

Cyclisierung von 3-Acylmethylthio-4-cyan-2*H*-isothiazol-5-thionen

Kurze Mitteilung

Karl Gewald* und Hans Röllig

Sektion Chemie, Technische Universität Dresden, DDR-8027 Dresden,
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 21. April 1983. Angenommen 30. Mai 1983)

Cyclization of 3-Acylmethylthio-4-cyano-isothiazole-5-thiones
(Short Communication)

The title compounds **2** cyclize on mild conditions to the intermediate 7-cyano-thiazolo[3,2-*b*]isothiazole-6-thiones **3** which are converted immediately into the 1,2,4-trithiolane-3,5-diylidene-(thiazole-2-yl)-acetonitriles **4** accompanied by extrusion of sulphur. The cyclization of the 4-cyano-5-methylthio-3-phenacylthio-isothiazole (**6**) yields the 7-cyano-6-methylthio-thiazolo[3,2-*b*]isothiazoliumsalt **7** which undergoes reductive ring opening by hydrazine hydrate to yield methyl (4-phenyl-thiazolin-2-ylidene)-cyanodithioacetate (**8**).

(*Keywords:* 3-Alkylthio-2*H*-isothiazole-6-thione-4-carbonitriles; 3,5-Dimethylene-1,2,4-trithiolanes; Thiazolo[3,2-*b*]isothiazole-6-thione; Thiazolo[3,2-*b*]isothiazoliumsalt)

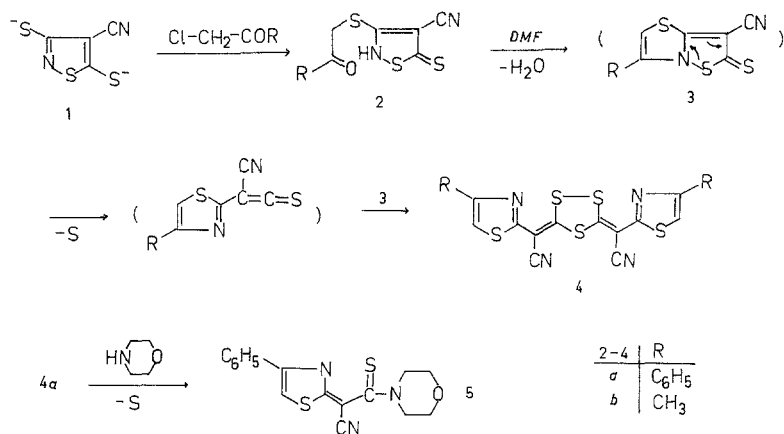
Im 4-Cyan-isothiazol-3,5-dithiolat (**1**)¹ ist die 3-Thiolatgruppe relativ reaktiv² und die Alkylierung mit Halogenketonen verläuft weitgehend selektiv unter Bildung der 3-Acylmethylthio-4-cyanisothiazol-5-thione **2**³. **2** läßt sich nicht einer basekatalysierten *Thorpe*-Cyclisierung unterwerfen, dazu ist, wie wir bereits gezeigt haben³, die Alkylierung auch der 5-Thiolatgruppe, z. B. zur Verbindung **6**, notwendig. Es sollte sich aber im sauren zum polyfunktionellen Thiazolo[3,2-*b*]isothiazol-6-thion **3** cyclisieren.

Die Verbindungen **2a, b** reagieren bereits in Dimethylformamid ohne Säurezusatz und bei Raumtemperatur, die resultierenden Produkte sind jedoch die 1,2,4-Trithiolan-3,5-diyliden-(thiazol-2-yl)-acetonitrile **4**. Deren Entstehung erscheint nur plausibel, wenn man die

gesuchten Thiazolo[3,2-b]isothiazol-6-thione **3** als kurzlebige Zwischenprodukte annimmt. Die ähnliche Abspaltung von Schwefel ist kürzlich auch beim monocyclischen Isothiazol-5-thion gefunden worden, jedoch entsteht dort ein Dithietansystem⁴.

Man kann annehmen, daß auch aus den Verbindungen **3** nach Ringöffnung und Schwefelaustritt das entsprechende Thioketen gebildet wird, das aber nicht zu einem Dithietan dimerisiert, sondern mit weiterem **3** (oder mit dem bei der Ringöffnung primär daraus gebildeten Spezies) zum Trithiolan **4** reagiert.

Bei der Reaktion **2** → **4** muß von den Rohprodukten ausgegangen werden, da sich **2** in der Wärme auch in anderen Lösungsmitteln als *DMF* schon teilweise umsetzt. Als Verunreinigung in **2** kann hauptsächlich das 5-Amino-1,2-dithiol-3-thion auftreten, das sich beim Ansäuern in bekannter Weise¹ aus nicht umgesetztem **1** bildet aber dann in *DMF* besser löslich ist als **4** und so in letzterem nicht merklich in Erscheinung tritt.

