

SCHWEFELHETEROCYCLEN DURCH DITHIOCARBOXYLIERUNG VON BENZOYLACETONITRIL

W.-D. RUDOLF,* E. GÜNTHER und M. AUGUSTIN
 Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, DDR-402 Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

(Received in Germany 1 December 1982)

Zusammenfassung: Das Dinatriumsalz 2 reagiert mit Wasserstoffperoxid zum 1,2,4-Trithiolan 3, während die Einwirkung von Chlorameisensäuremethylester zu einem 1,3-Dithietan 4 führt. Wird 3 mit verdünnter NaOH behandelt, so ist neben 4 das Isothiazol 7 erhältlich. Chlorierung von 2 ergibt ein Isothiazol 8. S-Aminierung von 2 oder 9 und folgende Cyclisierung liefert dagegen die Isothiazole 10 bzw. 12. 3-Mercaptoacrylnitril 14 reagiert mit Chinonen zu kondensierten Oxathiolen 16 oder 17.

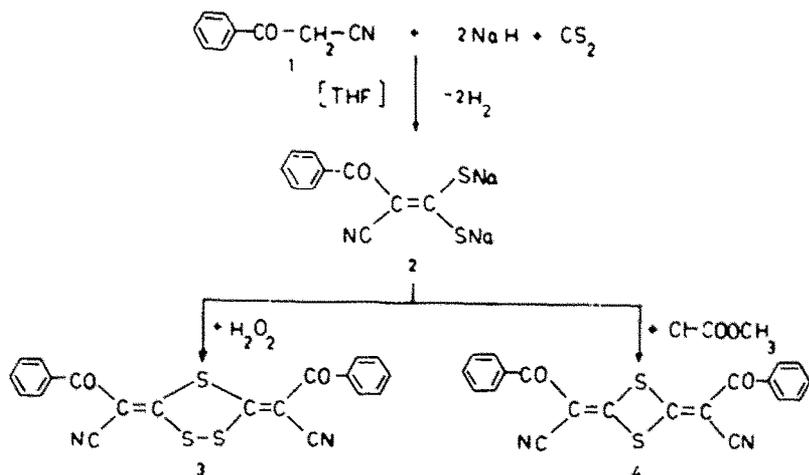
Abstract:—Disodium salt 2 reacts with hydrogen peroxide to give 1,2,4-trithiolane 3, whereas treatment with methyl chloroformate yields 1,3-dithietane 4. Adding diluted NaOH to 3 leads to a mixture of an isothiazole 7 and 4. By chlorination of 2 isothiazole 8 is available. S-amination of 2 or 9 and following cyclization gives the isothiazoles 10 and 12, respectively. 3-Mercapto-acrylonitrile 14 reacts with quinones to condensed oxathioles 16 or 17.

Das von uns schon häufig als Prototyp für Umsetzungen CH-acider Verbindungen mit Heterokumulenen verwendete Benzoylacetoneitril 1 liefert bei der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff im System Dimethylsulfoxid/Natriumhydrid das geminale Dithiolat 2, welches normalerweise nicht isoliert wird.¹ Arbeitet man jedoch in Tetrahydrofuran, so ist 2 als Feststoff in befriedigender Ausbeute zugänglich und dann ohne zusätzliche Reinigung für weitere Synthesen verwendbar.

