

Nucleophile Thioacylierung mit Thiocarbamoyllithium-Derivaten von sek. Aminen^{1,2)}

Dieter Seebach*, Winfried Lubosch und Dieter Enders

Institut für Organische Chemie, Fachbereich 14 Chemie der Universität Gießen,
D-6300 Gießen, Heinrich-Buff-Ring 58

Eingegangen am 28. Juli 1975

Die Möglichkeiten des direkten H/Metall-Austauschs an Formylgruppen zu unmaskierten nucleophilen Acylierungsmitteln C werden erörtert. Im Gegensatz zu Nitrosaminen sekundärer Amine wie F, die neben dem Stickstoff am gesättigten Kohlenstoff CH-acid sind, werden Thioformamide 1 bei Temperaturen um -100°C in Tetrahydrofuran von Lithiumdiisopropylamid glatt am Formyl-C-Atom metalliert. Die so zugänglichen Thiocarbamoyllithium-Verbindungen 2 setzen sich in guten Ausbeuten vor allem mit Carbonylverbindungen um. Bei phenylsubstituierten Thioformamiden gelingt es nicht, für kurze Zeit stabile Lithiumcarbamoyls wie 2d oder 2j zu erzeugen. Wie in Schema 1 gezeigt, kann man das Diphenylderivat 2j aber *in situ* abfangen; in Abwesenheit eines Elektrophils entsteht offensichtlich ein Dimeres 9, dessen Folgeprodukte 11–13 isoliert wurden.

Nucleophilic Thioacylation with Thiocarbamoyllithium Derivatives of sec. Amines^{1,2)}

The possibilities of direct H/metal-exchange at formyl groups to give unmasked nucleophilic acylating reagents C are considered. In contrast to nitrosamines of sec. amines which show CH-acidity at the saturated carbon next to nitrogen, thioformamides 1 are smoothly metalated at the formyl carbon (lithium diisopropylamide, THF-solvent, -100°C). The title compounds 2 thus available react in good yields especially with carbonyl compounds to produce thioamides 3 and 4 of higher α -hydroxycarboxylic acids. We did not succeed in generating stable lithiocarbamoyls 2d and 2j derived from phenyl substituted thioformamides. As shown in scheme 1, the diphenylthioformamide anion 2j could be trapped *in situ*, while it appears to dimerize to 9 in the absence of electrophiles. The isolated products 11–13 can be considered as derivatives of 9.

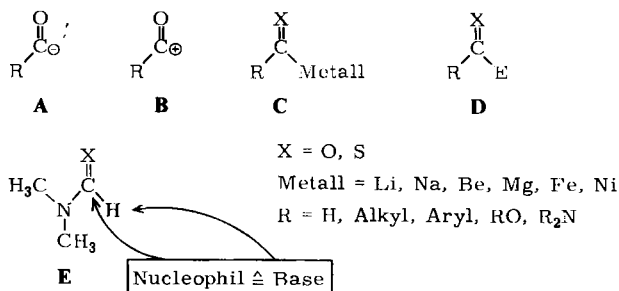
Die Verwendung von nucleophilen Acylierungsmitteln A, in denen die normale Reaktivität der Carbonylgruppe B umgepolt ist, gewinnt laufend an Bedeutung in der organischen Synthese³⁾. Eine zentrale Frage ist hierbei die nach der Zugänglichkeit „direkter“, also *unmaskierter* Acylmetallverbindungen und ihrer Carbonylanaloga C. Ihre Reaktivität muß so abgestuft sein, daß sie sich mit zugesetzten Elektrophilen schneller umsetzen als mit den entstehenden Produkten D der Umsetzung, die ja selbst Elektro-

¹⁾ Die Arbeit enthält Teile der Dissertation (1974) von D. Enders sowie der Diplomarbeit (1975) und der geplanten Dissertation von W. Lubosch, Univ. Gießen.

²⁾ Über Dimethylthiocarbamoyllithium haben wir in einer Kurzmitteil. berichtet: D. Enders und D. Seebach, *Angew. Chem.* 85, 1104 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 12, 1014 (1973).

