

$\alpha$ -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\*

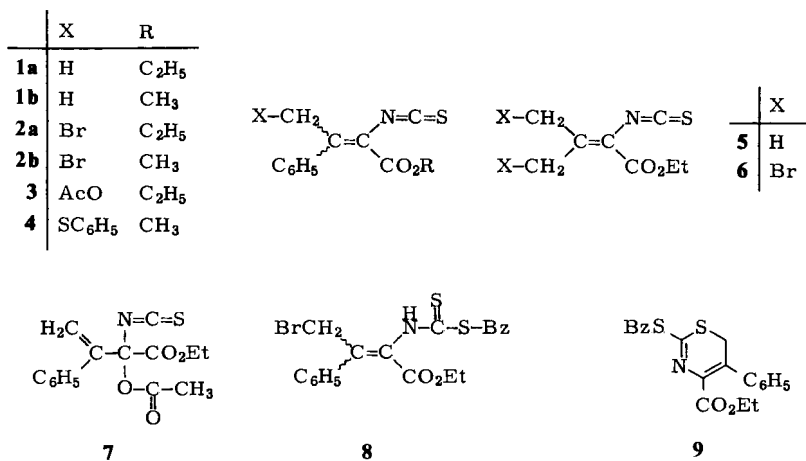
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,  
Tammannstr. 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 11. Juni 1979

 $\alpha$ -Isothiocyanatoacrylic Esters<sup>1)</sup>Note on the  $\gamma$ -Bromination of 2-Isothiocyanato-2-butenates and Subsequent Nucleophilic Substitutions<sup>2)</sup>

2-Isothiocyanato-2-butenates **1** and **5** are brominated by means of *N*-bromosuccinimide 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.



Die Isothiocyanate **1a** und **1b**<sup>5b)</sup> (*E/Z*-Gemische, s. Tabelle) reagieren mit 1.2 Äquiv. *N*-Bromsuccinimid/5 mol-% Dibenzoylperoxid in CCl<sub>4</sub> (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

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

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

Ausgangs- produkt [ <i>E:Z</i> ]	Endprodukt <sup>a)</sup> [ <i>E:Z</i> ]	Ausb. [%] <sup>b)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum (CDCl <sub>3</sub> , $\tau$ ) <sup>c)</sup>		
			[CH <sub>2</sub> X ( <i>E</i> )] [CH <sub>2</sub> X* ( <i>Z</i> )]	[CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>E</i> )] [CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>Z</i> )]	
<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>	<b>3</b> ; 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>	<b>4</b> ; 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>	<b>9</b> · <sup>e)</sup>	89	<sup>e)</sup>		

<sup>a)</sup> Reagenz siehe Text. — <sup>b)</sup> Nach Chromatographie an Kieselgel (neutral) mit Petrolether (40 bis 60°C)/Ether (2:1),  $R_F$  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 zersetzliche 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 Phenylmethanthiol/Triethylamin in siedendem Benzol das 6*H*-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 abreagiert. Wie bereits früher berichtet<sup>9)</sup>, addiert sich zwar Phenylmethanthiol, nicht aber Thiophenol, unter Basenkatalyse rasch an die N=C=S-Gruppe der Ester **1** oder **5**. Durch Kalium-hydrido-tetracarboxylferrat<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  $R_F$  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;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$  (343.1) Ber. C 28.01 H 2.64 Gef. C 27.93 H 2.56

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

2-Benzylthio-5-phenyl-6*H*-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) Phenylmethanthiol 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- $\text{H}_2$ ), 6.05 (q) und 9.08 (t)  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$  (369.5) Ber. C 64.97 H 5.19 Gef. C 64.23 H 4.89

## 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 6*H*-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]