

ULRICH SCHMIDT

Synthesen mit den Thioamiden der Malonsäure, I

3.5-Diamino-dithiylumsalze. Ein neuer pseudoaromatischer Fünfring mit 1.2-Stellung der S-Atome¹⁾

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

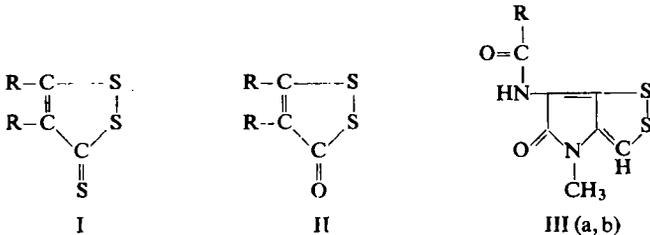
(Eingegangen am 19. Januar 1959)

Dithiomalonamid und Dithioamide monosubstituierter Malonsäuren lassen sich zu cyclischen Sulfoniumsalzen von pseudoaromatischem Charakter oxydieren.

Die Chemie der fünfgliedrigen Heterocyclen mit zwei benachbarten Ringschwefelatomen ist in den letzten Jahren durch die Entdeckung wichtiger Naturstoffe dieses Bauprinzips besonders interessant geworden. So hat die Auffindung der Thioctsäure („Liponsäure“) im Pflanzenstoffwechsel die Untersuchung gesättigter fünf- und sechsgliedriger Ringdisulfide angeregt. Alle diese cyclischen 1.2-Dithia-cycloalkane, und besonders die fünfgliedrigen, sind relativ unbeständig und neigen zu einer Aufspaltung der Disulfidgruppe, die zur Polymerisation führt. Das unsubstituierte 1.2-Dithia-cyclopentan konnte überhaupt nur in Lösung erhalten werden²⁾.

Ganz im Gegensatz dazu steht die große Stabilität der ungesättigten Fünfringdisulfide mit pseudoaromatischem Charakter. Während die gesättigten Fünfringe nur in relativ verdünnter Lösung bei vorsichtiger Oxydation aus den entsprechenden Mercaptanen entstehen, sind die pseudoaromatischen Trithione³⁾ (I) und die seit längerem bekannten Dithia-cyclopentenone⁴⁾ (II) Produkte pyrogener Reaktionen im unverdünnten System.

Ein Vergleich der pseudoaromatischen Ringdisulfide mit den Pyrazolen zeigt, daß allen wichtigen Pyrazoltypen formal Dithia-Analoga gegenüberstehen: So entsprechen

a: R = CH₃ b: R = C₂H₅

¹⁾ Vorgetragen auf dem Symposion „Über Schwefelverbindungen“, Freiburg 1955.

²⁾ J. G. AFFLECK und G. DOUGHERTY, *J. org. Chemistry* **15**, 865 [1950]; M. CALVIN und Mitarbb., *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4348 [1955]; A. LÜTTRINGHAUS und K. HÄGELE, *Angew. Chem.* **67**, 304 [1955]; A. BRECHLIN, Dissertat. Univ. Freiburg 1956.

³⁾ B. BÖTTCHER und A. LÜTTRINGHAUS, *Office Publ. Board Rept.* 1707 [1944]; *Liebigs Ann. Chem.* **557**, 89 [1947]; A. LÜTTRINGHAUS, *Angew. Chem.* **60**, 71 [1948]; A. LÜTTRINGHAUS und U. SCHMIDT, *Chemiker-Ztg.* **77**, 135 [1953]; A. SCHÖBERL und H. GRÄFJE, *Liebigs Ann. Chem.* **616**, 66 [1958].

⁴⁾ F. BAUMANN und E. FROMM, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **30**, 111 [1897].

die Antibiotika Thiolutin (III a) und Aureothricin⁵⁾ (III b) den kondensierten Pyrazolen; die Dithia-cyclopentenone⁴⁾ (II) sind Analoga der Pyrazolone oder besser Antipyrine, und die Trithione³⁾ (I) lassen sich mit den Thiopyrinen vergleichen.