³⁾ ^{3a)} D. Seebach, *Angew. Chem.* 81, 690 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 8, 639 (1969). — ^{3b)} D. Seebach und M. Kolb, *Chem. Ind. (London)* 1974, 687.

phile sind. Wegen der im Vergleich mit Aldehyden, Ketonen und Estern geringeren Carbonylaktivität von Carbonsäureamiden **D** ($R = NR_2$) ist es nicht verwunderlich, daß gerade unmaskierte Carbamoyllithiumverbindungen **C** ($X = O$, $R = N(C_2H_5)_2$, Metall = Li)⁴⁾ mit die ersten bekannten unmaskierten nucleophilen Acylierungsmittel³⁾ waren. Sie sind jedoch zunächst ebensowenig wie alle anderen „direkten“ Reagenzien **C** durch H/Metall-Austausch aus den zugrundeliegenden Formylverbindungen erzeugt worden⁵⁻¹⁰⁾, wohl weil man gar nicht zu hoffen wagte, daß die Formyl-CH-Acidität groß genug für eine solche Abstraktion ist, um den in **E** angedeuteten Angriff am Carbonyl-C-Atom zu überspielen.



Umso sensationeller waren daher praktisch gleichzeitig bekannt werdende Ergebnisse^{2, 11-13)} von vier unabhängigen Arbeitsgruppen, wonach Dimethyl- (**E**, $X = O$) und Diisopropyl-formamid sowie Dimethyl-thioformamid (**E**, $X = S$) sich mit Basen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) direkt metallieren lassen. Die Überraschung wurde noch verstärkt durch den Befund¹¹⁾, daß bei Zugabe dieser Base zu einem Gemisch aus DMF und Cyclohexanon ($pK_s \approx 16$)¹⁴⁾ das Addukt des Carbamoyl-Anions an die Carbonylgruppe des Ketons mit 62% Ausbeute gebildet wird, daß also das DMF-

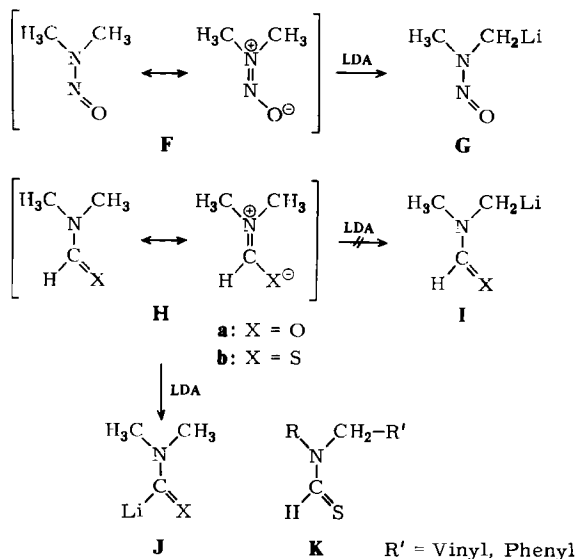
- ⁴⁾ U. Schöllkopf und F. Gerhart, *Angew. Chem.* **79**, 819, 990 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 805, 970 (1967).
- ⁵⁾ Durch Halogen/Be-Austausch: I. I. Lapkin, G. Y. Anvarova und T. N. Povarnitsyna, *Zh. Obshch. Khim.* **36**, 1952 (1966); *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Übers.)* **36**, 1945 (1966).
- ⁶⁾ Durch Hg/Li-Austausch s. Lit.⁴⁾; vgl. auch J. Burdon und P. Dodman, *J. Fluorine Chem.* **4**, 249 (1974).
- ⁷⁾ Durch Addition von Lithiumamid an Kohlenmonoxid: P. Jutzi und F. W. Schröder, *Angew. Chem.* **83**, 334 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 339 (1971).
- ⁸⁾ Durch Addition von Grignard- oder Alkylolithiumverbindungen an Isonitrile: G. E. Nitznik, W. H. Morrison III und H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **39**, 600 (1974).
- ⁹⁾ Durch Alkylierung oder Acylierung von Carbonylferraten: s. Zit.^{18, 19)} in Lit.^{3b)}.
- ¹⁰⁾ Durch Umsetzung von sek. Aminen, Alkoholaten oder Lithiumorganen mit Nickelcarbonyl: s. Zit.^{18, 19)} in Lit.^{3b)}.
- ¹¹⁾ B. Banhidai und U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **85**, 861 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 836 (1973).
- ¹²⁾ R. R. Fraser und P. R. Hubert, *Can. J. Chem.* **52**, 185 (1974).
- ¹³⁾ E. Campaigne, 167th National Meeting of the Amer. Chem. Soc., Los Angeles 1974, Abstr., Div. Org. Chem., No. 90.
- ¹⁴⁾ pK_s von Cyclohexanon in Wasser nach der Brommethode: R. P. Bell und P. W. Smith, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 241; nach einer unseres Erachtens auf Cyclohexanon nicht anwendbaren NMR-Methode beträgt pK_s in THF 29: D. J. Schaeffer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1043.

