

Neue Heterocyclisierungen mit Malonestern 1,3-Dithiole; 1,3-Oxathiole; Δ 2-Oxazoline und das Vinylendipyridiniumdikation

Lilly Capuano^{a,*}, Marott Bronder^a, Wolfgang Hell^a,
Peter Mörsdorf^a und Reinhold Hoge^b

^a Fachbereich 14, Organische Chemie, Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken, Bundesrepublik Deutschland

^b Fachbereich 17, Kristallographie, Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 22. Oktober 1979. Angenommen 16. Januar 1980)

*Novel Heterocyclizations with Malonic Esters. 1,3-Dithioles; 1,3-Oxathioles;
 Δ 2-Oxazolines and the Vinylene dipyridinium dication*

The reaction of diethyl bromomalonate (**1**) or diethyl diazomalonate (**6**) with benzoyl isothiocyanate (**2**) proceeds via the carbene intermediates **4**, **7** or **12** to afford the 1,3-dithiole **5**, the Δ 2-oxazoline **8** or the 1,3-oxathioles **9** depending upon the catalyst employed. In contrast, the bis(ethoxy-carbonyl)methylpyridinium bromides **14** upon treatment with benzoyl isocyanates **15** in pyridine give rise to vinylene dipyridinium dibromides **18**.

[*Keywords:* Heterocyclizations; ¹H-NMR-Spectroscopy; Iso(thio)cyanates; Malonates]

Einleitung

Vor einiger Zeit wurde gefunden, daß Malonester mit Isocyanaten in Gegenwart basischer Katalysatoren zu Barbitursäure-5-carbonsäureestern cyclisiert¹. Im folgenden untersuchten wir den Einfluß elektronenziehender Substituenten in Malonester auf die Reaktion mit Heterokumulenen.

Ergebnisse und Diskussion

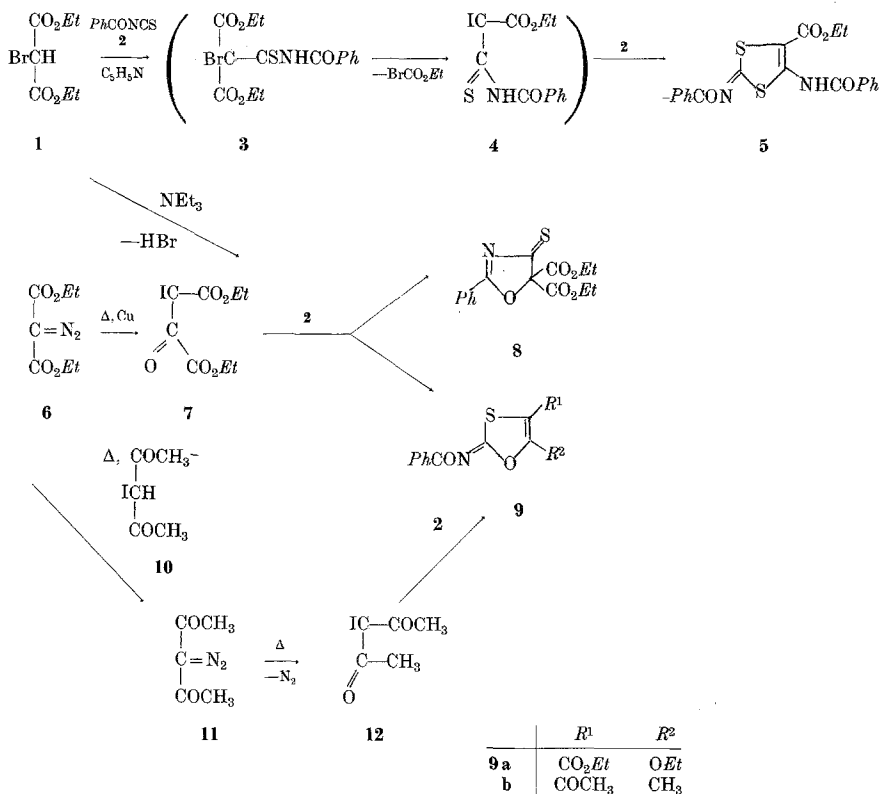
Brommalonsäure-diethylester (**1**) reagiert mit Benzoylisothiocyanat (**2**) in Pyridin zu dem 5-Benzoylamido-2-benzoylimino-1,3-dithiol-4-carbonsäureester (**5**), dessen Konstitution durch IR- (KBr, NH- und CO-

