. Ausb. 2.2 g (44%), farblose Blättchen (aus absol. Tetrahydrofuran/Petroläther bei Raumtemp.), Schmp. 178° (Koflerbank).

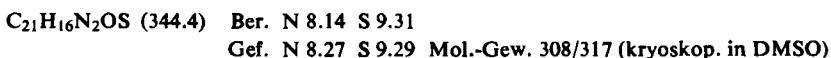


Wird die Verbindung in verd. *Natronlauge* gelöst, so fällt beim Ansäuern mit Essigsäure *N-[p-Chlor-thiobenzoyl]-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-amid* aus.

Orangefarbene Nadeln (aus Äthanol/Wasser), Schmp. 180—202° (Zers.).

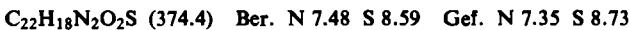


3. *2,3,6-Triphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazinon-(4)* (4a): 3.00 g (15.7 mMol) *2-Phenyl-thiazolin-dion-(4,5)* wurden mit der äquiv. Menge (2.85 g) *Benzylidenanilin* in 30 ccm absol. Methylcyclohexan suspendiert und unter Rückfluß (Trockenrohr) erhitzt. Kurz vor Erreichen des Siedepunktes trat Gasentwicklung ein, nach 30 Sek. fiel ein farbloser Niederschlag aus (dabei vertiefte sich die Farbe nur bis zum schwachen Orange), der nach etwa 7 Min. isoliert und mehrmals mit Essigester gewaschen wurde. Ausb. 4.72 g (87%), farblose Nadelchen, Schmp. 185—190° (Zers.).



Die Hydrolyse⁴⁾ führt zu *N-Phenyl-N'-thiobenzoyl-harnstoff*.

4. 2,3-Diphenyl-6-[*p*-methoxy-phenyl]-3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazinon-(4) (4b): 2.21 g (10.0 mMol) 2-[*p*-Methoxy-phenyl]-thiazolindion-(4.5)²⁾ wurden mit 1.81 g (10.0 mMol) Benzylidenanilin in 30 ccm absol. Methylcyclohexan wie voranstehend umgesetzt. Ausb. 3.4 g (90%), farblose Nadelchen (schwacher Gelbstich), Schmp. 186–190° (Zers. unter Rotfärbung und Gasentwicklung).



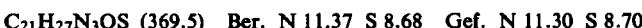
5. 2,3-Diphenyl-6-[*a*-naphthyl]-3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazinon-(4) (4c): 2.41 g (10.0 mMol) 2-[*a*-Naphthyl]-thiazolindion-(4.5)²⁾ wurden mit 1.81 g Benzylidenanilin in 30 ccm absol. Dekalin suspendiert und im Bad auf knapp 110° erwärmt (Rückflußkühler, Trockenrohr). Nach 7 Min. war die Reaktion beendet. Man ließ abkühlen, dekantierte vom Öl und löste dieses in absol. Tetrahydrofuran. Beim Abkühlen fielen beigegebene Kristalle. Ausb. 1.7 g (43%), Schmp. 166–170° (Zers.).



Hydrolyse zu *N*-Phenyl-*N'*-[thionaphthoyl-(1)]-harnstoff: 1.0 g 4c wurde in 15 ccm Tetrahydrofuran + 0.5 ccm Wasser mit 1 Tropfen 2*n* HCl 15 Min. gekocht, dann bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und der Kristallisation überlassen. Der entstandene *N*-Phenyl-*N'*-thionaphthoyl-harnstoff wurde isoliert und mit wenig Aceton, dann mehrmals mit Äther bis zum Verschwinden des Benzaldehyd-Geruches gewaschen. Ausb. 0.51 g (65%); gelbe Nadeln, Schmp. 230–232° (Zers.).

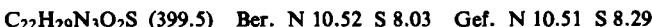


6. 2-Cyclohexylimino-3-cyclohexyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazinon-(4) (5a): 3.0 g 2-Phenyl-thiazolindion-(4.5) wurden mit der äquiv. Menge (3.23 g) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ccm absol. Methylcyclohexan wie bei 3. umgesetzt. Dann zog man das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab, versetzte mit 3 ccm Äther und ließ nach Animpfen stehen. Ausb. 4.3 g (75%), farblose Prismen⁵⁾ (aus Äther oder Essigester), Schmp. 125° (langsame Zers., oberhalb von 200° violette Dämpfe).