Diese Gegenüberstellung ist jedoch rein formal. Die charakteristische Reaktionsfähigkeit der Pyrazolone gegenüber elektrophiler Substitution in 4-Stellung hat bei I und II keine Parallele. Auch sind die pseudoaromatischen Disulfide gegen alkalischen sowie reduktiven Angriff viel empfindlicher als die Pyrazole; diesen charakteristischen Unterschied in der Stabilität der N—N- und S—S-Bindung, der sich überall zeigt und der schon beim Vergleich des Hydrazins mit dem Dischwefel-diwasserstoff augenscheinlich ist, kann also auch die „aromatische Stabilisierung“ nicht ausgleichen.

Den in den letzten Jahren viel untersuchten 3.5-Dioxo-pyrazolidinen (IV) entspricht in der „Dithia-Reihe“ das bisher unbekannte innere Disulfid V der Dithiomalonsäure, die schwierig herzustellen und sehr zersetzlich ist. Ihr Diamid (VI) ist nach H. ERLNMEYER und Mitarbb.⁶⁾ dagegen leicht durch Schwefelwasserstoffanlagerung an Malonitril zugänglich. — Während die Oxydation mit Jod aus der Dithiomalonsäure kein stabiles inneres Disulfid ergab, führte beim Dithiomalonamid die gleiche Oxydation in praktisch quantitat. Ausb. zum Ziel. Die Analyse des erhaltenen Disulfids zeigte jedoch, daß sich nicht das 1.2-Dithia-3.5-diimino-cyclopentan (VII), sondern sein *Hydrojodid* (VIII) gebildet hatte. Alle Versuche, die Base VII zu isolieren, scheiterten an der großen Alkaliempfindlichkeit des Stoffes. Während die Salze (entspr. VIII) gegen konz. Schwefelsäure in der Kälte wochenlang beständig sind, führt die Einwirkung schon eines Mol. Alkali in verdünnter Lösung zur völligen Zerstörung. Teilweise bildet sich dabei Dithiomalonamid zurück, das auch sehr glatt bei der Reduktion mit Schwefelwasserstoff in pyridingepufferter Lösung entsteht.

Eine kondensationsfähige Methylengruppe ließ sich in den Salzen vom Typus VIII nicht nachweisen. Unsere Versuche, den 1.2-Dithia-3.5-diimino-cyclopentan-Ring (VII) durch Kondensation der Sulfoniumsalze (entspr. VIII) mit Benzaldehyd oder *p*-Dimethylamino-benzaldehyd „festzulegen“ (A) hatten schon deshalb keine günstige Prognose, weil bei der großen Alkaliempfindlichkeit der Sulfoniumsalze die Kondensationen sich nicht basisch katalysieren ließen. Es gelang uns auch nicht, auf dem Wege über die Dehydrierung des Benzal-dithiomalonamids das 1.2-Dithia-3.5-diimino-4-benzal-cyclopentan (A) aufzubauen: Denn bei jedem Versuch, an die Nitrilgruppen des Benzalmalonitrils (IX) Schwefelwasserstoff zu addieren, isolierten wir nur Dithiomalonamid. Schon unter der Wirkung einer tertiären Base in wäßrigem Alkohol tritt hier fast quantitative Spaltung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung ein.