Formyl-H – zumindest kinetisch – acider¹⁵⁾ ist als die „sogenannten“ CH-aciden α -Carbonylwasserstoffe.

Wir beschreiben im folgenden unsere Versuche zur Herstellung von Lösungen von Thiocarbamoyllithium-Verbindungen und deren Umsetzungen mit Elektrophilen und gehen auf die Bedeutung dieser neuartigen Reagenzien für Synthesen ein.

A. Formyl-H- versus Methylene-H-Acidität von Thioformamiden

Ausgangspunkt dieser Arbeit war unser Interesse an der reversiblen Acidifizierung von CH-Wasserstoffen in α -Stellung zum Stickstoff sekundärer Amine¹⁶⁾. Wir hatten gefunden, daß Dimethylnitrosamin (**F**) unter geeigneten Bedingungen zu **G** metalliert werden kann¹⁷⁾ und suchten nach anderen, in diesem Sinne aktivierenden Substituenten am Stickstoff, um von der carcinogenen Substanzklasse der Nitrosamine wegzukommen. Wenn die Positivierung am Stickstoff von **F** ausschlaggebend für die Acidität ist^{16, 18)}, und wenn man die Rotationsbarriere um die N–N-Bindung (23 kcal/mol)¹⁹⁾ als Maß für diese Positivierung acceptiert, dann sollten Dimethyl-formamid (**Ha**) (Barriere: 20 kcal/mol)²⁰⁾ und erst recht das Thioformamid **Hb** (Barriere: 26 kcal/mol)²⁰⁾ vergleichbare Protonenbeweglichkeiten an den Methylgruppen aufweisen. Metallierungs-



¹⁵⁾ Als Hinweis auf Formylacidität können die Versuche von *H. Brederick, F. Effenberger* und *R. Gleiter* [Angew. Chem. **77**, 964 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 951 (1965)] gewertet werden, wonach bei der Umsetzung von DMF mit Natrium-Metall unter C–C-Verknüpfung Alkalisalze von Glyoxylsäureamid-Derivaten entstehen.

¹⁶⁾ *D. Seebach* und *D. Enders*, Angew. Chem. **87**, 1 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 15 (1975).

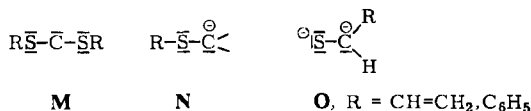
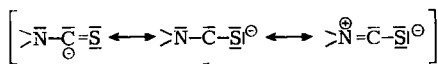
¹⁷⁾ ^{17a)} *D. Seebach* und *D. Enders*, Angew. Chem. **84**, 350 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 301 (1972). – ^{17b)} *D. Seebach* und *D. Enders*, Chem. Ber. **108**, 1293 (1975).

¹⁸⁾ Vgl. hierzu auch: *P. Beak* und *R. Farney*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 4771 (1973); *Ch. J. Upton* und *P. Beak*, J. Org. Chem. **40**, 1094 (1975).

¹⁹⁾ *C. E. Looney, W. D. Phillips* und *E. L. Reilly*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 6136 (1957).

