F. Meißner und K. Hartke

Thioacylierung von CH-aciden Thioamiden

9. Mitt. über Thion- und Dithioester[1]

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 14. Dezember 1971)

Die Kondensation von Cyanthioacetamid mit Dithioessigsäureäthylester in Gegenwart von Kaliumäthylat liefert das Kaliumsalz des Thioacetyl-cyanthioacetamids (1), das mit Säuren das Thioenol 2 und mit Methyljodid den Thioenoläther 3 bildet. Die hygroskopischen, thermolabilen Alkalisalze der Thioacetyl-alkoxycarbonyl-thioacetamide 4 sind nur in geringer Ausbeute zugänglich; sie wurden analytisch über das Thioenol 5 oder über den Thioenoläther 6 charakterisiert. Durch Oxidation von 1 oder 2 entstehen die 1,2-Dithioliumsalze 7. 3 läßt sich über das instabile Enamin 8 in das 5-Amino-isothiazol 9 überführen.

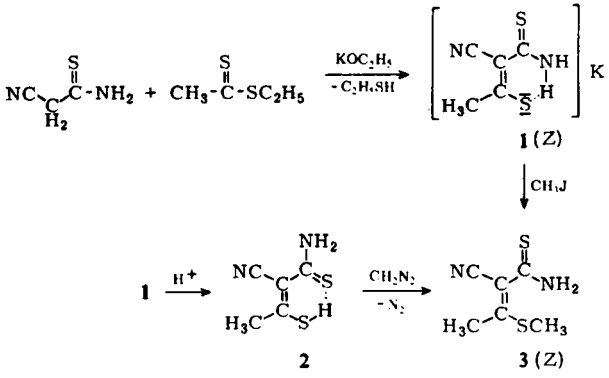
Thioacylation of CH-acidic Thioamides

Condensation of 2-cyanothioacetamide with ethyl dithioacetate in the presence of potassium ethoxide leads to the potassium salt of thioacetyl 2-cyanothioacetamide (1). 1 is protonated by acids to the thioenol 2 and alkylated by methyl iodide to the thioenol ether 3. The hygroscopic and thermolabile alkali salts of the thioacetyl 2-alkoxycarbonyl thioacetamide 4 have only been obtained in fair yield; they were analytically characterized as thioenol 5 or thioenol ether 6. Oxidation of 1 or 2 leads to the 1,2-dithiolium salts 7. 3 has been transformed to the 5-amino-isothiazole 9 via the unstable enamine 8.

Wie früher[2] gezeigt wurde, läßt sich Cyanacetamid in hoher Ausbeute mit Dithioessigsäureäthylester thioacylieren. Wir haben im folgenden versucht, diese Reaktion auf CH-acide Thioamide zu übertragen, da die erwarteten Thioacyl-Verbindungen interessante Zwischenprodukte zur Darstellung von Schwefelheterocyclen sein sollten.

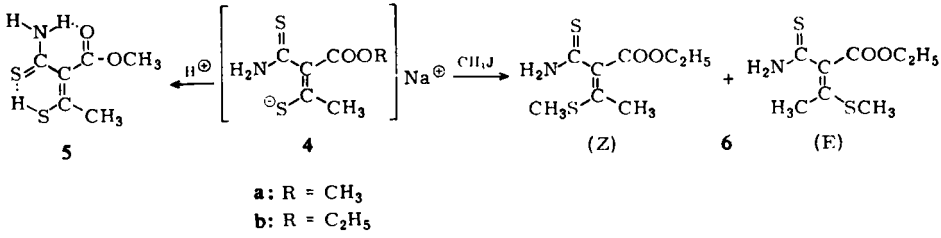
Die Kondensation von Cyanthioacetamid mit Dithioessigsäureäthylester in Gegenwart von Kaliumäthylat liefert das Salz 1, das vermutlich in der angegebenen, durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierten Z-Form vorliegt. Im NMR-Spektrum (D_2O) von 1 erscheint nämlich nur ein Signal für die CH_3-Protonen bei 2,70 ppm[3], und die Methylierung mit Methyljodid ergibt ausschließlich 3 Z. Dasselbe geometrische Isomer erhält man auf einem stereospezifischen Weg[4] über das Thioenol 2 mit Diazomethan.

