

BEITRÄGE ZUM REAKTIONSVERHALTEN VON DERIVATEN DER IMIDODITHIOKOHLENSÄURE—I

CYCLISIERUNGSREAKTIONEN MIT KALIUM-ALKYL-CYANIMIDODITHIOCARBONATEN

W. WALEK und M. PALLAS

Forschungsabteilung für Organische Chlorierungsschemie und Pflanzenschutzmittel in VEB Chemiekombinat
Bitterfeld

und

M. AUGUSTIN*

Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, DDR

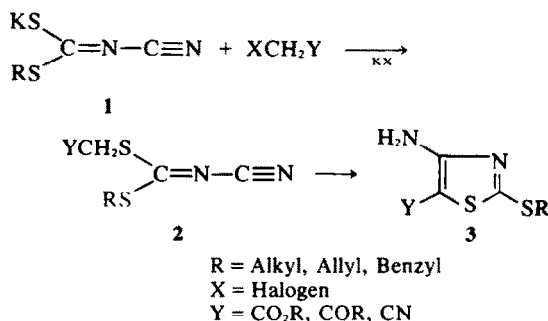
(Received in Germany 3 June 1975; Received in the UK for publication 6 October 1975)

Zusammenfassung—Es wird die Umsetzung von Kalium-alkyl-cyanimidodithiocarbonaten **1** mit α -CH-aciden Halogenverbindungen zu 4-Aminothiazolen **3**, mit Chloramin zu 3-Amino-1,2,4-thiadiazolen **5** und mit α -Halogen-carbonsäureaniliden zu Thiazolidon-(4)-derivaten **12** beschrieben. Charakteristika der Massen- und IR-Spektren der hergestellten Verbindungen werden diskutiert.

Abstract—The reaction of potassium-alkyl-cyanoimidodithiocarbonates **1** with α -CH-acid halo compounds to 4-aminothiazoles **3**, with monochloramine to 3-amino-1,2,4-thiadiazoles **5**, and with α -halocarboxylic acid anilides to 4-thiazolidinones derivatives **12** is described. Characteristics of mass- and IR-spectra of the synthesized compounds are discussed.

Die erstmals von Timmons und Wittenbrook¹ beschriebenen Kalium-alkyl-cyanimidodithiocarbonate **1** lassen sich mit Halogenen zu 1,2,4-Thiadiazolen² und mit α -CH-aciden Halogenverbindungen zu 4-Aminothiazolen **3** umsetzen.

Bei der Reaktion von **1** mit funktionellen Halogenverbindungen X-CH₂-Y konnten wir in einigen Fällen die unsymmetrisch substituierten Ester **2** isolieren.



Die Cyclisierungstendenz von **2** zu **3** wird im wesentlichen von der acidifizierenden Wirkung der Gruppe Y und deren Fähigkeit, das für den Ringschluss erforderliche Anion durch Mesomerie zu stabilisieren, bestimmt: Stark elektronenziehende Substituenten Y, die die CH-Acidität der dem Schwefel benachbarten Methylengruppe erhöhen, begünstigen die spontane Cyclisierung von **2** zu **3**. So entstehen bei der Alkylierung von **1a** (R = CH₃) mit Chloraceton, Chloressigsäuremethylester und Phenacylhalogeniden in Aceton ausschliesslich die entsprechend substituierten Thiazole **3**, während Chloracetamid und Chloracetonitril unter gleichen Reaktionsbedingungen vorwiegend die Diester **2** liefern (Tabelle 1).

In gleicher Weise beeinflusst R die Cyclisierungstendenz von **2**. Während die Umsetzung von

Chloressigsäuremethylester mit alkyl-substituierten Salzen **1** sofort zu **3** führt, können bei der Reaktion mit **1b** (R = Benzyl) bzw. **1c** (R = Allyl) die Ester **2** unter milden basenfreien Reaktionsbedingungen isoliert werden. Allerdings cyclisieren beide Verbindungen beim Umkristallisieren bzw. beim Versuch einer Vakuumdestillation.