Banden um 3 220 bzw. bei 1 660 cm^{-1}); ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , NH-Signal bei $\tau = -2,54$) und die Röntgenstrukturanalyse² begründet ist. Seine Bildung erfolgt möglicherweise über das 1:1-Addukt **3** und das durch formale Eliminierung von Bromameisensäureester aus **3** gebildete Thiocarbamoylessigester-carben **4** durch 2,3-Cycloaddition mit einem zweiten Molekül **2**. Dagegen ist das Bis(ethoxycarbonyl)methylpyridiniumdibromid (**14a**) kein Zwischenprodukt der Reaktion. Zur Begründung des vorgeschlagenen Mechanismus über die hypothetische Carben-Zwischenstufe **4** wurde das mit **4** analoge Malonester-carben **7** mit **2** umgesetzt: Diese Reaktion sollte bei ähnlichem Verlauf zu den mit **5** O-analogen 1,3-Oxathiolen **9** führen. Erzeugt man **7** durch kupferkatalysierte Thermolyse von Diazolmalonester **6** in Gegenwart von **2**, so werden zwei isomere Addukte gebildet: 1. Das gelbe Hauptprodukt zeigt im IR-Spektrum zwei CO-Signale bei 1 675 bzw. 1 640 cm^{-1} ; im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) zwei verschiedenartige Ethoxygruppen mit Quartetts bei $\tau = 5,36$ bzw. 5,65 und Triplette bei 8,54 bzw. 8,75; im ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3) Signale bei $\delta = 174,6$ und 163,8 an ähnlicher Stelle wie **5** bzw. bei 156,0 ppm um 22 ppm tieffeldverschoben, die dem Benzoylimino- und Estercarbonyl bzw. der C=N-Gruppe zugeordnet werden können; im Massenspektrum schließlich Abfragmentierung von Ethoxycarbonyl und von Benzoylisocyanat. Diese Befunde machen die Konstitution des 5-Ethoxy-2-imino-1,3-oxathiol-4-carbonsäureethylesters (**9a**) wahrscheinlich, der auf ähnliche Weise wie **5** durch 2,3-Cycloaddition von **7** mit **2** entstanden ist. 2. Ein farbloses Nebenprodukt besitzt im IR-Spektrum eine einzige CO-Bande bei 1 692 cm^{-1} und im ^1H -NMR-Spektrum $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ zwei voneinander nur wenig unterschiedliche Ethoxygruppen mit Quartetts bei $\tau = 5,56$ und 5,66 und einem einzigen Triplett bei 8,64 und zeigt im Massenspektrum Abfragmentierung von zwei Ethylestergruppen. Auf Grund dieser Daten ist für die Verbindung die Konstitution eines 4-Thioxo- Δ 2-oxazolin-5,5-dicarbonensäurediethylesters **8** möglich, der aus **2** und **7** durch 1,4-Cycloaddition entstanden sein kann. Es ist bemerkenswert, daß bei Verwendung von Cu(II)-acetylacetonat $[\text{Cu}(\text{10})_2]$ als Katalysator nur geringe Mengen **9a** im Gemisch mit seinem 4-Acetyl-5-methylanalogen **9b** gebildet werden. **9b** ist im IR-Spektrum durch eine CO-Bande bei 1 660 cm^{-1} , im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) durch zwei Methylsignale bei $\tau = 7,00$ bzw. 7,24, im Massenspektrum durch das Fragment $[\text{M}-\text{PhCONCO}]$ gekennzeichnet. Für seine Bildung ist Diazogruppenübertragung von **6** auf **10** zum Diacetylmethan (**11**) möglich³; aus diesem entsteht das Carben **12**, das anstelle von **7** mit **2** cyclisiert. Zu einem Gemisch von **1** mit **2** in Gegenwart von Triethylamin anstelle von Pyridin durchführt. Es ist denkbar, daß **1** unter Einwir-

kung der stärkeren Base HBr-Abspaltung zu **7** vor der Bildung von **4** bevorzugt (Formelschema 1).