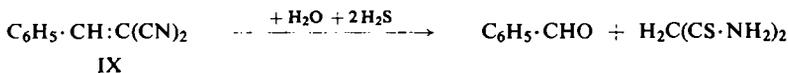
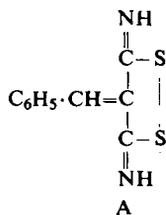
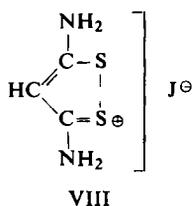
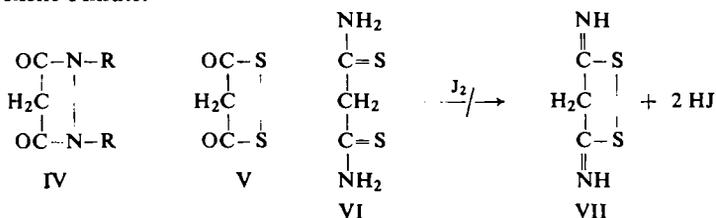
Den Eigenschaften des durch Dehydrierung von VI erhaltenen Disulfids wird am besten die Formulierung als 3.5-Diamino-1.2-dithyliumsalz (VIII) gerecht.

Das Jodid VIII ist in Wasser mäßig und in Äthanol gut löslich. Salze anderer Säuren (entspr. VIII) erhält man bei der Oxydation des Dithiomalonamids (VI) mit

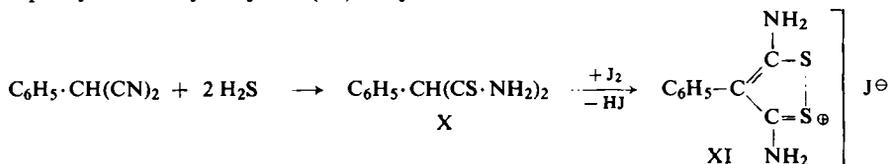
⁵⁾ W. D. CELMER und J. A. SOLOMONS, J. Amer. chem. Soc. 77, 2861 [1955]; J. A. SOLOMONS, Angew. Chem. 66, 745 [1954].

⁶⁾ H. LEHR, W. GUÉX und H. ERLNMEYER, Helv. chim. Acta 27, 970 [1944].

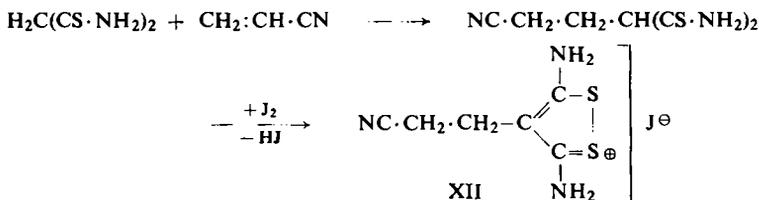
Wasserstoffperoxyd in Gegenwart der entsprechenden Säure. Mit Pikrinsäure fallen schwerlösliche Pikrate.



4-substituierte 3,5-Diamino-1,2-dithiyliumsalse lassen sich entsprechend aus mono-substituierten Dithiomalonamiden gewinnen. So führt die Schwefelwasserstoff-anlagerung an Phenylmalonitril glatt zu X, das sich mit Jod zum 3,5-Diamino-4-phenyl-1,2-dithiylumjodid (XI) dehydrieren läßt.



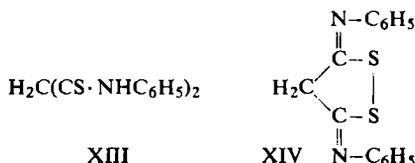
Dithiomalonamid addiert ein Mol. Acrylnitril zum [β -Cyan-äthyl]-dithiomalonamid, aus dem mit Jod das Jodid XII entsteht.