Führt man die Alkylierung von **1** mit α -CH-aciden Halogenverbindungen unter Zusatz katalytischer Mengen Triäthylamin oder Alkalialkoholat durch, dann werden generell Thiazole **3** erhalten³ (Tabelle 2).

α -Halogenacetessigsäureanilide reagieren mit **1a** in Aceton unter Bildung des Ketons **3e** und Arylisocyanat. Die Reaktion dürfte über das Thiazolin **4** verlaufen, das sich durch Abspaltung von Arylisocyanat stabilisiert.

3e wurde durch Vergleich mit einer aus **1a** und Chloraceton hergestellten authentischen Verbindung identifiziert, die Arylisocyanate konnten als Harnstoffe charakterisiert werden.

Die Zuordnung der in den Tabellen 1 und 2 enthaltenen Verbindungen zum Diester bzw. Thiazoltyp erfolgte an Hand der IR-Spektren. Die Diester **2** lassen starke Absorptionsbanden bei 2185–2200 cm⁻¹ (C≡N-Valenz) und 1485–1505 cm⁻¹ (C=N-Valenz) erkennen, während die Thiazole **3** im Bereich der NH₂-Valenzschwingungen (3300–3500 cm⁻¹) absorbieren.

Einen interessanten Syntheseweg fanden wir in der Reaktion von **1** mit Chloramin, bei der in guter Ausbeute 5-alkylmercaptosubstituierte 3-Amino-1,2,4-thiadiazole **5** entstehen (Tabelle 3). Die Umsetzung gelingt auch, wenn man an Stelle von **1** die Alkalisalze von N-substituierten N'-Cyanoisothioharnstoffen **6** einsetzt. Als Reaktionsprodukte werden dabei 3,5-Diamino-1,2,4-thiadiazole **7** erhalten (Tabelle 3).

Die IR-Spektren der Thiadiazole **5** und **7** weisen neben relativ breiten NH₂-Absorptionsbanden zwischen 3200–3400 cm⁻¹, die auf eine teilweise Assoziation in den Feststoffen hindeuten, intensive Banden bei 1530–

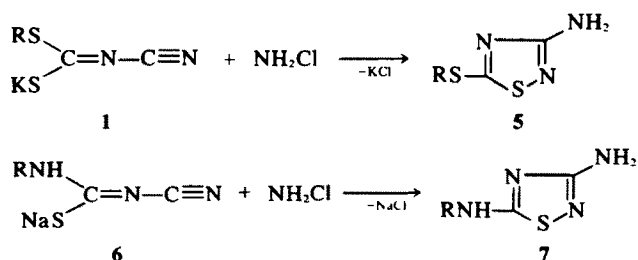
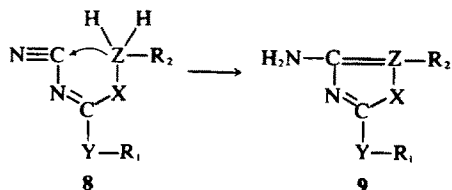


Tabelle 3.

Ver- bindung	R	Ausb. in %	F (°C)	Formel MG	Analysen			
					Ber. % N	Ber. % S	Gef. % N	Gef. % S
5a	CH ₃	77	158–159	C ₃ H ₃ N ₃ S ₂ 147.22	28.57	43.56	29.1	44.4
5b	C ₆ H ₅ CH ₂	90	120–121.5	C ₉ H ₅ N ₃ S ₂ 223.32	18.82	28.71	18.2	28.8
5c	CH ₂ =CH-CH ₂	75	78.5–79.5	C ₅ H ₃ N ₃ S ₂ 173.28	24.25	37.01	23.3	36.6
5d	n-C ₃ H ₇	60	88–89	C ₅ H ₅ N ₃ S ₂ 175.29	23.97	36.58	23.9	36.7
5e	i-C ₃ H ₇	73	67.5–68.5	C ₅ H ₅ N ₃ S ₂ 175.29	23.97	36.58	23.7	36.7
7a	C ₆ H ₅	70	212–214 (210–212) ⁷	C ₈ H ₅ N ₄ S 192.25	29.14	16.68	29.0	16.9
7b	CH ₂ =CH-CH ₂	66	165.5–167.5	C ₅ H ₅ N ₄ S 156.22	35.86	20.52	35.7	21.1

Umlagerung entstandene Massenbruchstück $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{N}=\text{C} \end{array}$ NH₂⁺); 47 (Fragment CH₃S⁺); 46 (Fragment CH₂S⁺); 32 (Schwefel⁺) und 15 (Fragment CH₃⁺).