Im Gegensatz zu **1** reagieren die Bis(ethoxycarbonyl)methyl(benzo-)pyridiniumbromide **14** mit Benzoylisocyanaten **15** nicht über Carbenzwischenstufen, sondern unter Beibehaltung des Stickstoffrings im

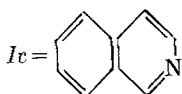
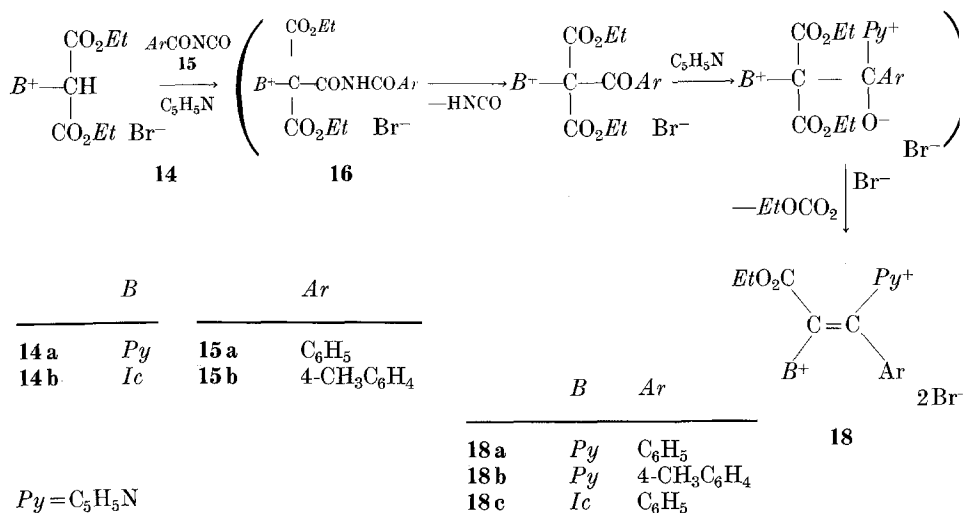
Formelschema 1



Molekül: **14 a** bildet mit **15 a, b** in Pyridin die noch nicht beschriebenen Vinylendipyridinium-dibromide **18 a, b**. Sie sind im IR-Spektrum durch ein Muster von drei Banden bei 1470, 1620 bzw. 1625 und um 1725 cm^{-1} (aufgespalten) charakterisiert. Ihre Konstitution geht aus röntgenographischen Untersuchungen von **18 b** hervor. Dieses besitzt neben einer monoklinen Form **18 b 1**, deren Röntgenstrukturanalyse an der Zersetzlichkeit des Kristall scheiterte, eine mit **18 b 1** ^1H -NMR-identische rhombische Form **18 b 2**, für die *E*-Konformation gefunden wurde (siehe unten). Das Bis(ethoxycarbonyl)methylisochinoliniumbromid (**14 b**) liefert mit **15 a** in Pyridin ein Pyridiniovinylisochinolinium-

dibromid **18c**, dessen analoge Konstitution aus dem IR-Spektrum [Dreibandenmuster bei 1470, 1620—1630 (aufgespalten) und 1735 cm⁻¹] und dem ¹H-NMR-Spektrum [(CD₃)₂SO, Ethoxy- und Phenylsignale an ähnlicher Stelle wie bei **18a**, Isochinolinium-H(1) bei $\tau = 1,24$; Isochinolinium-H(3—8) und Pyridiniumprotonen bei —0,20 bis 2,00] im richtigen Flächenverhältnis hervorgeht. Daraus kann

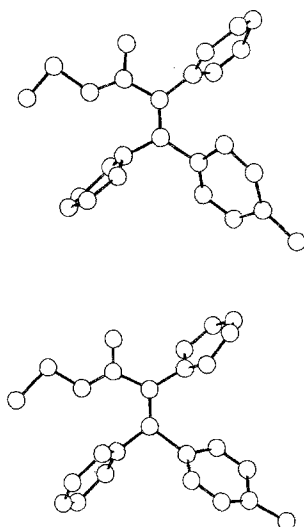
Formelschema 2



geschlossen werden, daß **14** nur mit 1 Molekül an der Reaktion teilnimmt und daß der (zweite) Pyridiniumrest aus dem Medium stammt. Mögliche Reaktionsstufen sind die Bildung des Primäraddukts **16**, formale Abspaltung von Cyansäure (in Analogie zu der Rhodanwasserstoff-Eliminierung bei der Reaktion von Acylisothiocyanaten mit Amidinen⁴⁻⁶) und Verdrängung eines Ethylcarbonat-Anions durch Pyridin. Dieser Mechanismus begründet für **18c** die respektive Stellung des Isochinoliniumrests und der Estergruppe an demselben C-Atom. Im Einklang mit dem angenommenen Reaktionsverlauf reagiert auch Ethoxycarbonylmethylpyridinium-bromid mit **15a**/Pyridin zu **18a**, doch sind die Ausbeuten geringer (Formelschema 2).