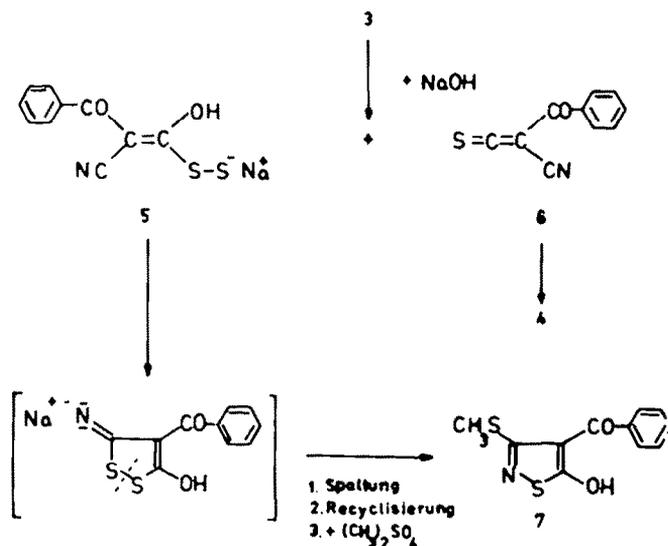
Eine wässrige Lösung des Alkalisalzes 2 lässt sich leicht mit Wasserstoffperoxid zum 1,2,4-Trithiolan 3 oxidieren. Andererseits führt die Einwirkung von Chlorameisensäure-methylester zu einem 1,3-Dithietan 4. Der Reaktionsverlauf steht in Übereinstimmung mit ähnlichen Ergebnissen von Gompper und Töpfl² sowie von Peske.³

Wird 3 mit verdünnter Natronlauge behandelt und anschließend ein Alkylierungsmittel hinzugefügt, so ist das Isothiazol 7 erhältlich. Dabei kommt es zu einer Spaltung der Kohlenstoff-Schwefel-Bindungen, wobei aus 3 die zwei Bruchstücke 5 und 6 entstehen. Während 5 unter Fixierung des äusseren S-Atoms am Cyankohlenstoff, gefolgt von einem Aufbrechen der S-S-Bindung mit anschließender Recyclisierung zum Isothiazol 7 reagiert (vgl. Lit.⁴), stabilisiert sich das intermediär gebildete Thioketen 6 unter Dimerisierung zum 1,3-Dithietan 4. Es wird in nur geringer Ausbeute erhalten.

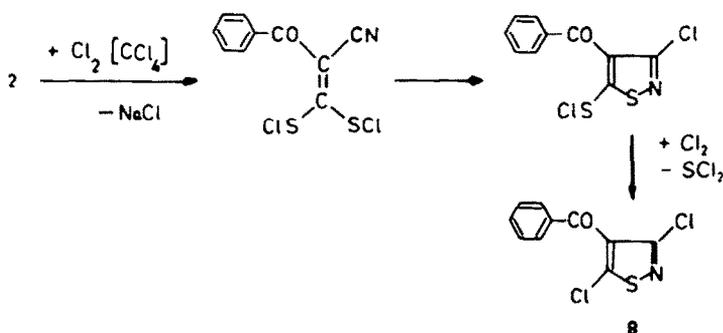
Chlorierung des Dithiolates 2 in Tetrachlorkohlenstoff ergibt ebenfalls ein Isothiazol 8. Dabei erfolgt eine intramolekulare Sulfonylchlorid-Addition an die nucleophile C=N-Dreifachbindung unter Ringschluss.



Schema 1.



Schema 2.

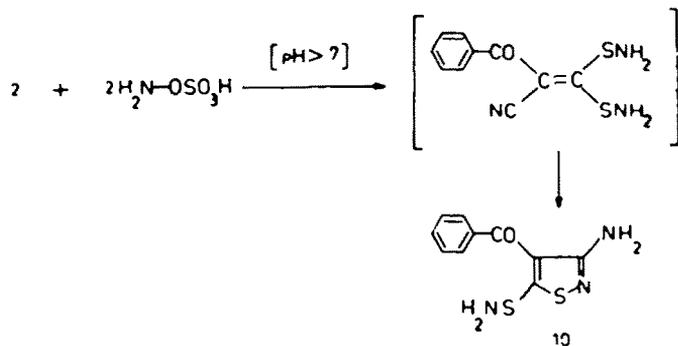


Schema 3.