Aus den oben dargestellten Thiazol- und Thiadiazol-synthesen lässt sich unter Einbeziehung einiger in der Literatur beschriebener Cyclisierungsreaktionen an Verbindungen, die den Salzen **1** und **6** strukturell verwandt sind, ein allgemein gültiges Syntheseprinzip für spezielle Heterocyklen mit fünf Ringatomen ableiten: Alle Verbindungen der Struktur **8**, in denen X und Y Schwefel bzw. Stickstoff bedeuten und Z für das C- oder N-Atom einer Gruppe mit acidem Wasserstoff steht, cyclisieren spontan oder basenkatalysiert zu heterocyclischen Systemen der allgemeinen Formel **9**, wobei die Ringschlussreaktion durch einen nucleophilen Angriff von Z am positivierten Kohlenstoffatom der Cyanogruppe eingeleitet wird. Von den bereits erwähnten, in der Literatur beschriebenen Beispielen fügen sich in dieses Syntheseprinzip ein: Die Darstellung von Imidazolen aus Dimethylcyanimidodithiocarbonat und Sarkosinnitrilsulfat bzw. Sarkosinesterhydrochlorid,⁴ die Darstellung von Triazolen aus N-Aryl-N'-cyano-S-alkyl-isothioharnstoffen und Hydrazin⁷ sowie aus Dimethylcyanimidodithiocarbonat und Hydrazin.⁶



Einen anderen Verlauf nimmt die von uns untersuchte Umsetzung von **1a** mit α -Halogen-carbonsäureaniliden **10**. Die zunächst—meist nur intermediär—entstehenden Ester **11** könnten im Falle von R=H zu den Thiazolen **3** (Y=R'NHCO) cyclisieren. Da in ihnen jedoch die CH-Acidität der dem Schwefel benachbarten Methylengruppe relativ gering ist, wird eine intramolekulare Substitution der Methylmercaptogruppe durch den Anilidstickstoff begünstigt, wobei 3-arylsubstituierte 2-Cyaniminothiazolidone-(4) **12** (R=H) entstehen. In 5-Stellung alkylsubstituierte **12** lassen sich in gleicher Weise aus **1a** und **10** (R = Alkyl) darstellen.

Wie nach diesem Reaktionsverlauf zu erwarten ist, wird die Cyclisierung von **11** zu **12** durch die Nucleophilie des Anilidstickstoffs bestimmt. Der Ester **11** ist nur im Falle R = *p*-NO₂C₆H₄ als Rohprodukt isolierbar; beim Umkristallisieren aus Acetonitril geht er teilweise unter Mercaptanabspaltung in das entsprechende Thiazolidon **12** über (Tabelle 5). Die beschriebene Thiazolidonsynthese ist auf α -Halogen-carbonsäureanilide beschränkt, Chloroacetamid und aliphatisch monosubstituierte Chloracetamide ergeben unter gleichen Reaktionsbedingungen nur die entsprechend substituierten Ester **11** (vgl. Tabelle 4).

Auch bei der Umsetzung von **1a** mit β -Halogen-carbonsäureaniliden bleibt die Reaktion auf der Esterstufe **13** stehen (Tabelle 6). Die analog der Thiazolidonbildung erwartete Cyclisierung zu Tetrahydro-1,3-thiazinonderivaten war nicht nachzuweisen.