Tabelle 1. *Kristallographische Daten von 18b 1 und 2*

	18b 1	18b 2
Kristallsystem	monoklin	orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_1/c$	$Pbca$
Gitterkonstanten	$a = 9,574 (4)$ $b = 28,792 (12)$ $c = 17,644 (6) \text{ \AA}$ $\beta = 99,42 (4)^\circ$	$a = 16,703 (3)$ $b = 16,099 (3)$ $c = 35,494 (6) \text{ \AA}$
Dichte	$1,46 \text{ g/cm}^3$	
Zellenvolumen	$4798,1 \text{ \AA}^3$	$9544,4 \text{ \AA}^3$
Zellenbesetzung	$Z = 8$	$Z = 16$
Röntgenogr. Dichte	$(1,40 \text{ g/cm}^3)$	$1,41 \text{ g/cm}^3$

Abb. 1. Projektion der 2 unabhängigen Moleküle von **18b 2***Röntgenstrukturuntersuchung von 18b**

Tab. 1 enthält die kristallographischen Daten von **18b 1** und **2**. Von beiden wurde je ein Datensatz auf einem Philips PW1100-Diffraktometer mit Nb-gefilterter Mo-Strahlung bis $\sin \theta/\lambda \leq 0,458 \text{ \AA}^{-1}$ gemessen.

* Dieser Teil wurde von Herrn Dr. R. Hoge, Fachbereich 17, Kristallographie, der Universität des Saarlandes, D-6600 Saarbrücken, verfaßt. Tabellen der Koordinaten und Strukturaktoren können von den Autoren erhalten werden.

Weil sich die monokline Form trotz Einschlusses in einer Kapillare rasch im Röntgenstrahl zersetzte, wurden 3 860 unabhängige Reflexe mit nur etwa 10 s/Reflex gemessen. Die orthorhombische Form erwies sich als stabiler und erlaubte die Messung von 3 840 Reflexen mit etwa 40 s/Reflex.

Direkte Methoden (MULTAN) ergaben für **18b 1** mögliche Positionen für alle Brom-Atome, aber die weitere Entwicklung der Struktur scheiterte vermutlich an der schlechten Qualität des Datensatzes.

Für **18b 2** konnte mit MULTAN keine Lösung für die Brom-Koordinaten gefunden werden. Die Struktur wurde aus einer dreidimensionalen geschärften *Patterson*-Synthese mit einem speziell geschriebenen Programm gelöst, das diese *Patterson*-Synthese systematisch nach möglichen Br-Positionen absucht. In sukzessiven Strukturfaktor- und *Fourier*- bzw. Differenzfourier-Rechnungen konnten alle Nicht-Wasserstoffatome der zwei unabhängigen Moleküle der asymmetrischen Einheit gefunden werden. Die abschließende Least-Squares-Verfeinerung (Br anisotrop, C, O, N isotrop) gab einen *R*-Wert von 0,23 für 1 668 Reflexe mit $F_o > 2\sigma(F_o)$ (Einheitsgewicht), vergleichbar dem „erwarteten“ *R*-Wert $\Sigma \sigma(F_o)/\Sigma F_o = 0,16$. Abb. 1 zeigt einen ORTEP-Plot der zwei unabhängigen Moleküle.

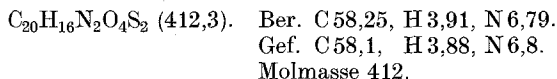
Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit durch Sach- und Personalmittel.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*⁷, die IR-Spektren mit dem Gerät Beckman 4230, die ¹H-NMR-Spektren mit dem Varian A 60, die ¹³C-NMR-Spektren mit dem Bruker WH 90 und die Massenspektren mit dem Varian MAT 311 erhalten.

5-Benzoylamino-2-benzoylimino-1,3-dithiol-4-carbonsäure-ethylester (**5**)

3,0 g (12,5 mmol) Brommalonsäure-diethylester (**1**) in 4 ml Pyridin wurden mit 6,5 g (40 mmol) Benzoylisothiocyanat (**2**) versetzt. Am nächsten Tag wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen, mit 10 ml Ethanol verrieben und erneut abgesaugt. Ausb. 2,9 g (56%) blaßgelbe Kristalle, Schmp. 194 °C (aus Essigester).