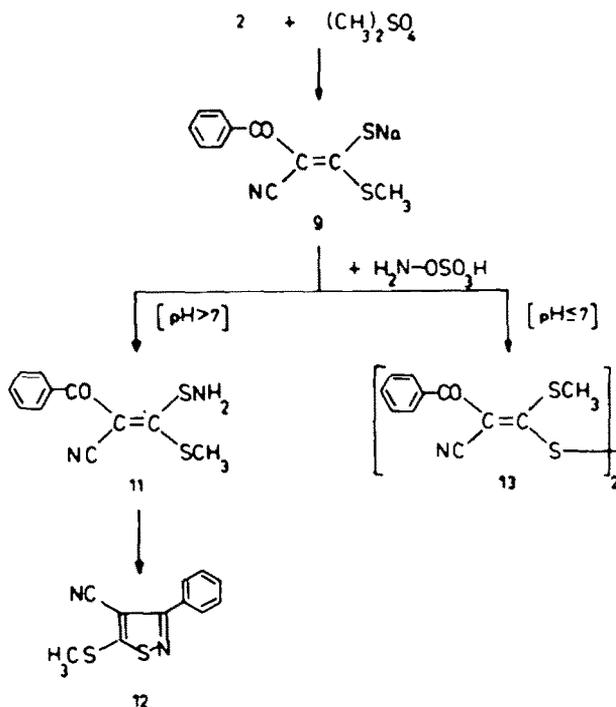
Elektrophile Aminierungen des Dithiolats 2 bzw. des Mononatriumsalzes 9 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure oder Chloramin sollten einen verhältnismässig einfachen Zugang zu Isothiazolen ermöglichen. Hartke³ sowie Gewalt⁴ konnten mit dieser Methode aus substituierten β -Mercaptonitrilen 3-Amino-isothiazole und aus 3-Cyan-pyridin-2-thionen 3-Amino-isothiazolo[5,4-b]pyridine herstellen.

Die Umsetzung von 2 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure in Gegenwart von Natriumalkoholat führt bei etwas erhöhter Temperatur unter doppelter S-Aminierung sowie anschliessender Cyclisierung zur Bildung des 3-Amino-4-benzoyl-5-aminothioisothiazols (10).

Andererseits liefert das intermediär gebildete Mononatriumsalz 9 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure in schwach basischem Medium über das



Schema 4.



Schema 5.

nicht isolierbare Zwischenprodukt 11 ein Isothiazol 12. Arbeitet man im neutralen oder schwach sauren Bereich, so erhält man ausschliesslich das Disulfid 13.—Chloramin reagiert in 3-Sproz. Natronlauge bei 0° mit 9 ebenfalls unter Bildung von 13.

2-Benzoyl-3-mercapto-3-methylthio-acrylnitril (14) durch Monomethylierung von 2 und darauffolgendem Ansäuern leicht zugänglich¹ lässt sich auch mit Chinonen umsetzen, die Thiole bekanntlich leicht addieren.⁷

Bei der Reaktion von 14 mit *p*-Benzochinon in Dimethylformamid/Wasser bei 0° gelang es, zunächst das Hydrochinon 15 zu isolieren. Nach mehrstündigem Erhitzen der ethanolischen Lösung 15 konnte durch intramolekularen Ringschluss unter Methylmercaptaneliminierung das 2-substituierte 5-Hydroxy-1,3-benzoxathiol 16 erhalten werden. 1,4-Naphthochinon ergibt dagegen unter den

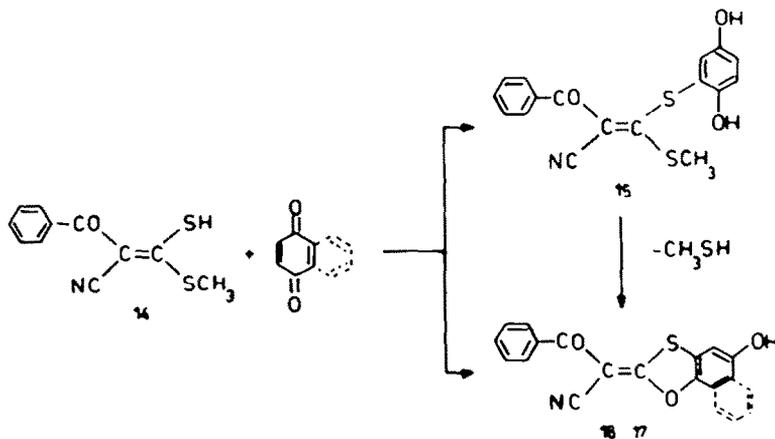
Bedingungen, die zur Bildung von 15 geführt haben, sofort das entsprechende 5-Hydroxy-naph[2,1-*d*]1,3-oxathiol 17.