1 8. Mitt.: K. Hartke und F. Meißner, Liebigs Ann. Chem. *755*, 171 (1972).
2 K. Hartke und L. Peshkar, Arch. Pharmaz. *301*, 601 (1968).
3 Das Kaliumsalz des Thioacyl-cyanessigesters zeigt zwei CH_3-Signale im NMR-Spektrum, vgl. K. Hartke und F. Meißner, Tetrahedron (London) *28*, 875 (1972).
4 Zur stereospezifischen Methylierung verwandter Thiole mit Diazomethan vgl. [3].



Das nur kurzzeitig beständige und besonders in Lösung leicht zersetzliche Thioenol **2** ist bereits aus Äthoxyäthylen-cyanthioacetamid und Natriumhydrogensulfid gewonnen worden[5]. Es existiert nach NMR-spektroskopischer Aussage allein in der Z-Konfiguration; Signale des E-Isomers oder möglicher Tautomere ließen sich nicht auffinden. Erwähnenswert ist vor allem die auffallende Verschiebung des SH-Protons (δ = 11,8 ppm in $CDCl_3$-Lösung) zu tieferem Feld, die auf eine besonders stabile Wasserstoffbrücke hindeutet.

Wesentlich unbefriedigender verläuft die Thioacylierung von Alkoxycarbonylthioacetamiden. Sie gelingt bei mäßiger Ausbeute in Tetrahydrofuran mit Natriumhydrid als Kondensationsmittel und führt zu den hygroskopischen, thermolabilen Natriumsalzen **4**, die in Lösung durch Feuchtigkeitsspuren bereits eine partielle Hydrolyse zu den Ausgangsthioamiden erleiden. Eine analytische Charakterisierung war bei **4a** über das Thioenol **5** möglich, bei **4b** über das als E/Z-Gemisch anfallende Methylsulfid **6**.

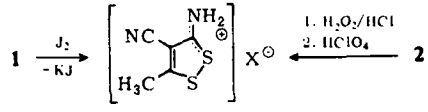


a: R = CH_3
b: R = C_2H_5

Das NMR-Spektrum von **5** deutet auf ein konfigurativ einheitliches Thioenol hin, für das die angegebene, zweifach chelatisierte Struktur energetisch besonders begünstigt sein könnte. Da sich **5** nur in polaren Lösungsmitteln löst und extrem zersetzlich ist, haben wir keine Versuche zur Klärung dieser Detailfrage unternommen.

5 M.A. McCall, J. org. Chemistry *27*, 2433 (1962).

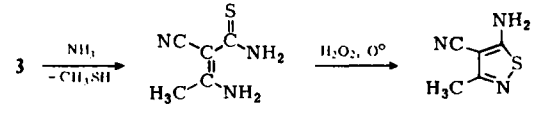
Wie U. Schmidt am Beispiel des Malonsäure-dithioamids gezeigt hat[6], lassen sich 1,3-Dithiocarbonylverbindungen zu 1,2-Dithioliumsalzen oxidieren. Entsprechend diesen Beobachtungen liefert das Kaliumsalz **1** in Äthanol auf Jodzusatz in quantitativer Ausbeute das 1,2-Dithiolium-jodid **7a**. Das entsprechende Chlorid entsteht bei der Oxidation des freien Thioenols **2** mit Wasserstoffperoxid in salzsaurer Lösung. Da es äußerst thermolabil ist und sich bereits ab 35° zersetzt, wurde es in das sehr beständige Perchlorat **7b** übergeführt. **7a** und **7b** besitzen bis auf die Perchloratabsorption zwischen 8,75 μ und 9,25 μ nahezu identische IR-Spektren. Eine ebenfalls mögliche Oxidation zum Isothiazol läßt sich wegen des Fehlens einer SH-Absorption ausschließen.