2-Phenyl-4-thioxo-Δ 2-1,3-oxazolin-5,5-dicarbonsäure-diethylester (**8**)

3,0 g (12,5 mmol) **1** wurden mit 6,5 g (40 mmol) **2** und 10 ml Triethylamin versetzt. Am nächsten Tag wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Ether

gewaschen, mit wenig Wasser verrieben und erneut abgesaugt. Ausb. 1,8 g (44%) hellgelbe Kristalle, Schmp. 99 °C (aus Essigester).

$C_{15}H_{15}NO_5S$ (321,2). Ber. C 56,07, H 4,71, N 4,36.
Gef. C 55,9, H 4,62, N 4,3.
Molmasse 321.

In der Mutterlauge wurde dünnschichtchromatographisch wenig **9a** (siehe unten) nachgewiesen (SiO_2 , $CHCl_3$).

Tabelle 2. Die wichtigsten 1H -NMR-Daten der erstmalig hergestellten Verbindungen (τ -Werte)^a

Nr.	Aromat. H	CH_3	CH_2	CH	NH
5	1,40—2,60	8,60	5,56	—	— 2,54
8	1,60—2,52	8,64	5,56; 5,66	—	—
9a	1,54—2,66	8,54; 8,75	5,36; 5,65	—	—
9b	1,50—2,46	7,00; 7,24	—	—	—
14b	—1,44; 0,60—2,04	8,64	5,78	2,60	—
18a	—0,34 bis 0,00; 0,84—1,70; 2,44	9,04	5,86	—	—
18b	—0,30 bis 0,06; 0,66—1,70; 2,62	7,72; 9,08	5,86	—	—
18c	—1,24(H_1); —0,20 bis 2,00(H_{11}); 2,30—2,70(H_5)	9,10	5,86	—	—

^a **8**, **18** in $(CD_3)_2SO$; alle anderen in $CDCl_3$. Tetramethylsilan als innerer Standard.

2-Benzoylimino-5-ethoxy-1,3-oxathiol-4-carbonsäure-ethylester (9a)

1,3 g (7 mmol) Diazomalonsäure-diethylester (**6**) in 15 ml Benzol wurden innerhalb 30 min zu der siedenden Suspension von 2,3 g (14 mmol) **2** und 0,9 g (14 mmol) Kupferpulver im 15 ml Benzol getropft und das Gemisch bis zur beendeten N_2 -Entwicklung weitergekocht. Nach Abfiltrieren des Kupfers wurde das Lösungsmittel im Vak. abgedampft. Aus dem harzigen Rückstand hatten sich nach viertägigem Kühlen bei 5 °C Kristalle ausgeschieden, die in 2 ml Ether aufgeschlämmt und abgesaugt wurden. Ausb. 0,5 g (22%), Schmp. 102 °C (aus Essigester).

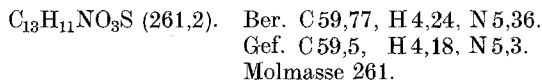
$C_{15}H_{15}NO_5S$ (321,3). Ber. C 56,06, H 4,70, N 4,36.
Gef. C 55,8, H 4,57, N 4,3.
Molmasse 321.

In der Mutterlauge wurde **8** nachgewiesen (DC , SiO_2 , $CHCl_3$).

N-(4-Acetyl-5-methyl-1,3-oxathiol-2-yliden)benzoylamin (9b)

Zu 3,30 g (20 mmol) **2** und 2,62 g (10 mmol) Cu-Acetylacetonat $[Cu(10)_2]$ in 30 ml Xylol wurden bei 110 °C 1,86 g (10 mmol) **6** in 20 ml Xylol innerhalb 30 min getropft. Das Gemisch wurde 1 h gekocht und noch heiß filtriert. Aus

dem Filtrat schieden sich nach Erkalten 1,70 g (65%) Nadeln aus, Schmp. 168 °C (aus Essigester).



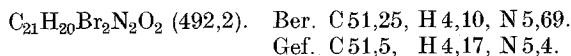
Die Mutterlauge enthielt etwas **9 a** (DC, SiO₂, CHCl₃).