EXPERIMENTELLES

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer UR 20 des VEB Carl Zeiss Jena angefertigt. Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit einem Gerät HA-100 der Firma Varian. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer Varian MAT 40 erhalten.

Dinatrium-1-benzoyl-1-cyan-ethen-2,2-dithiolat (2).

Zu einer Suspension von 4.8 g (0.2 mol) Natriumhydrid in 300 ml absol. Tetrahydrofuran werden 14.5 g (0.1 mol) Benzoylacetonitril in 50 ml Tetrahydrofuran bei 0° unter



Schema 6.

schnellm Röhren zugetropft. Man arbeitet unter einer Inertgasatmosphäre. Nach 30 min fügt man 7.6 g (0.1 mol) Schwefelkohlenstoff in 20 ml Tetrahydrofuran hinzu. Es wird bei Eiskühlung weitere 2 h gerührt und dann 12 h bei Raumtemp. Das Tetrahydrofuran entfernt man im Vak. und saugt das Dinatriumsalz ab. Ausb. 80% d. Th. Es ist ohne weitere Reinigung für die folgenden Synthesen verwendbar.

3,5-Bis(benzoyl-cyan-methylen)-1,2,4-trithiolan (3)

5.30 g (0.02 mol) **2** werden in 45 ml Wasser gelöst. Unter Rühren und mässiger Kühlung wird mit 25 ml 4% iger H_2O_2 -Lösung versetzt. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man noch einige Zeit bei Raumtemp. Dann wird in 300 ml Eiswasser gegeben, leicht angesäuert und das Wasser von den ausgefallenen gelben Kristalle abgesaugt. Schmp. 240–242 (Ethanol). Ausb. 75%.— $C_{20}H_{10}N_4O_2S_3$ (406.5) Ber.: C, 59.09; H, 2.48; N, 6.89. Gef. C, 59.38; H, 2.47; N, 6.82%. IR (Nujol): 2220 cm^{-1} (CN), 1600 cm^{-1} (CO). MS: $m/e = 406$ (M^+).

2,4-Bis(benzoyl-cyan-methylen)-1,3-dithietan (4)

2.65 g (0.01 mol) **2** werden in 10 ml Methanol und 10 ml Wasser gelöst und 0.02 mol Chlorkohlensäuremethylester hinzugefügt. Man lässt 12 h stehen, filtriert ab und wäscht nacheinander mit Methanol und Wasser. Die gelb-braunen Kristalle werden umkristallisiert. Schmp. 202–204° (Acetonitril). Ausb. 57%.— $C_{20}H_{10}N_2O_2S_2$ (374.4) Ber.: C, 64.16; H, 2.69; N, 7.48. Gef.: C, 63.81; H, 2.72; N, 7.23%.—IR (Nujol): 2215 cm^{-1} (CN), 1720 cm^{-1} (CO).—MS: $m/e = 374$ (M^+).

4-Benzoyl-5-hydroxy-3-methylthio-isothiazol (7)

2.03 g (5 mmol) des 1,2,4-Trithiolans **3** werden in 25 ml 2.5 n NaOH-Lösung unter Rühren gelöst. Nach 15 min gibt man 1.26 g (1 mmol) Dimethylsulfat hinzu und rührt 1 h bei Raumtemp. Man lässt über Nacht stehen, saugt das Lösungsmittel vom ausgefallenen Niederschlag ab, der als 4 identifiziert wird, und extrahiert das Filtrat zweimal mit je 50 ml Chloroform. Die eingeeengten Extrakte werden mit 250 ml Wasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure versetzt. Schmp. 192–194° (Aceton). Ausb. 42%.— $C_{11}H_9NO_2S_2$ (251.3) Ber.: C, 52.57; H, 3.61; N, 5.57. Gef.: C, 52.52; H, 3.77; N, 5.54%.—IR (Nujol): 1635 cm^{-1} (CO). MS: $m/e = 251$ (M^+).— 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.47$ (s, SCH_3), 7.5 ppm (m, 5H, arom.).