Die Thiazolidone **12** weisen folgende charakteristische IR-Absorptionsbanden auf: 1570 cm⁻¹ (C=N-Valenz); 1745–1765 cm⁻¹ (C=O-Valenz) und 2200–2205 cm⁻¹ (C≡N-Valenz). Die C≡N- und C=N-Valenzschwingungen von **11** und **13** rufen starke Absorptionen im gleichen Bereich wie die Ester **2** hervor. Zusätzlich sind in den IR-Spektren von

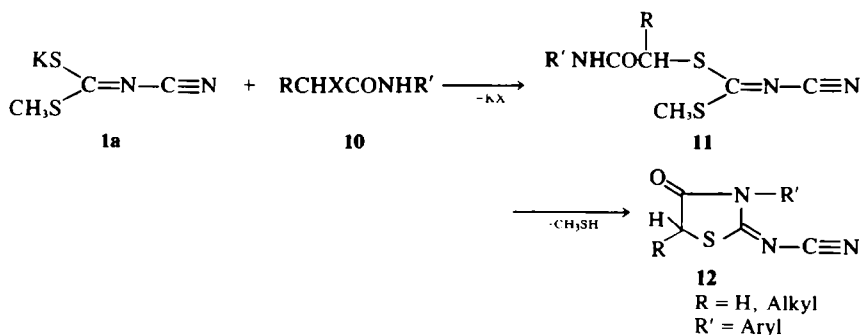


Tabelle 4.

Ver- bindung	R'	Ausb. in %	Rkt. zeit (h)	F (°C)	Formel MG	Analysen			
						Ber. % N	Ber. % S	Gef. % N	Gef. % S
11a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	84	3	212–216 (Rohprod.)	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₃ S ₂ 310·36	18·05	20·66	17·8	19·7
11b	H	56	1	157–158 (152–154·5 ¹)	C ₅ H ₇ N ₃ OS ₂ 189·27	22·21	33·88	21·9	33·0
11c	CH ₃	67	2	146–149	C ₆ H ₆ N ₃ OS ₂ 203·29	20·67	31·54	21·3	30·6
11d	n-C ₄ H ₉	87	2	52–54	C ₉ H ₁₁ N ₃ OS ₂ 245·31	17·13	26·14	17·8	25·9

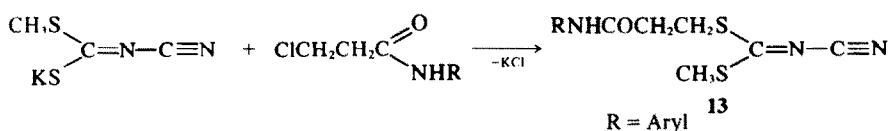
Tabelle 5.

Ver- bindung	R'	R	Ausb. [†] in %	Rkt. zeit (h)	F (°C)	Formel MG	Analysen			
							Ber. % N	Ber. % S	Gef. % N	Gef. % S
12a	C ₆ H ₅	H	51	1	212–214 (212–214 ^b)	C ₁₀ H ₇ N ₃ OS 217·26	19·34	15·47	18·9	16·3
12b	2-CH ₃ C ₆ H ₄	H	40	2	199–202	C ₁₁ H ₉ N ₃ OS 231·28	18·17	13·86	18·3	13·9
12c	3-ClC ₆ H ₄	H	37	2	166–166·5	C ₁₀ H ₆ ClN ₃ OS 251·71	16·69	12·73	16·5	12·7
12d	3-CH ₃ C ₆ H ₄	H	51	2	158·5	C ₁₁ H ₉ N ₃ OS 231·28	18·17	13·86	18·0	14·5
12e	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	44	3	199–201	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ S 247·28	16·99	12·96	17·1	12·9
12f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	17	8	224–228	C ₁₀ H ₆ N ₄ O ₃ S 262·25	21·36	12·22	21·5	12·2
12g	C ₆ H ₅	CH ₃	37	5	112·5–114	C ₁₁ H ₉ N ₃ OS 231·28	18·17	13·86	18·7	13·9
12h	2-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	43	4	163–165	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ OS 245·31	17·13	13·07	18·0	12·8
12i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	39	3	160·5	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ S 261·31	16·08	12·27	15·6	11·7
12j	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	15·5	10	153–154	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ OS 259·33	16·20	12·37	15·9	12·4
12k	3-CH ₃ C ₆ H ₄	i-C ₃ H ₇	29	7	118–119·5	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ OS 273·36	15·37	11·73	15·3	11·6