7

a: X = $J^{\ominus}$
b: X = $ClO_4^{\ominus}$

Die nachstehende Reaktionsfolge zeigt, daß über das Enamin **8** auch Isothiazole zugänglich sind. Aus der Zersetzlichkeit von **8** erklärt sich die relativ geringe Ausbeute (16 %) des erhaltenen Isothiazols **9**; sie dürfte durch Optimierung der Reaktionsbedingungen vermutlich leicht zu steigern sein. Diese Methode des oxidativen Ringschlusses eines Thiocarbamoyl-enamins zum Isothiazol geht auf Adams und Slack[7] zurück. Sie wurde von Goerdeler und Mitarb.[8] weiter ausgebaut, die **9** bereits aus β-Amino-crotonitril und Phenoxycarbonylisothiocyanat synthetisierten [8c]. Wir haben das zu **9** isomere 3-Amino-5-methyl-4-isothiazolcarbonitril kürzlich aus Thioacetylmalondinitril und Chloramin auf dem Wege einer neuen Isothiazolsynthese gewinnen können[9].



8 **9**

6 U. Schmidt, Chem. Ber. *92*, 1171 (1959).
7 A. Adams und R. Slack, J. chem. Soc. (London) *1959*, 3061.
8 a) J. Goerdeler und H.W. Pohland, Angew. Chem. *72*, 77 (1960).
b) J. Goerdeler und H.W. Pohland, Chem. Ber. *94*, 2950 (1961).
c) J. Goerdeler und H.W. Pohland, Chem. Ber. *96*, 526 (1963).
d) J. Goerdeler und H. Horn, Chem. Ber. *96*, 1551 (1963).
9 K. Hartke und L. Peshkar, Arch. Pharmaz. *301*, 611 (1968).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie danken wir vielmals für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die spektroskopischen Daten wurden mit folgenden Geräten erhalten: IR-Spektren mit dem PE 221 oder PE 235 der Firma Perkin-Elmer und NMR-Spektren mit dem Varian A 60-A bzw. Varian T 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard; Abkürzungen: d = Dublett, m = Multiplett, q = Quadruplett, s = Singulett und t = Triplett). Die Schmp. wurden im Linströmblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

Kaliumsalz des 3-Mercapto-3-methyl-2-thiocarbamoyl-acrylnitrils (1)

Zu einer Lösung von 8,4 g (0,1 Mol) Kaliumäthylat in 45 ml absol. Äthanol gibt man bei 0° unter Rühren 10,0 g(0,1 Mol) Cyanacetamid und anschließend 12,0 g (0,1 Mol) Dithioessigsäureäthylester. Nach 10 Std. bei Raumtemperatur werden 13,7 g (70 % d. Th.) gelbe Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.
IR(KBr): 3,07 und 3,13 μ (ν NH_2); 4,54 μ (C≡N); 6,13 μ (δ NH_2); 7,20 μ (breit, C = C).

$KC_5H_5N_2S_2$ (196,3)	Ber.: C 30,59	H 2,57	N 14,27
	Gef.: C 30,23	H 2,40	N 14,22

3-Mercapto-3-methyl-2-thiocarbamoyl-acrylnitril (2)

Die aus einer wäßrigen Lösung von 19,6 g (0,1 Mol) des Kaliumsalzes 1 auf Zusatz von 20 ml 6 n HCl ausgefallenen, gelben Kristalle (13,0 g = 82 % d. Th.) werden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 89° (Zers., Lit.[9] Schmp. 102–106°).
IR(KBr): 2,93 μ, 3,04 μ und 3,14 μ (νNH_2); 4,03 μ (SH); 4,52 μ (C≡N); 6,18 μ (δNH_2); 6,56 μ (C = C). NMR($CDCl_3$): 2,67 ppm (s,CH_3); ~7,4 (s, breit, NH_2); ~11,8 (s, breit, SH).

3-Methylmercapto-3-methyl-2-thiocarbamoyl-acrylnitril (3)

Weg a): Eine Lösung von 19,6 g (0,1 Mol) des Kaliumsalzes 1 in 50 ml Aceton wird mit 14,2 g (0,1 Mol) Methyljodid versetzt und nach 2stdg. Stehenlassen i.Vak. eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit Wasser und kristalisiert aus Methanol um. 8,25 g (48 % d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 198° (Zers.).
Weg b): 7,9 g (0,05 Mol) des Thioenols 2 werden in 50 ml Äther gelöst und bei 0° mit 2,5 g (0,06 Mol) Diazomethan in Äther versetzt. Nach 10 Min. wird i.Vak. eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. 8,0 g (93% d. Th.) gelbe Nadeln.
IR(KBr): 3,03 μ (breit, νNH_2); 4,55 μ (C≡N); 6,20 μ (δNH_2). NMR(CD_3OD): 2,60 ppm und 2,73 (s, SCH_3 und CCH_3).