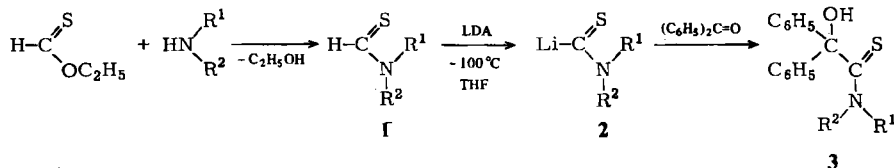
²⁰⁾ *W. E. Stewart* und *T. H. Siddall III*, Chem. Rev. **70**, 517 (1970).

versuche am Thioformamid **Hb** mit LDA in THF/Pentan bei Temperaturen zwischen -80 und -110°C führten aber nicht zu **I**, sondern zum isomeren **J**, dessen leuchtend gelbe Lösung bei -100°C für einige Zeit stabil ist (s. u.). Unser anfängliches Staunen über diesen Befund legte sich schnell, als wir die im Anion von **J** formulierbare Mesomeriestabilisierung **L** mit der von uns selbst früher festgestellten, großen Stabilität von Dithiocarbenen **M**²¹⁾, von α -Thioäther- und Thioacetal-Carbanionen des Typs **N**²²⁾, ja sogar von Carbanionen in Nachbarschaft zum negativen Thiolat-schwefel **O**²³⁾ verglichen. Auch zusätzliche Allyl- oder Benzyl-Aktivierung können die Metallierung nicht vom Thioformyl-H verdrängen: selbst die Thioamide **K** ($R' = \text{Vinyl}$ oder Phenyl) werden dort metalliert (s. u.).



B. Erzeugung von Thiocarbamoyllithium-Verbindungen und Umsetzung mit Benzophenon

Nach der erfolgreichen Metallierung des Dimethyl-thioformamids (**Hb**) zu Dimethylthiocarbamoyllithium (**J**) interessierte nun auch das Verhalten am Stickstoffatom beliebig substituierter Thioformamide **1** in dieser Reaktion. Sie wurden durch Umsetzung sekundärer Amine mit Thioameisensäure-*O*-äthylester²⁴⁾ in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.



	R ¹	R ²		R ¹	R ²
1-3a	CH ₃	CH ₃	h	(CH ₃) ₃ C	H ₂ C=CHCH ₂
b	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	i	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂
c	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	j	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
d	CH ₃	C ₆ H ₅	k		-[CH ₂] ₄ -
e	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	l		-[CH ₂] ₅ -
f	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	m		-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -
g	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n		-[CH ₂] ₂ -N(CH ₃)-[CH ₂] ₂ -

²¹⁾ D. Seebach und A. K. Beck, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 1540 (1969); Chem. Ber. **105**, 3892 (1972); D. Seebach, Chem. Ber. **105**, 487 (1972).

²²⁾ E. J. Corey und D. Seebach, J. Org. Chem. **31**, 4097 (1966); D. Seebach, Synthesis **1969**, 17.

²³⁾ D. Seebach und K.-H. Geiß, Angew. Chem. **86**, 202 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 202 (1974); K.-H. Geiß, B. Seuring, R. Pieter und D. Seebach, Angew. Chem. **86**, 484 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 479 (1974).

²⁴⁾ R. Mayer und H. Berthold, Z. Chem. **3**, 310 (1963).

Zur Bestimmung der Metallierung $1 \rightarrow 2$ und als Derivatisierung nahmen wir zunächst das Elektrophil Benzophenon, dessen Produkte **3** den Vorzug haben, kristallin zu sein. Als Standardbedingungen für die Metallierungen gaben wir THF-Lösungen von **1** innerhalb einer Minute zu einer in einem -100°C -Bad gerührten Lösung von LDA in THF/Hexan, wobei sich in allen Fällen gelbe Lösungen bildeten. Zu diesen gaben wir in der Regel zwei Minuten nach beendeter Zugabe die äquivalente Menge Benzophenon in THF. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, sind nur bei den sterisch behinderten *tert*-butylsubstituierten Thioamiden **1b** und **1h** längere Metallierungszeiten nötig. Die Ausbeuten an Addukt **3** sind teilweise fast quantitativ; sie wurden in den meisten Fällen nicht optimiert. Diese Versuche zeigen, daß die Substituenten am Stickstoff von **1** in weiten Grenzen variiert werden können, und daß sich außer den offenkettigen *N*-Alkyl-, -Allyl- und -Benzylthioformamiden auch die entsprechenden Derivate von Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und 1-Methylpiperazin glatt metallieren und an Benzophenon addieren lassen. Das Diisopropylderivat **1f** konnten wir unter den verschiedensten Bedingungen (LDA, Lithiumdiäthylamid als Basen; Reaktionszeiten bei -100°C zwischen 3 und 120 min; Elektrophile: Benzophenon, D_2O , Trimethylchlorsilan, Propanal) nicht derivatisieren. Das Anilinderivat **1d** und das Diphenyl-thioformamid **1j** liefern instabile Lithiumverbindungen **2**: Addukt **3d** konnte nur zu 29% (spektroskopisch) nachgewiesen werden; das Verhalten von **2j** ist in Abschnitt D getrennt beschrieben.