4-Benzoyl-3,5-dichlor-isothiazol (8)

2.65 g (0.01 mol) **2** werden in 70 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Es wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und 1 h Chlor eingeleitet. Die Lösung färbt sich gelblich. Nach Beendigung der Gaszufuhr wird abgekühlt und die Reaktionsmischung abgesaugt. Man engt das Filtrat ein und bringt das resultierende Öl durch Zugabe von Petrolether zur Kristallisation. Schmp. 180–183° (Methanol). Ausb. 24%.— $C_{10}H_7Cl_2NOS$ (258.1) Ber.: C, 46.53; H, 1.95; N, 5.43. Gef.: C, 46.31; H, 1.89; N, 5.95%.—IR (Nujol): 1640 cm^{-1} (CO).

3-Amino-4-benzoyl-5-aminothio-isothiazol (10)

2.65 g (0.01 mol) **2** werden in 25 ml Ethanol gelöst. Es werden 5 ml ethanolische Natriumethylat-Lösung hinzugegeben und dann 3 g Hydroxylamin-O-sulfonsäure (in 65 ml Wasser gelöst) zugetropft. Man erwärmt 1 h auf 50° und rührt noch 8 h bei Raumtemp. Die ausgefallenen Kristalle werden nach Absaugen der Flüssigkeit mit Ethanol gewaschen, das Filtrat eingeeengt und das resultierende Öl mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Schmp. 273–276° (Aceton). Ausb. 15%.— $C_{10}H_9N_3OS_2$ (251.3) Ber.: C, 47.79; H, 3.61; N, 16.12. Gef.: C, 47.83; H, 3.14; N, 16.15%.—IR (Nujol): 1700 cm^{-1} (CO), 3050 cm^{-1} (NH_2). MS: $m/e = 251$ (M^+).

4-Cyan-5-methylthio-3-phenyl-isothiazol (12)

2.65 g (0.01 mol) **2** werden in 25 ml Ethanol gelöst und

unter Rühren 1.26 g (0.01 mol) Dimethylsulfat hinzugegeben. Nach 1 h werden 1.13 g (0.01 mol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure in 20 ml Wasser (neutralisiert mit K_2CO_3) während 20 min zugetropft. Man rührt weitere 2 h, verdünnt mit 300 ml Eiswasser und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Schmp. 101–102° (Methanol). Ausb. 75%.— $C_{11}H_9N_2S_2$ (232.3) Ber.: C, 56.87; H, 3.47; N, 12.06. Gef.: C, 56.94; H, 3.27; N, 11.83%.—IR (Nujol): 2220 cm^{-1} (CN).

Bis(2-benzoyl-3-methylthio-acrylnitril)-disulfid 13

Methode A. 2.65 g (0.01 mol) des Di-Na-Salzes **2** werden in 20 ml Ethanol gelöst. Dann werden 1.26 g (0.01 mol) Dimethylsulfat hinzugegeben. Man lässt 1 h rühren und tropft dann 3.39 g (0.03 mol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure, in 50 ml Wasser gelöst, hinzu. Es wird 2 h nachgerührt und in 300 ml Eiswasser gegossen. Die ausgefallene braune Masse wird nach Absaugen der Flüssigkeit erhalten. Schmp. 220–222° (Methanol). Ausb. 63%.— $C_{22}H_{18}N_2O_2S_4$ (468.6) Ber.: C, 56.38; H, 3.44; N, 5.98. Gef.: C, 56.51; H, 3.78; N, 6.27%.—IR (Nujol): 2215 cm^{-1} (CN), 1600, 1714 cm^{-1} (CO).