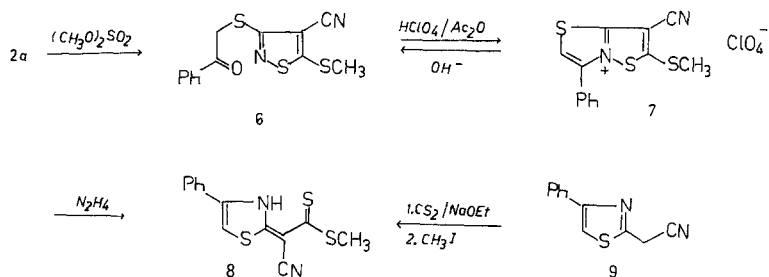


Die Struktur **4** wird durch die Elementaranalysen sowie durch das ¹H-NMR- und Massenspektrum von **4b** gestützt. Außerdem wird bei der Einwirkung von Aminen auf **4** Schwefel freigesetzt, wie dies von analogen Trithiolanen bekannt ist⁵. So liefert die Reaktion von **4a** mit Morpholin das 4-Phenyl-thiazolin-2-yliden-cyanthioessigsäuremorpholid **5**.

Die Frage, ob protoniertes **3** stabil ist, bleibt offen, da auch bei der Behandlung von **2a** mit Perchlorsäure/Acetanhydrid die Bildung von **4a** nicht völlig unterdrückt werden konnte.

6 cyclisiert in Gegenwart von Perchlorsäure zum stabilen 7-Cyan-6-methylthio-thiazolo[3,2-*b*]isothiazoliumperchlorat (**7**).

Die Einwirkung von wäßrigen Basen führt wieder zur Öffnung des Thiazolringes unter Rückbildung von **6** (oder weiter zu dessen oben erwähnter *Thorpe*-Cyclisierung³). Hydrazinhydrat substituiert nicht, wie gewünscht, die Methylthiogruppe, sondern reduziert **7** unter Öffnung des Isothiazolringes und es entsteht der 4-Phenylthiazolin-2-yliden-cyandithioessigsäureester **8**. Dessen Struktur wurde durch unabhängige Synthese bewiesen: Das methylenaktive 4-Phenyl-thiazol-2-yl-acetonitril (**9**)⁶ wird mit Schwefelkohlenstoff zum entsprechenden Endithiolat umgesetzt, dessen Monomethylierung ebenfalls zur Verbindung **9** führt.



Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch bestimmt. ¹H-NMR-Spektren wurden mit *TMS* als Standard aufgenommen (Gerät WH 90 der Fa. Bruker). Zur Aufnahme der IR- und UV-Spektren dienen die Geräte Specord 75 und UV-VIS-Specord der Fa. Carl Zeiss Jena. Alle den angegebenen Summenformeln entsprechenden C,H,N,S-Werte wurden bei den entsprechenden Analysen bestätigt.

4-Cyan-3-phenacylthio-2*H*-isothiazol-5-thion **2a** (Rohprodukt)

Zu einer Lösung von 5,8 g (20 mmol) **1** (Dinatriumsalz-tetrahydrat¹) in 40–50 ml Methanol tropft man unter Rühren langsam 4,2 g (21 mmol) in wenig Methanol gelöstes Phenacylbromid (oder 3,25 g Phenacylchlorid) zu. Nach 2 h wird in 150 ml Wasser eingeleitet und 30 min stehengelassen. Danach wird filtriert und unter Kühlung und Rühren mit 2*N* HCl langsam schwach sauer gemacht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 4,4 g (75%). Schmp. 134–142 °C. IR (KBr): NH 3400 br., CN 2200, CO 1680 cm⁻¹. C₁₂H₈N₂OS₃ (292,4).

3-Acetylthio-4-cyan-2H-isothiazol-5-thion 2b (Rohprodukt)

5,8 g (20 mmol) **1** werden mit 1,95 g (21 mmol) Chloraceton wie für **3a** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 3,4 g (74%). Eine Probe wird in verd., wäßrigem NH_3 gelöst, nach dem Filtrieren mit wenig verd. HCl wieder ausgefällt und nach dem Absaugen mit Wasser und Methanol gewaschen. Schmp. 139—142 °C. IR (KBr): NH 3400, CN 2195, CO 1700 cm^{-1} . $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}_3$ (230,3).

1,2,4-Trithiolan-3,5-diyliden-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-acetonitril 4a

2,9 g (10 mmol) rohes **2a** werden in 10 ml trockenem Dimethylformamid 30 min bei 50—60 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Zur Entfernung des Schwefels wird das Produkt in CS_2 digeriert, abgesaugt und mit CS_2 gewaschen. Ausb. 2 g (76%), Schmp. 265—267 °C (Z) (DMF), λ_{max} ($\log \epsilon$): 293 s (4,05), 314 s (3,87), 405 (4,46). IR (KBr): $\text{C}=\text{N}$ 2200, $\text{C}=\text{C}$ 1640 cm^{-1} . $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}_5$ (516,7).