Tab. 1. Metallierung verschiedener Thioformamide **1** und Umsetzung zu den Benzophenonaddukten **3**

1	Zeit [min] ^{a)}	Ausb. an Addukt 3 [%]		1	Zeit [min] ^{a)}	Ausb. an Addukt 3 [%]	
		spektroskop. ^{b)}	rein ^{c)}			spektroskop. ^{b)}	rein ^{c)}
a	3	85	80	g	3	64	10
b	5	61	42	h	15	69	54
	15	83	55	i	4	86	70
c	3	90	79	k	5	95	77
d	3	29	—	l	3	95	79
e	3	98	83	m	3	90	68
f	3 bis 120	—	—	n	3	82	60

a) Vom Beginn der Zugabe von **1** zur LDA-Lösung bis zum Beginn der Benzophenonzugabe.

b) Aus Gewicht und NMR-Spektrum des jeweiligen Rohproduktes bestimmt.

c) Nach einmaliger Umkristallisation.

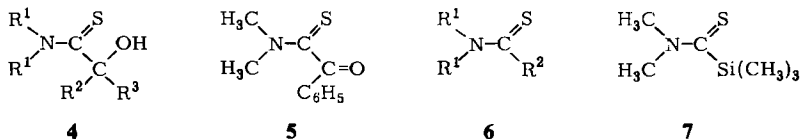
Die analytischen und spektroskopischen Daten der Benzilsäurethioamide **3** (Tab. 3) stehen in voller Übereinstimmung mit der angegebenen Struktur²⁵⁾.

C. Reaktionen der Lithiumderivate **2** mit anderen Elektrophilen

Wenn die neuen Lithiumreagenzien synthetisch nützlich sein sollen, müssen sie sich auch mit anderen Elektrophilen als Benzophenon in guten Ausbeuten umsetzen lassen. Als nächstes ließen wir daher einige Lithiumthiocarbamoyle **2** mit enolisierbaren und nicht

²⁵⁾ Über die aufschlußreichen Anisotropieeffekte in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **3** und anderer hier beschriebener Produkte der Metallderivate **2** werden wir getrennt berichten.

enolisierbaren Aldehyden (Propionaldehyd, Benzaldehyd) und Ketonen (Aceton, Cyclohexanon, 2-Cyclohexen-1-on, Dicyclohexylketon, Acetophenon, Chalkon), mit Benzoesäureester und Benzonitril, mit Alkylhalogeniden (Jodmethan, -äthan, -pentan) sowie mit dem Heteroelektrophil Trimethylchlorsilan reagieren. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, liefern die meisten dieser Umsetzungen die erwarteten Produkte 4–7 in guten Ausbeuten; Alkylierungen jedoch gelingen – auch bei Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) – mit steigender Kettenlänge der Alkylgruppe immer schlechter; andererseits erweisen sich die Lithiumorganyle 2 als ausgesprochene Carbonylophile (siehe Addukt 4i).



Tab. 2. Umsetzungen der Li-Verbindungen 2a, e, g und j mit Elektrophilen (außer Benzophenon)