Mol.-Gew. 346/338 (kryoskop. in DMSO), 413/419 (in Dioxan)

7. 2-Cyclohexylimino-3-cyclohexyl-6-[*p*-methoxy-phenyl]-3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazinon-(4) (5b): 2.21 g (10.0 mMol) 2-[*p*-Methoxy-phenyl]-thiazolindion-(4.5) setzte man mit 2.06 g (10.0 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid in 25 ccm absol. Methylcyclohexan wie bei 3. um. Nach 6 Min. hatte sich alles gelöst, worauf man den Ansatz mehrere Std. zur Kristallisation stehen ließ. Ausb. 3.9 g (98%), farblose Nadeln (aus Essigester), Schmp. 147° (langsame Zers.).

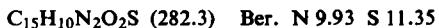


8. 2-Cyclohexylimino-3-cyclohexyl-6-[*p*-dimethylamino-phenyl]-3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazinon-(4) (5c): 2.34 g (10.0 mMol) 2-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-thiazolindion-(4.5) wurden zusammen mit 2.06 g (10.0 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid in 25 ccm absol. Dekalin erhitzt (Badtemp. 145°). Die Zersetzung trat bei etwa 130° unter Gasentwicklung ein; es wurde bis zur Beendigung jeglicher Gasentwicklung weiter erwärmt. Beim Abkühlen schöne gelbe Prismen, Schmp. 213° (schwache Zers.). Ausb. 4.05 g (98%).



9. 3,6-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3,5-thiadiazindion-(2.4) (6): 3.0 g 2-Phenyl-thiazolin-dion-(4.5) wurden mit der äquiv. Menge (1.94 g) Phenylisocyanat in 20 ccm absol. Methylcyclohexan umgesetzt. Dabei trat normale Zersetzung des Dions unter CO-Abspaltung und Dunkelviolettfärbung ein; erst 5 Min. nach Beendigung der Gasentwicklung fielen farblose

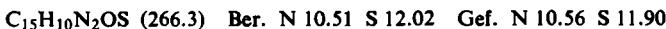
Kristalle aus. Nach weiteren 10 Min. ließ man abkühlen, wobei auch etwas dimeres Thio-benzoylisocyanat²⁾ auskristallisierte. Der Niederschlag wurde mit Essigester gewaschen, wodurch der größte Teil des Dimeren herausgelöst wurde. Ausb. 1.06 g (24%). (Nach dreistündigem Erhitzen 2.11 g = 48%; mit 2 Äquiv. Phenylisocyanat, 10 Min. Erhitzen, 1.99 g = 45%). Farblose Nadelchen (aus Chlorbenzol), Schmp. 255° (Zers.).



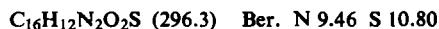
Gef. N 9.57 S 11.39 Mol.-Gew. 281/314 (kryoskop. in DMSO)

Die Substanz ist in Wasser, Aceton, Essigester kaum, in Chlorbenzol mäßig und in DMF gut löslich. In Dekalin erhitzt, tritt oberhalb von 160° Rotfärbung auf.

10. *2-Phenyl-thiazolindion-(4.5)-5-phenylimid* (7a): 1.91 g (10.0 mMol) *2-Phenyl-thiazolindion-(4.5)* wurden mit 1.03 g (10.0 mMol) *Phenylisonitril* in 25 ccm absol. Methylcyclohexan unter Rückfluß (Trockenrohr) erhitzt, wobei sich ein Öl bildete. Nach etwa 5 Min. wurden etwa 7 ccm absol. Tetrahydrofuran zugegeben. Anderntags isolierte man die abgeschiedenen Kristalle. Aus absol. Tetrahydrofuran/Methylcyclohexan orangefarbene Nadeln, Schmp. 127–129° (Zers., Geruch nach Isonitril), Ausb. 1.86 g (70%).



