

### $\alpha$ -Isothiocyanatoacrylsäureester, VI<sup>1)</sup>

## **Notiz zur $\gamma$ -Bromierung von 2-Isothiocyanato-2-butensäureestern und zur nachfolgenden nucleophilen Substitution<sup>2)</sup>**

*Michael Kloft und Dieter Hoppe\**

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,  
Tammannstr. 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 11. Juni 1979

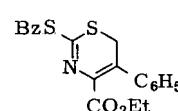
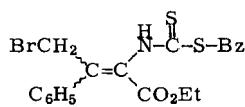
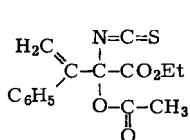
## **$\alpha$ -Isothiocyanatoacrylic Esters<sup>1)</sup>**

## Note on the $\gamma$ -Bromination of 2-Isothiocyanato-2-butenoates and Subsequent Nucleophilic Substitutions<sup>2)</sup>

2-Isothiocyanato-2-butenoates **1** and **5** are brominated by means of *N*-bromosuccinimid to yield  $\gamma$ -bromo isothiocyanates **2** and **6**, respectively. The reaction of bromides **2** with nucleophiles predominantly proceeds by  $\gamma$ -substitution or alternatively *via* a prior attack at the N=C=S group followed by cycloalkylation to provide 6*H*-1,3-thiazine-4-carboxylates **9**.

Jochims und Mitarbeiter<sup>3,4)</sup> berichteten kürzlich über die radikalische  $\alpha$ -Bromierung von Alkylisothiocyanaten und nachfolgende Substitutions-Reaktionen. Wir möchten hier unsere bereits 1977 abgeschlossenen Versuche<sup>2)</sup> zur Allylbromierung und Substitution an 2-Isothiocyanato-2-butensäureestern<sup>5,6)</sup> 1 bzw. 5 mitteilen.

	X	R		
<b>1a</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
<b>1b</b>	H	CH <sub>3</sub>		
<b>2a</b>	Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
<b>2b</b>	Br	CH <sub>3</sub>		
<b>3</b>	AcO	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
<b>4</b>	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		
				 <b>5</b>  <b>6</b>



7

8

Die Isothiocyanate **1a** und **1b**<sup>5b)</sup> (*E/Z*-Gemische, s. Tabelle) reagieren mit 1.2 Äquiv. *N*-Bromsuccinimid/5 mol-% Dibenzoylperoxid in  $\text{CCl}_4$  (2.5 h bei 80°C) zu den *E/Z*-Bromiden<sup>7)</sup> **2a** und **2b**. Produkte, die auf einen Angriff des Halogens an der Isothiocyanato-Gruppe hinweisen, fanden

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1979

wir nicht. Analog lieferte der  $\beta,\beta$ -Dimethylacrylsäureester **5** mit 2.4 Äquivv. NBS das  $\gamma,\gamma'$ -Dibromid **6** mit 95% Ausbeute.

Tab.: 4-Brom-2-isothiocyanato-3-phenyl-2-butensäureester **2** und ihre Umsetzungen

Ausgangsprodukt [E:Z]	Endprodukt <sup>a)</sup> [E:Z]	Ausb. [%] <sup>b)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum (CDCl <sub>3</sub> , τ) <sup>c)</sup>		
			[CH <sub>2</sub> X (E)] [CH <sub>2</sub> X* (Z)]	[CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (E)] [CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> * (Z)]	
<b>1a</b> [40:60]	<b>2a</b> ; 4-Brom-2-isothiocyanato-3-phenyl-2-butensäure-ethylester [65:35] <sup>7)</sup>	92	5.23 5.72*	5.64 6.02*	8.60 9.05*
<b>1b</b> [30:70]	<b>2b</b> ; 4-Brom-2-isothiocyanato-3-phenyl-2-butensäure-methylester [70:30] <sup>7)</sup>	89	5.20 5.68*	6.06 <sup>d)</sup> 6.46* <sup>d)</sup>	
<b>2a</b> [65:35] <sup>7)</sup>	3; 4-Acetoxy-2-isothiocyanato-3-phenyl-2-butensäure-ethylester [35:65]	61	5.01 4.67*	6.05* 5.70*	9.10* 8.65*
<b>2b</b> [70:30] <sup>7)</sup>	4; 2-Isothiocyanato-3-phenyl-4-phenylthio-2-butensäure-methylester [45:55]	63	6.02 5.60*	6.54 <sup>d)</sup> 6.30* <sup>d)</sup>	
<b>2a</b> [65:35] <sup>7)</sup>	9. e)	89	e)		

<sup>a)</sup> Reagenz siehe Text. — <sup>b)</sup> Nach Chromatographie an Kieselgel (neutral) mit Petrolether (40 bis 60°C)/Ether (2:1), R<sub>F</sub> ca. 0.6–0.7; <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch reines Produkt. — <sup>c)</sup> Zur <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Zuordnung der Konfiguration vgl. Lit.<sup>5b)</sup>. — <sup>d)</sup> OCH<sub>3</sub> des Methylesters. — <sup>e)</sup> Vgl. im experimentellen Teil.