2-Aryl-ethoxycarbonylvinyldipyridinium-dibromide (18 a, b)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Mischung von 3,2 g (10 mmol) 1-[Bis(ethoxy-carbonyl)methyl]pyridinium-bromid (**14 a**) und 45 mmol Aroylisocyanat **15** in 30 ml Pyridin wurde 5 h bei 65–70 °C erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Essigester gewaschen und zur Entfernung von 2,6-Diaryl-1,3,5-oxatriazin-4-on (aus **14^s**) in 5 ml Aceton aufgeschlämmt und erneut abgesaugt. Bei Ausbleiben eines Niederschlags wurde die Lösung im Vak. etwas eingeeengt und nach Zugabe einiger Tropfen Essigester gekühlt.

1-Ethoxycarbonyl-2-phenylvinylendipyridinium-dibromid (18 a)

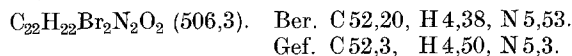
a) Aus 6,5 g Benzoylisocyanat (**15 a**). Ausb. 1,8 g (36%), Schmp. 163 °C (Zers., aus Acetonitril/Ether).



b) Bei Verwendung von 2,5 g (10 mmol) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)pyridiniumbromid anstelle von **14 a**. Ausb. 0,95 g (19%), IR-identisch mit dem oben beschriebenen **18 a**.

1-Ethoxycarbonyl-2-(4-methylphenyl)vinyldipyridinium-dibromid (18 b)

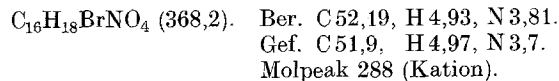
Aus 7,3 g 4-Methylbenzoylisocyanat (**15 b**). Ausb. 0,7 g (13%) monokline Kristalle von **18 b 1**, Schmp. 135 °C (Zers., aus Acetonitril).



Die Nachfällung lieferte ein Gemisch der monoklinen mit einer orthorhombischen Form **18 b 2**, Zers. unter Verfärbung ab 125 °C, die für die Röntgenstrukturanalyse mechanisch sortiert wurde.

Bis(ethoxycarbonyl-methylisochinolinium-bromid (14 b)

Zu 5,4 g (41 mmol) Isochinolin in 25 ml Benzol wurden unter Rühren und Eiskühlung 10,0 g (41 mmol) **1** getropft. Nach eintägigem Kühlen bei 5 °C wurden die gebildeten Kristalle abgesaugt. Ausb. 11,1 g (72%), Schmp. 129 °C (aus Acetonitril/Essigester).



2-(α-Ethoxycarbonyl-β-phenyl-β-pyridinio)vinyloisochinolinium-dibromid (18 c)

Die Mischung von 2,00 g (5,4 mmol) **14 b** und 2,25 g (15 mmol) **15 a** in 20 ml Pyridin wurde 3 h bei 70–75 °C erhitzt. Nach zweitägigem Kühlen bei 5 °C

wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Benzol gewaschen, in 5 ml Aceton aufgeschlämmt und erneut abgesaugt. Ausb. 0,58 g (20%); Schmp. 198 °C (Zers., aus Ethanol/Essigester).

$C_{25}H_{22}Br_2N_2O_2$ (542,3). Ber. C 55,37, H 4,09, N 5,17.
Gef. C 55,3, H 4,04, N 5,03.

Literatur

- ¹ *L. Capuano, P. Boschat, H. W. Heyer und G. Wachter*, Chem. Ber. **106**, 312 (1973). Vgl. auch *H. Wittmann, J. Kuhn-Kuhnenfeld, H. Binder, H. Sterk und E. Ziegler*, Mh. Chem. **102**, 404 (1971).
- ² *K. Urgast, R. Hoge, K. Eichhorn und K. Fischer*, Cryst. Struct. Comm., im Druck.
- ³ *M. Regitz*, in: The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups (*S. Patai*, Hrsg.), S. 751. New York: J. Wiley. 1978.
- ⁴ *J. Goerdeler und J. Neuffer*, Chem. Ber. **104**, 1880 (1971).
- ⁵ *L. Capuano und H. J. Schrepfer*, Chem. Ber. **104**, 3039 (1971).
- ⁶ *H. J. Schrepfer, L. Capuano und H. L. Schmidt*, Chem. Ber. **106**, 2925 (1973).
- ⁷ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).
- ⁸ *S. Ozaki*, Chem. Rev. **72**, 457 (1972).