$C_6H_8N_2S_2$ (172,2)	Ber.: C 41,83	H 4,68	N 16,26	S 37,23
	Gef.: C 41,53	H 4,55	N 16,42	S 37,68

10 Ohne Darstellungsvorschrift in einem Sammelreferat beschrieben: W. Walter und K.D. Bode, Angew. Chem. *78*, 517 (1966).

Äthoxycarbonyl-thioacetamid[10]

11,3 g (0,1 Mol) Cyanessigsäureäthylester und 18,6 g (0,1 Mol) 0,0-Diäthyldithio-phosphorsäure[11] werden bei 0° gemischt und 1 Std. stehengelassen. Dann kühlt man auf −20° ab und leitet 1/2 Std. trockenes HCl ein, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung langsam auf +15° ansteigen soll. Anschließend wird erneut auf 0° abgekühlt und die ausgefallenen Kristalle (9,5 g = 65% d.Th.) nach 1Std. über eine kalte Fritte abfiltriert. Sie werden zunächst aus Äther/Petroläther und dann aus Toluol umkristallisiert. Schmp. 31° (entspr.[10]). In das Filtrat kann zur Abscheidung einer zweiten Kristallfraktion erneut HCl eingeleitet werden.

Methoxycarbonyl-thioacetamid[12]

Aus Cyanessigsäuremethylester in 64proz. Ausbeute analog der vorstehenden Äthylverbindung. Schmp. 78° (Lit.[12] 78–79°).

Natriumsalze der 3-Mercapto-3-methyl-2-thiocarbamoyl-acryl-säureester (4)

0,1 Mol Alkoxycarbonyl-thioacetamid in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0° unter Rühren portionsweise mit 0,1 Mol Natriumhydrid versetzt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung tropft man 12,0 g (0,1 Mol) Dithioessigsäureäthylester hinzu und fällt nach 10stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur die gebildeten thermolabilen und hygroskopischen Natriumsalze 4 durch Ätherzugabe aus.

3-Mercapto-3-methyl-2-thiocarbamoyl-acrylsäuremethylester (5)

21,3 g (0,1 Mol) Natriumsalz **4a** werden in 50 ml Wasser gelöst, filtriert und sofort mit 20 ml 6n HCl versetzt. Die sich abscheidenden Kristalle (5,3 g = 28 % d. Th.) sind analysenrein; sie zersetzen sich bei Versuchen zur Umkristallisation. Schmp. 122° (Zers.).
IR(KBr): 3,02 und 3,20 μ (νNH_2); 3,99 μ (SH); 5,93 μ (C = O); 6,07 μ (δNH_2); 6,40 μ (C = C).
NMR(d_6-DMSO): 2,25 ppm (s, CCH_3); 3,68 (s, OCH_3); ~5,1 (s, breit, SH); ~ 9,0 und 9,3 (s, breit NH_2)

$C_6H_9NO_2S_2$ (191,2)	Ber.:	C 37,68	H 4,74	N 7,23
	Gef.:	C 37,75	H 4,62	N 7,27

3-Methylmercapto-3-methyl-2-thiocarbamoyl-acrylsäureäthylester (6 E, Z).

Eine Lösung von 22,7 g (0,1 Mol) Natriumsalz **4b** in wasserfreiem Aceton wird mit 14,2 g (0,1 Mol) Methyljodid versetzt und nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur i.Vak. eingedampft. Den Rückstand schüttelt man mit einem Gemisch von 20 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser durch. Aus der organischen Phase läßt sich **6** durch Ätherzugabe ausfällen und aus Äthanol umkristallisieren. 5,4 g (25% d.Th.) farblose Kristalle (Isomerengemisch: ~ 2 : 3) vom Schmp. 138°.
IR(KBr): 3,02 und 3,17 μ (νNH_2); 5,96 μ (C = O); 6,11 μ (δNH_2); 6,49 μ (C = C). NMR(d_6-Aceton): 1,25 ppm (t, $CH_2\underline{CH_3}$); 4,20 (q, $\underline{CH_2}CH_3$); 2,29 und 2,37 (SCH_3, CCH_3) sowie 2,39 und 2,47 (SCH_3, CCH_3).