[†]Die niedrigen Ausbeuten an in 5-Stellung alkylsubstituierten 12 sind auf die erschwerte Alkylierung der Salze 1 mit sekundären Halogenverbindungen zurückzuführen.

Tabelle 6.

Ver- bindung	R	Ausb. in %	Rkt. zeit (h)	F (°C)	Formel MG	Analysen			
						Ber. % N	Ber. % S	Gef. % N	Gef. % S
13a	C ₆ H ₅	39	15	140–142	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS ₂ 279·38	15·04	22·95	14·6	22·0
13b	4-ClC ₆ H ₄	39	15	142–145	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ OS ₂ 313·83	13·39	20·43	12·9	19·6
13c	3-CH ₃ C ₆ H ₄	40	15	140–142·5	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS ₂ 293·41	14·32	21·86	14·1	20·8



11 starke Banden um 1660 cm^{-1} (Amidbande 1), in denen von 13 solche um 1700 cm^{-1} zu finden. Die massenspektrometrische Fragmentierung von 12b und 12h wird als Beweis für die Thiazolidonstruktur herangezogen (Tabelle 7).

Tabelle 7.

Ver- bindung 12b	Ver- bindung 12h	Fragmentierung
MZ 231	MZ 245	Molpeak
MZ 216	MZ 230	M - 15, Abspaltung von CH_3^+
MZ 203	MZ 217	M - 28, Abspaltung von $\text{C}=\text{O}^+$
MZ 191	MZ 205	M - 40, Abspaltung von $\text{NCN}^+ +$
MZ 91	MZ 91	Rest Tolyli ⁺
MZ 28	MZ 28	$\text{C}=\text{O}^+$ -Gruppe
MZ 46		CH_3S^+ -Gruppe
	MZ 60	CH_3CHS^+ -Gruppe

*Die Spaltung einer Doppelbindung (Abspaltung von $=\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}^+$ im Massenspektrometer ist ungewöhnlich, aber nicht ausgeschlossen.

Ebenso kann die Struktur von 13 belegt werden. So zeigt das Massenspektrum von 13c u.a. signifikante Peaks bei den Massenzahlen 246 (M - 47, Abspaltung von CH_3S^+); 195 (Fragment $m-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}^+$); 146 (Molekül $(\text{CH}_3\text{S})_2\text{CNCN}^+$); 99 (Fragment $\text{CH}_3\text{SCNCN}^+$); 47 (Fragment CH_3S^+) und 48 (Fragment CH_3SH^+).

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroheitzisch nach Boetius, die Brechungsindizes mit einem Abbe-Refraktometer bestimmt. Die IR-Spektren sind von KBr-Presslingen bzw. kapillar mit einem UR 10; die Massenspektren mit einem Spektrometer MI-13/11 aufgenommen worden. Alle Verbindungen wurden dünnschichtchromatographisch an mit 0.5 n Oxalsäure angemaischem Al_2O_3 (Laufmittel Aceton/Heptan/Chloroform) auf ihre Reinheit untersucht.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2

Zu einer Lösung von 0.1 Mol 1 in 100 ml Aceton werden bei Raumtemperatur unter Rühren 0.1 Mol der entsprechenden Halogenverbindung in 20 ml Aceton zugetropft bzw. bei in Aceton schwer löslichen Feststoffen portionsweise eingetragen. Man rührt 1 h nach, erhitzt 30 Min. am Rückfluss und filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumhalogenid ab. Der nach dem Abdestillieren des Aceton verbleibende Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und nach Entfernung des Chloroforms umkristallisiert oder als Rohprodukt isoliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclisierung von 2 zu 3

0.1 Mol 2 werden in 50 ml Alkohol gelöst, unter Rühren mit 5 ml Triäthylamin versetzt und nach Abklingen der meist exothermen Reaktion noch 30 Min. am Rückfluss erhitzt. Das Thiazol kristallisiert beim Abkühlen der Lösung aus, wird abgesaugt und umkristallisiert.