A. REISSERT und A. MORÉ⁷⁾ erhielten beim Lösen des Dithiomalonanilids (XIII) in konz. Schwefelsäure unter Schwefeldioxydentwicklung einen sehr zersetzlichen Stoff, dem sie die Konstitution XIV eines 3,5-Bis-phenylimino-1,2-dithia-cyclopentans zuschrieben. Bei der Dehydrierung mit Jod konnten wir aus dem Dithiomalonanilid kein stabiles Hydrojodid von XIV gewinnen. Aus der frisch dehydrierten Lösung

⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 3303 [1906].

fiel jedoch mit Pikrinsäure das stabile, schwer lösliche Pikrat. Die beiden Phenylreste scheinen also die nach unseren Erfahrungen sehr unbeständige freie 3.5-Diimino-1.2-dithia-cyclopentan-Base⁸⁾ etwas zu stabilisieren, andererseits aber die Basizität so zu schwächen, daß mineralisaure Salze nicht mehr gebildet werden. Nur mit Pikrinsäure entsteht eine stabile, schwerlösliche Molekülverbindung von XIV.



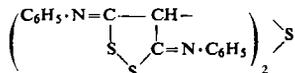
Herr Prof. Dr. A. ENDERS hat im Pharmakologischen Laboratorium der Firma Goedecke & Co., Chemische Fabrik, das 3.5-Diamino-1.2-dithylium-chlorid (entspr. VIII) toxikologisch und pharmakologisch untersucht. Die Bestimmung der LD₅₀ nach BEHRENS an Mäusen ergab bei intravenöser Injektion 2.8 mg/kg. Die Tiere starben 1 bis 24 Stdn. nach der Injektion. Die nicht wesentlich höhere, nämlich bei etwa 10 mg/kg liegende subcutane Dosis und der nach der intravenösen Injektion verhältnismäßig spät eintretende Tod der Tiere deuten darauf hin, daß ein entgiftender Abbau wohl keine große Rolle spielt, denn sonst müßte die subcutane letale Dosis wesentlich höher liegen. Interessant ist die viel größere Toleranz aller anderen untersuchten Säugetiere gegenüber der Verbindung. Die letalen Dosen bei intravenöser Injektion an Hunden, Katzen, Meerschweinchen und Kaninchen sind mehr als zehnmal so groß. Das Chlorid entspr. VIII ist also ein *spezifisches Mäusegift*.

Nach großen Dosen (10–60 mg/kg) konnte beim Hund eine reversible Herzschädigung nachgewiesen werden (Verflachung der T-Zacke, Absinken des arteriellen und Ansteigen des venösen Druckes; nach größeren Mengen Lungenödem). Schon in einer Dosis von 0.5 mg/kg zeigte sich beim Hund eine deutliche Steigerung der Atemfrequenz und des Atemvolumens, die nur wenig schwächer als nach Lobelingebe ist.

Über Umsetzungen der Diamino-dithyliumsalze an den Aminogruppen soll später berichtet werden (Amid- und Harnstoff-Bildung).

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. A. LÜTTRINGHAUS, danke ich für wertvolle Ratschläge und der Firma GOEDECKE & Co, CHEMISCHE FABRIK, Memmingen (Allgäu), für finanzielle Unterstützung der 1954 durchgeführten Arbeit.

⁸⁾ Vorausgesetzt, daß dem Stoff von REISSERT wirklich die Konstitution XIV zukommt. A. REISSERT und A. MORÉ beschreiben in der gleichen Arbeit eine Substanz, die aus dem Einwirkungsprodukt von verd. Schwefelsäure auf Dithiomalonanilid nach „stundenlangem Kochen mit starker Lauge“ entstand. Bei der großen Empfindlichkeit der S–S-Bindung gegen starke wäbr. Lauge kann dieser Stoff kaum die von Reissert und Moré angenommene Konstitution



besitzen.