$C_8H_{13}NO_2S_2$ (219,2)	Ber.:	C 43,82	H 5,98	N 6,39	S 29,25
	Gef.:	C 43,69	H 6,01	N 6,34	S 29,25

11 M.I. Kabachnik und T.A. Mastryukova, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk *1953*, 121–5; C.A. *48*, 3244e (1954).

12 In geringer Ausbeute auch aus Cyanessigsäuremethylester und Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Triäthylamin zugänglich, vgl. S.H. Eggers, V.V. Kane und G. Lowe, J. chem. Soc. [London] *1965*, 1262.

3-Amino-5-methyl-4-cyan-1,2-dithiolium-jodid (**7a**)

19,6 g (0,1 Mol) Kaliumsalz **1** in 75 ml Äthanol werden unter Rühren mit einer äthanol. Lösung von 25,4 g (0,1 Mol) Jod versetzt. Dabei scheiden sich 27,6 g (97% d. Th.) eines hellbraunen Salzes ab, das wegen mangelnder Löslichkeit nicht weiter gereinigt werden konnte. Sein IR-Spektrum entspricht dem des Perchlorats **7b**. IR(KBr): 3,10 und 3,35 μ (νNH_2); 4,45 μ (C≡N); 6,14 μ (δNH_2); 6,67 μ.

3-Amino-5-methyl-4-cyan-1,2-dithiolium-perchlorat (**7b**)

15,8 g (0,1 Mol) reines Thioenol **2** werden in 50 ml Acetonitril gelöst, bei 40° mit einer Mischung von 10 ml 10proz. Wasserstoffperoxid und 20 ml 6 n HCl versetzt, sofort filtriert und auf 0° abgekühlt. Der Niederschlag wird in Wasser gelöst und zu der filtrierten wäßrigen Lösung eine äquiv. Menge 70proz. Perchlorsäure gegeben. Danach scheiden sich 18,9 g (74% d.Th.) des reinen Perchlorates als farblose Nadeln ab.
IR(KBr): 3,09 und 3,43 μ (νNH_2); 4,45 μ (C ≡ N); 6,10 μ (δNH_2); 6,65 μ; 9,0 μ (breit ClO_4^-).

$C_5H_5N_2S_2ClO_4$ (256,7)	Ber.: C 23,40	H 1,96	N 10,91
	Gef.: C 23,81	H 1,61	N 10,81

5-Amino-3-methyl-4-isothiazolcarbonitril (**9**)

In eine Lösung von 17,2 g (0,1 Mol) **3** in 100 ml Dimethoxyäthan wird gasförmiges Ammoniak eingeleitet, 30 Min. auf 50° erwärmt und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst, filtriert und bei 0° mit 10proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach dem Einengen kristallisiert man aus wenig Äthanol um. 2,2 g (16% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 202° (Lit.[8c] Schmp. 202°).
IR(KBr): 2,90, 2,98, 3,08 und 3,12 μ (νNH_2); 4,48 μ (C≡N); 6,10 μ (δNH_2); 6,42 μ; 6,75 μ.

Anschrift: Prof. Dr. Klaus Hartke, 355 Marburg, Marbacherweg 6 [Ph 136]

A. Kreutzberger*) und H.-H. Schröders**)

Bildung und virushemmende Wirksamkeit von N-[Adamantyl-(1)]-thioharnstoffen

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Eingegangen am 3. Januar 1972)

Die Umsetzung von 1-Amino-adamantan (**1**) mit Isothiocyanaten (**2**) resultiert in der Bildung von N-[Adamantyl-(1)]-thioharnstoffen (**3**). Der chemische Strukturbeweis für **3** konnte durch Gegensynthese aus Adamantyl-(1)-isothiocyanat (**4**) und den korrespondierenden Aminen (**5**) erbracht werden.

*) Als Teil eines Referates vorgetragen auf der Chemiedozententagung, Heidelberg, April 1972.
**) Teil der Dissertation H.-H. Schröders, Münster 1971.