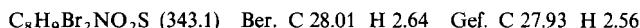
Wie an den Bromiden **2** geprüft, lässt sich das Brom mit Nucleophilen regio- und diastereoselektiv austauschen: **2a** gab mit Dicyclohexylethylammonium-acetat (2 h bei 25°C in Aceton) 61% der  $\gamma$ -Acetate **3** (E/Z-Gemisch, s. Tab.). Mit Kaliumacetat (unter sonst gleichen Bedingungen) bildeten sich nur 25% **3**; daneben war nach kurzer Reaktionszeit das zersetzbare allylinvertierte Acetat **7** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch anhand der Vinylprotonen ( $\tau$  = 4.2, mc; CDCl<sub>3</sub>) nachweisbar. Die Umsetzung von **2b** mit Natrium-thiophenolat (30 min bei 10°C, 1,2-Dimethoxyethan) führte zum  $\gamma$ -Thioether **4**, während der Ethylester **2a** mit Phenylmethanthon/Triethylamin in siedendem Benzol das 6H-1,3-Thiazin **9** ergab<sup>8)</sup>.

Zwischenstufen sind hier die äquilibrierenden E/Z-Dithiourethane **8**, von denen das Z-Isomere<sup>7)</sup> unter Cycloalkylierung abreaktiert. Wie bereits früher berichtet<sup>9)</sup>, addiert sich zwar Phenylmethanthon, nicht aber Thiophenol, unter Basenkatalyse rasch an die N=C=S-Gruppe der Ester **1** oder **5**. Durch Kalium-hydrido-tetracarbonylferrat<sup>10)</sup> (3 h bei 30°C, 1,2-Dimethoxyethan) wird **2a** quantitativ wieder zu **1a** debromiert.

## Experimenteller Teil

**4-Brom-3-brommethyl-2-isothiocyanato-2-butensäure-ethylester (6):** 9.25 g (50 mmol) **5**<sup>5b)</sup> in 100 ml CCl<sub>4</sub> unter Stickstoff wurden mit 21.6 g (120 mmol) N-Bromsuccinimid und 0.65 g (5 mol-%) Dibenzoylperoxid 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlte die Reaktionsmischung auf 0°C, filtrierte das Succinimid ab und gewann aus dem Rückstand der Lösung durch Chromatographie an Kieselgel (neutral) mit Petrolether (40–60°C)/Ether (3:1) 16.1 g (95%) **6** mit R<sub>F</sub> 0.54 als viskoses Öl.

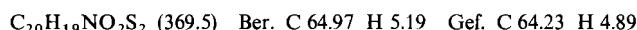
IR (Film): 2000–2200 (N=C=S), 1730 (C=O) und 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 5.30$  und 5.68 (je s;  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 5.63 (q) und 8.59 (t;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).



Analog, jedoch mit 10.8 g (60 mmol) *N*-Bromsuccinimid gewann man aus **1** die Bromide **2** (vgl. Tab.).

*2-Benzylthio-5-phenyl-6H-1,3-thiazin-4-carbonsäure-ethylester* (**9**): 3.26 g (10 mmol) **2a** (*E/Z* = 65:35) in 20 ml Benzol (unter Stickstoff) wurden mit 1.24 g (10 mmol) Phenylmethanithiol und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlte die Mischung auf 5°C, filtrierte das Bromid ab und gewann aus dem Filtrat 3.30 g (89%) **9** durch Chromatographie an 120 g Kieselgel (neutral) mit Petrolether (40–60°C)/Ether (2:1),  $R_F = 0.63$ , viskoses Öl.

IR (Film): 1715 (C=O), 1600 (C=C) und 1520  $\text{cm}^{-1}$  (C=N). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 2.6$ –2.9 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.64 (s,  $\text{SCH}_2$ ), 6.52 (s, 6-H<sub>2</sub>), 6.05 (q) und 9.08 (t)  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ .



## Literatur

- <sup>1)</sup> V. Mitteil.: *D. Hoppe* und *M. Kloft*, Tetrahedron Lett. **1977**, 2145.
- <sup>2)</sup> Dissertation *M. Kloft*, Univ. Göttingen 1977.
- <sup>3)</sup> *A. Q. Hussein, S. Herzberger* und *J. C. Jochims*, Chem. Ber. **112**, 1102 (1979).
- <sup>4)</sup> *J. C. Jochims* und *A. Q. Hussein*, vorgetragen auf der Chemiedozententagung in Darmstadt am 28. 3. 1979.
- <sup>5a)</sup> *D. Hoppe*, Angew. Chem. **85**, 909 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 923 (1973). –
- <sup>5b)</sup> *D. Hoppe* und *M. Kloft*, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1850.
- <sup>6)</sup> *R. A. Volkmann*, Synth. Commun. **8**, 541 (1978).
- <sup>7)</sup> Man beachte, daß sich für **2** im Vergleich mit **1**, **3** und **4** die *E/Z*-Nomenklatur nach den Prioritätsregeln von *Cahn-Ingold-Prelog* umkehrt.
- <sup>8)</sup> Zu einer alternativen Synthese von 6H-1,3-Thiazinen des Typs **9** und deren Verwendung in der Cephalosporin-Synthese: *B. G. Christensen, K. Hoogsteen, F. Plavac* und *R. W. Ratcliffe*, in (*J. Elks*) Recent Advances in the Chemistry of  $\beta$ -Lactam Antibiotics, S. 260, The Chemical Society, London 1977.
- <sup>9)</sup> *M. Kloft* und *D. Hoppe*, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1997.
- <sup>10)</sup> *H. Alper*, Tetrahedron Lett. **1975**, 2257.

[203/79]