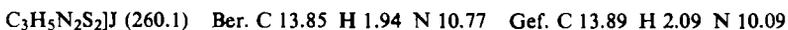
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Dithiomalonamid*⁹⁾ (VI): Man löst in einer auf 0° gekühlten Mischung aus 1000 ccm Äthanol, 200 ccm Picolin-Gemisch und 100 ccm β -Diäthylamino-äthanol 200 g *Malonitril* und leitet durch die Lösung bei 0° einen langsamen Strom von H_2S unter leichtem Überdruck. Das *Dithiomalonamid* kristallisiert aus und wird jeden Tag abgeseugt. Nach 3 Tagen sind etwa 250 g Rohprodukt ausgefallen. Man wäscht jeweils mit wenig heißem Äthanol, das man der Lösung wieder zufügt. Nach dem Trocknen löst man alles in 2 n NaOH, läßt mit Aktivkohle eine halbe Stde. stehen, filtriert und fällt mit einem Überschuß 2 n HCl. Man saugt ab und wäscht mit Wasser und wenig Methanol. Umkristallisieren aus wenig Dimethylformamid liefert schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 212° (unscharf nach vorherigem Sintern).

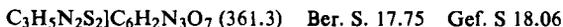
3.5-Diamino-1.2-dithiylum-jodid (VIII) und -chlorid

a) *Oxydation des Dithiomalonamids (VI) mit Jod*: Man oxydiert VI, in der 10fachen Menge Äthanol suspendiert, mit äthanol. Jodlösung in der Hitze. Nach Zugabe der ber. Jodmenge ist alles VI verschwunden.

Das Lösungsmittel wird bis auf einen geringen Rest abdestilliert, wobei VIII auskristallisiert. Man kristallisiert aus 90° heißem Wasser unter Zusatz von A-Kohle um. Ausb. fast quantitativ. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 180° (Zers.).



Pikrat (entspr. VIII): Aus VIII mit äthanol. Pikrinsäurelösung in Äthanol. Schmp. 213° (Zers.).

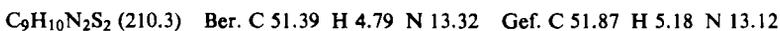


b) *Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in salzsaurer Lösung*: 1.4 g VI werden mit 5 ccm Wasser auf 70° erwärmt. Nach Zusatz von 1 ccm konz. Salzsäure läßt man langsam unter Einhalten dieser Temperatur 1 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd zutropfen, wobei sich alles löst. Man kühlt sofort ab und saugt nach einigen Stdn. die Kristalle des *Chlorids* (entspr. VIII) ab. Umkristallisieren aus 90° heißem Wasser mit A-Kohle liefert farblose Kristalle. Schmp. unter Zers. völlig unscharf bei 240° (nach Sintern und Zers. ab 220°). Ausb. nahezu quantitativ.

Reduktion des 3.5-Diamino-1.2-dithiylum-chlorids (entspr. VIII) zum Dithiomalonamid: 1 g *Chlorid* (entspr. VIII) löst man bei 40° in 50 ccm Wasser, versetzt die Lösung mit 2 ccm Pyridin, wobei keine Trübung entstehen darf, und leitet einen schnellen Strom H_2S durch. Nach einigen Min. saugt man 0.8 g *Dithiomalonamid* (VI) ab. Schmp. 212° (ziemlich unscharf nach vorherigem Sintern).

Alkalische Aufspaltung des Disulfidringes: Chlorid (entspr. VIII) wird in Wasser gelöst und die Lösung mit einem Mol. Alkali versetzt. Es entsteht sofort eine gelbe Trübung, die bald krist. wird. Umkristallisieren aus Wasser mit A-Kohle liefert *Dithiomalonamid*. Schmp. 212° (ziemlich unscharf nach vorherigem Sintern).

Phenyl-dithiomalonamid (X): 10 g *Phenylmalonitril* werden in einer Mischung aus 100 ccm absol. Äthanol und 7 ccm β -Diäthylamino-äthanol gelöst. Man leitet mehrere Tage einen langsamen Strom von H_2S durch die Lösung, wobei sich 10 g harte Kristallkrusten abscheiden, die mit wenig kaltem Äthanol gewaschen und aus Eisessig und Äthanol umkristallisiert werden. Ausb. 8–10 g farblose Kristalle vom Schmp. 168° (Zers.).