Methode B. 2.65 g (0.01 mol) des Di-Na-Salzes **2** werden in 50 ml 3-Sproz. Natronlauge gelöst. Dann werden 1.26 g (0.01 mol) Dimethylsulfat hinzugegeben. Man rührt 1 h, kühlt auf 0° ab und lässt eine frisch bereitete Lösung von 0.02 mol Chloramin zutropfen. Es wird 2 h nachgerührt, in 300 ml Eiswasser gegossen und abgesaugt. Ausb. 45%.

2-Benzoyl-3-(2,5-dihydroxyphenylthio)-3-methylthio-acrylnitril 15

2.35 g (0.01 mol) 2-Benzoyl-3-mercapto-3-methylthio-acrylnitril **14** werden in einer Mischung von 45 ml Dimethylformamid und 25 ml Wasser gelöst und 1.08 g (0.01 mol) *p*-Benzochinon in 15 ml Dimethylformamid bei 0° zuge- tropft. Nach 4 h Rühren bei 0° lässt man über Nacht stehen. Danach wird in 300 ml Eiswasser eingetragen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Schmp. 191–192° (Aceton). Ausb. 82%.— $C_{17}H_{13}NO_4S_2$ (343.4) Ber.: C, 59.46; H, 3.82; N, 4.08. Gef.: C, 59.57; H, 3.82; N, 4.04%.—IR (Nujol): 1680 cm^{-1} (CO), 2230 cm^{-1} (CN).—MS: $m/e = 343$ (M^+).— 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.38$ ppm (s, SCH_3).

2-(Benzoyl-cyan-methylen)-5-hydroxy-1,3-benzoxathiol 16

1.03 g (3 mmol) **15** werden in 30 ml Ethanol 5 h unter Rückfluss gekocht. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle werden abgesaugt. Schmp. 231–233° (Ethanol). Ausb. 76%.— $C_{18}H_{15}NO_3S$ (295.3) Ber.: C, 65.07; H, 3.07; N, 4.74. Gef.: C, 65.27; H, 3.78; N, 4.56%.—IR (Nujol): 2235 cm^{-1} (CN), 1640 cm^{-1} (CO).—MS: $m/e = 295$ (M^+).

5-Hydroxy-2-(benzoyl-cyan-methylen)-naphth[2,1-d]-1,3-oxathiol 17

1.18 g (5 mmol) **14** werden in einer Mischung von 25 ml Dimethylformamid und 12 ml Wasser gelöst. Unter Rühren werden 0.79 g (5 mmol) 1,4-Naphthochinon (in 15 ml Dimethylformamid gelöst) zugegeben. Man hält die Temperatur bei 0°C, lässt 12 h stehen und trägt dann in Eiswasser ein. Der ausgefallene Niederschlag wird nach Absaugen der Flüssigkeit erhalten. Schmp. 182–184° (Methanol). Ausb. 45%.— $C_{20}H_{11}NO_3S$ (345.4) Ber.: C, 69.55; H, 3.21; N, 4.06. Gef.: C, 69.21; H, 3.05; N, 3.90%.—IR (KBr): 3160 cm^{-1} (OH), 2200 cm^{-1} (CN), 1610 cm^{-1} (CO).

LITERATUR

1. W.-D. Rudolf und M. Augustin, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **9**, 329 (1981).
2. R. Gompper und W. Töpfl, *Chem. Ber.* **95**, 2861 (1961).
3. K. Pesek, *Z. Chem.* **15**, 19 (1975).
4. W.-D. Rudolf, A. Schierhorn und M. Augustin, *J. Prakt. Chem.* **321**, 1021 (1979).
5. K. Hartke und G. Gözl, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1644.
6. K. Gewalt, U. Schlegel und H. Schäfer, *J. Prakt. Chem.* **317**, 959 (1975).
7. K. Klemm und B. Geiger, *Liebigs Ann. Chem.* **726**, 103 (1969).