1,2,4-Trithiolan-3,5'-diyliden-(4-methyl-thiazol-2-yl)-acetonitril 4b

2,3 g (10 mmol) rohes **2b** wird in 10 ml absol. Dimethylformamid 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. (Durch Verdünnen der Mutterlauge kann noch etwas weniger reines Rohprodukt gewonnen werden.) Der anhaftende Schwefel wird wie bei **4a** mit CS_2 entfernt. Ausb. 1,6 (80%), Schmp. ab 215 °Z. bis 360 °C nicht geschmolzen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}/\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,54 ppm (s, 6 H, CH_3), 7,26 (s, 2 H, ArH). $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{S}_5$ (392,4); Gef. Molmasse: elektronenanlagerungsspektrographisch 392.

4-Phenyl-4-thiazolin-2-yliden-cyanthioessigsäuremorpholid 5

2,6 g (5 mmol) **4a** erhitzt man in einem Gemisch von 5,2 ml (0,06 mol) Morphin und 12 ml Propanol bis zur Lösung etwa 10 min unter gelindem Rückfluß. Nach dem Erkalten wird mit 35 ml Wasser verdünnt, nach 20 min filtriert und das klare Filtrat mit verd. HCl schwach sauer gemacht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und zur Entfernung des Schwefels trocken mit CS_2 digeriert. Ausb. 1,95 g (60%), Schmp. 143—145 °C (Propanol). IR (KBr) NH 3450, CN 2190 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 3,6—3,7 (m, 4 H, CH_2), 3,85—3,95 (m, 4 H, CH_2), 7,3 (s, 1 H, H^5), 7,45—7,24 (m, 5 H, C_6H_5).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ (329,3); Gef. Molmasse: massenspektrometrisch 329, elektronenanlagerungsspektrographisch 328 ($M-1$).

7-Cyan-6-methylthio-3-phenyl-thiazolo[3,2-b]isothiazoliumperchlorat 7

Zu einer Suspension von 6,1 g (20 mmol) feingepulvertem **6³** in 15—20 ml Acetanhydrid tropft man unter Rühren vorsichtig und zunächst die Erwärmung abwartend, soviel 70% Perchlorsäure zu (3—5 ml), bis sich eine heiße, klare Lösung gebildet hat. **7** fällt allmählich aus und wird nach einigem Stehen und vorheriger Kühlung abgesaugt. Man wäscht nacheinander mit wenig Eisessig und absol. Ethanol. Ausb. 6 g (77%), Schmp. 156—158 °C. IR (KBr): CH 3120, CN 2235, ClO_4^- 1090 cm^{-1} , UV (HClO_4) λ_{max} ($\log \epsilon$): 249 (4,38), 267 s (3,99), 3,56 (4,19). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,74, 2,77 ppm (s, 3 H, CH_3), 7,4—7,6 (m, 5 H, C_6H_5), 8,41 (s, 1 H, H^2). $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_3$ (388,8).

4-Phenyl-Δ⁴-thiazolin-2-yliden-cyandithioessigsäuremethylester 8

a) 3,9 g (10 mmol) **7** werden zusammen mit 2,5 ml 80% Hydrazinhydrat in 15 ml Dimethylformamid 5 min lang zum gelinden Sieden erhitzt. Man läßt anschließend 1 h stehen, rührt in das 2—3fache Volumen Wasser ein und fällt mit Eisessig das Produkt aus. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1,6 g (55%), Schmp. 204—206 °C (Dioxan). Das Produkt kann u. U. geringfügig mit Schwefel verunreinigt sein.

b) Eine Lösung von 0,46 g Natrium in 15 ml absol. Ethanol versetzt man unter Rühren nacheinander mit 2 g (10 mmol) **9**⁶ und 0,76 g (10 mmol) Schwefelkohlenstoff. Nach 30 min tropft man 1,42 g (10 mmol) Methyljodid zu und rührt weitere 30 min. Anschließend wird in Wasser eingerührt, mit 3—4 Tropfen Eisessig versetzt und abgesaugt. Schmp. 201—204 °C (Dioxan). Der Mischschmelzpunkt mit dem nach a) hergestellten Produkt zeigt keine Depression, die IR-Spektren sind identisch. IR (KBr): NH 3 410, CH 3 110, CN 2 195 cm⁻¹. C₁₃H₁₀N₂S₃ (290,2); Gef. Molmasse: massenspektrometrisch 290, 289 (*M*-1).

Literatur

- ¹ Söderbäck E., Acta Chem. Scand. **17**, 362 (1963), vgl. Gewald K., J. prakt. Chem. **31**, 214 (1966).
- ² Hoyer G. A., Kiess M., Tetrahedron Lett. **1969**, 4225.
- ³ Gewald K., Radke W., Hain U., J. prakt. Chem. **322**, 1021 (1980).
- ⁴ Yunis M., Dissertation Universität Bonn, 1978.
- ⁵ Vgl. Peseke K., DDR-Pat. 104 784 (1974), C. A. **81**, 151 812 (1974), DDR-Pat. 102 382 (1973), C. A. **81**, 25 658 (1974).
- ⁶ Schäfer H., Gewald K., J. prakt. Chem. **316**, 684 (1974).