⁹⁾ Dithiomalonamid durch Addition von Schwefelwasserstoff an Malonitril in Gegenwart von Äthylat s. l.c.⁶⁾.

3.5-Diamino-4-phenyl-1.2-dithiylum-jodid (XI): X wird, wie bei VIII unter a) beschrieben, in äthanol. Lösung mit äthanol. Jodlösung oxydiert. Das Sulfoniumsalz scheidet sich schon bei der Oxydation ab. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei VIII ist X erheblich leichter in Äthanol löslich als das daraus bei der Dehydrierung entstehende Sulfoniumjodid XI. Die Ausb. an farblosen Kristallen ist nahezu quantitativ. Schmp. 240° (Zers.).

$C_9H_9N_2S_2J$ (337.1) Ber. C 32.15 H 2.70 N 8.33 Gef. C 32.53 H 2.89 N 8.02

Pikrat: Schmp. 188° (Zers.).

$C_9H_9N_2S_2J \cdot C_6H_2N_3O_7$ (437.4) Ber. S 14.66 Gef. S 14.4

β-Cyan-äthyl-dithiomalonamid: 5.5 g VI werden in 100 ccm Dioxan/Wasser(1:1) bei etwa 80° gelöst. Man gibt 2.5 g Acrylnitril dazu, schüttelt um und gießt die Lösung von 0.7 g NaOH in 2 ccm Wasser zu. Nach kurzem Umschütteln wird der Ansatz unter fließendem Wasser sofort abgekühlt auf 40° und bei Raumtemperatur eine Stde. stengelassen. Man destilliert auf dem Wasserbad i. Vak. das Lösungsmittel ab, vermeidet aber, den Rückstand länger trocken zu erhitzen, nimmt in 25 ccm warmem Eisessig auf und läßt bei Raumtemperatur stehen. Meist hat sich nach einigen Tagen eine harte, hellgelbe Kristallkruste am Boden abgeschieden, die scharf abgenutscht und aus Äthanol und etwas A-Kohle umkristallisiert wird. Ausb. 3 g Rohprodukt, das für die folgende Oxydation genügend rein ist. (Reines Cyanäthyl-dithiomalonamid läßt sich am zweckmäßigsten durch Reduktion von XII mit H₂S in wäßr., pyridingepufferter Lösung gewinnen.)

3.5-Diamino-4-*β*-cyan-äthyl-1.2-dithiylum-jodid (XII): Dehydrierung des rohen *β*-Cyan-äthyl-dithiomalonamids in äthanol. Lösung mit äthanol. Jodlösung, wie bei VIII unter a) beschrieben, liefert nach Abdampfen des Lösungsmittels in praktisch quantitativ. Ausb. das Sulfoniumjodid XII. Umkristallisieren aus 50-proz. Essigsäure mit wenig A-Kohle liefert blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 236° (Zers.).

$C_6H_8N_3S_2J$ (313.2) Ber. C 23.01 H 2.57 N 13.42 S 20.48

Gef. C 23.51 H 2.61 N 13.4 S 20.71

Pikrat: Schmp. 215° (Zers.).

Pikrat des 3.5-Bis-phenylimino-1.2-dithia-cyclopentans: Man dehydriert *Dithiomalonamid* (XIII) in äthanol. Lösung mit der ber. Menge äthanol. Jodlösung und gibt unmittelbar danach eine äquiv. Menge äthanol. *Pikrinsäure*-Lösung zu der Reaktionsmischung. Das *Pikrat* kristallisiert schnell in fast quantitativ. Ausbeute. aus. Umkristallisieren aus Eisessig liefert gelbe Kristalle vom Schmp. 180° (Zers.).

$C_{15}H_{13}N_2S_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (514.5) Ber. C 49.02 H 3.14 N 13.61 S 12.46

Gef. C 49.5 H 3.10 N 13.79 S 12.6