Die Herstellung der 2-Alkylmercapto-4-aminothiazole kann auch ohne Isolierung der Ester 2 durch Zugabe von Triäthylamin zur acetonischen Reaktionslösung erfolgen. Die Thiazole fallen dann nach Abdestillieren des Acetons als Rohprodukte an und können umkristallisiert werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3 bei Abwesenheit von Basen

Analog 2 werden 0.1 Mol Halogenverbindung mit 0.1 Mol 1 umgesetzt. Der nach Abdestillieren des Acetons verbleibende Rückstand wird mit Wasser digeriert, abgesaugt und umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5 und 7

In 250 ml 2 n Natronlauge werden bei 0°C 15 g Chlor eingeleitet (bei Überdosierung des Chlors, besonders über die stöchiometrisch berechnete Menge hinaus, kann es bei der nachfolgenden Ammoniakzugabe zur Bildung des explosiven NCl_3 kommen!). Die so erhaltene alkalische Hypochloritlösung wird auf -5°C gekühlt und in einem Guss mit 250 ml 1 n Ammoniaklösung von -5°C verrührt. Man tropft unter Rühren und Kühlung sofort eine vorgekühlte, wässrige Lösung eines Salzes 1 bzw. 6 zu und rührt 3 h nach, wobei sich der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen kann. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 11 bis 13

Eine Lösung von 0.1 Mol Kalium-methylcyanimidodithiocarbonat 1a in 100 ml Aceton bzw. Acetonitril (bei der Umsetzung von sekundären und β -Halogenverbindungen) wird mit 0.1 Mol α -bzw. β -Halogen-carbonsäureanilid bzw. -amid versetzt und 1–10 h (vgl. Tabellen 4–6) am Rückfluss erhitzt. Nach Abtrennen des ausgefallenen Kaliumhalogenids destilliert man i. Vak. das Lösungsmittel ab, bringt das oft sirupös erhaltene Reaktionsprodukt durch Kühlen und Verreiben mit wenig Alkohol zur Kristallisation, saugt ab, wäscht zur Entfernung von unumgesetztem 1a mit Wasser und kristallisiert um.

Danksagung—Diese Arbeit wurde in der Forschungsabteilung für Organische Chlorierungschemie und Pflanzenschutzmittel des VEB Chemiekombinat Bitterfeld, DDR angefertigt. Wir danken dem Abteilungsleiter, Herrn Dr. W. Kochmann, dafür, dass er uns die Durchführung der Synthesearbeiten ermöglichte. Weiterhin gilt unser Dank Frau DCh. Zimmer für die Anfertigung der zahlreichen Elementaranalysen sowie den Herren Dr. Efer und Dr. Herrmann für die Aufnahme und Interpretation der IR- bzw. Massenspektren.

LITERATUR

- ¹R. J. Timmons und L. S. Wittenbrook, *J. Org. Chem.* **32**, 1566 (1967).
- ²L. S. Wittenbrook, G. L. Smith und R. J. Timmons, *Ibid.* **38**, 465 (1973).
- ³D. Wobig, *Liebigs Ann.* **764**, 125 (1972).
- ⁴R. Gompper, M. Gäng und F. Saygin, *Tetrahedron Letters*, 1885 (1966).
- ⁵J. S. Davidson, *J. Chem. Soc. C*, 194 (1969).
- ⁶E. Fromm und R. Kapeller-Adler, *Liebigs Ann.* **467**, 266 (1928).
- ⁷F. Kurzer, *J. Chem. Soc.* 2345 (1956).
- ⁸K. Gewalt, P. Blauschmidt und R. Mayer, *J. Prakt. Chem.* **307**, 97 (1967).