11. *2-Phenyl-thiazolindion-(4.5)-5-[p-methoxy-phenylimid]* (7b): 5.73 g (30.0 mMol) *2-Phenyl-thiazolindion-(4.5)* wurden mit 4.0 g (30.0 mMol) *p-Methoxy-phenylisonitril* in 25 ccm absol. Methylcyclohexan suspendiert und unter Rückfluß (Trockenrohr) erhitzt. Die klare Lösung färbte sich dunkelbraun, nach einigen Min. fiel plötzlich ein orangefarbener, voluminöser Niederschlag aus, der mit 40 ccm absol. Methylcyclohexan und 10 ccm absol. Tetrahydrofuran verdünnt und weitere 5 Min. erhitzt wurde. Ausb. 7.8 g (88%), orangefarbene Nadeln (aus Tetrahydrofuran), Schmp. 192° (langsame Zers., Geruch nach Isonitril).

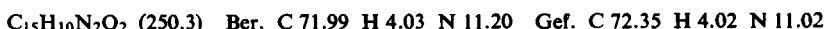


Gef. N 9.20 S 10.73 Mol.-Gew. 305/287 (kryoskop. in DMSO)

12. *2-[α-Naphthyl]-thiazolindion-(4.5)-5-[p-methoxy-phenylimid]* (7c): 2.41 g (10.0 mMol) *2-[α-Naphthyl]-thiazolindion-(4.5)*²⁾ wurden mit 1.33 g (10.0 mMol) *p-Methoxy-phenylisonitril* in 25 ccm absol. Methylcyclohexan suspendiert und unter Röhren zum Sieden erhitzt. Nach einer Stde. Kochen überließ man das Reaktionsgemisch einen Tag der Kristallisation. Der rote Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther/Ligroin (1:1) gewaschen, in absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Zugabe von etwas Ligroin wieder gefällt. Ausb. 1 g (29%). Dachziegelrote, länglich-flache Prismen, Schmp. 180° (Zers., Geruch nach Isonitril).



13. *2-Phenyl-oxazolindion-(4.5)-5-phenylimid* (8a): 1.2 g (8.0 mMol) *Benzoylisocyanat* wurden zu der etwa äquiv. Menge (0.85 g) *Phenylisonitril* in 2 ccm absol. Benzol getropft. Dabei färbte sich das Gemisch gelb, erwärmt sich stark und kristallisierte dann zu einer porösen Masse. Diese wurde zerkleinert, abfiltriert und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.97 g (96%), hellzitronengelbe, längliche Blättchen (aus Tetrahydrofuran), Schmp. 163° (Zers., Geruch nach Isonitril), (Lit.⁷⁾: 146–147° (Zers.); der Unterschied dürfte auf der Verschiedenheit der Schmp.-Bestimmungsmethoden beruhen).



Hydrolyse in Dioxan/Wasser führt zu *N-Phenyl-N'-benzoyl-oxamid*, farblose Nadeln, Schmp. 228° (schwache Zers.).

14. *2-Phenyl-oxazolindion-(4.5)-5-[p-methoxy-phenylimid]* (8b): Zu 1.33 g (10.0 mMol) *p-Methoxy-phenylisonitril* in 10 ccm absol. Methylcyclohexan und 5 ccm absol. Tetrahydro-

furan wurden unter Rühren 1.5 ccm *Benzoylisocyanat* getropft. Dabei fiel sofort ein gelber Niederschlag aus. Man erhitzte noch 15 Min. unter Rückfluß, isolierte den Niederschlag und wusch ihn mit wenig Äther. Ausb. 2.71 g (97%), gelbe Nadeln, Schmp. 159° (Zers., Geruch nach Isonitril).

$C_{16}H_{12}N_2O_3$ (280.3) Ber. C 68.56 H 4.32 N 10.00

Gef. C 68.86 H 4.33 N 10.13

Mol.-Gew. 321/390 (kryoskop. in DMSO), 272 (in Dioxan)

Beim Lösen der Verbindung (0.14 g = 0.5 mMol) in 10 ccm Dioxan und wenig Wasser trat nach etwa 10 Min. Entfärbung ein. Darauf wurde langsam mit Wasser gefällt und 16 Stdn. stehengelassen. Danach hatten sich 0.13 g (87%) *N-[p-Methoxy-phenyl]-N'-benzoyl-oxamid* in farblosen, biegsamen Nadeln, Schmp. 202° (Zers.), abgeschieden.

$C_{16}H_{14}N_2O_4$ (298.3) Ber. C 64.42 H 4.73 N 9.39 Gef. C 64.47 H 4.56 N 9.46

[233/65]