2	Elektrophil	Nr.	R ¹	Addukt R ²	R ³	Ausb. [%]	
						spek- troskop. ^{a)}	rein ^{b)}
a	C ₂ H ₅ CHO	4a	CH ₃	H	C ₂ H ₅	80	65
a	C ₆ H ₅ CHO	4b	CH ₃	H	C ₆ H ₅	75	65
a	CH ₃ COCH ₃	4c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	85	75
a	Cyclohexanon	4d	CH ₃	–[CH ₂] ₅ –		65	50
a	2-Cyclohexen-1-on	4e	CH ₃	–CH=CH[CH ₂] ₃ –		50	–
a	C ₆ H ₅ COCH ₃	4f	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	65	50
a	C ₆ H ₅ CH=CHCOC ₆ H ₅	–	–	–	–	–	<5
a	C ₆ H ₅ CO ₂ CH ₃	5	–	–	–	85	75
a	C ₆ H ₅ CN	–	–	–	–	–	<5
a	CH ₃ J	6a	CH ₃	CH ₃	–	50	45
a	C ₂ H ₅ J	6b	CH ₃	C ₂ H ₅	–	70 ^{c)}	48 ^{e)}
a	C ₅ H ₁₁ J	–	–	–	–	–	<5 ^{d)}
a	(CH ₃) ₃ SiCl	7	–	–	–	–	36 ^{e)}
e	C ₆ H ₅ CHO	4g	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	86	70
g	C ₆ H ₅ CHO	4h	n-C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅	71	45
g	Dicyclohexylketon	4i	n-C ₄ H ₉	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	–	62
j	C ₆ H ₅ CHO	4j	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	57 ^{f)}	20

^{a)} Aus Gewicht und NMR-Spektren des jeweiligen Rohproduktes bestimmt.

^{b)} Nach einmaliger Umkristallisation, Destillation oder chromatographischer Reinigung (s. exp. Teil).

^{c)} Zusatz von 2 Äquivalenten HMPTA (siehe Arbeitsvorschrift im exp. Teil).

^{d)} Zusatz von 4 Äquivalenten HMPTA (siehe Arbeitsvorschrift im exp. Teil).

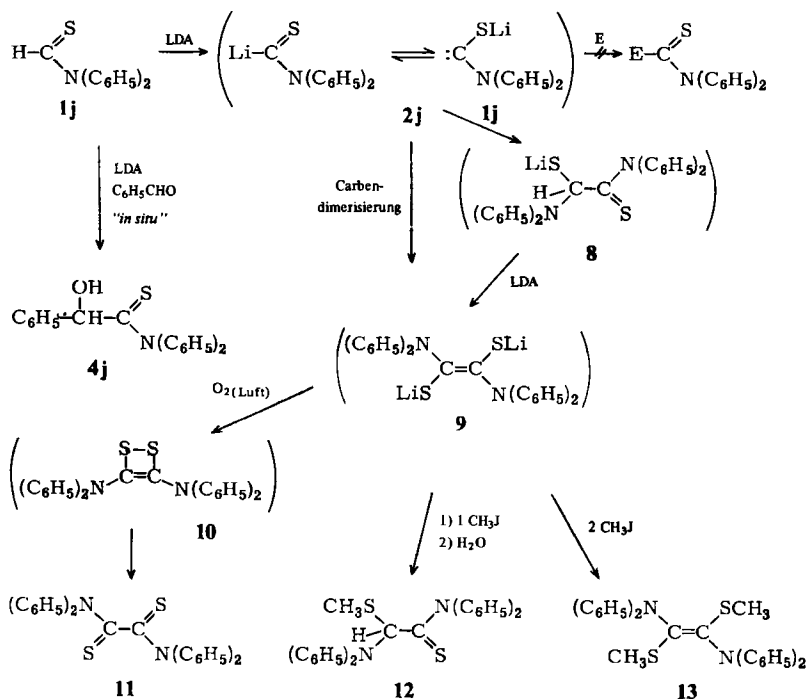
^{e)} Die Substanz konnte nicht analysenrein erhalten werden.

^{f)} „in-situ“-Reaktion, siehe exp. Teil.

D. Diphenyl-thiocarbamoyllithium

Die relativ geringe Ausbeute bei Umsetzung der *N*-Phenylverbindung 2d mit Benzophenon zum Addukt 3d und die Tatsache, daß wir bei diesem Versuch kein 2d zurückge-

wannen, ließen vermuten, daß aromatische Substituenten am Stickstoffatom der Thioformamide einen destabilisierenden Einfluß auf die entsprechenden Lithiumverbindungen haben. So war es nicht verwunderlich, daß das zweifach arylsubstituierte Diphenylthiocarbamoyllithium (**2j**) – auf gewohnte Weise erzeugt – sich z. B. nicht mit Propionaldehyd abfangen ließ; dagegen isolierten wir mit 80% Ausbeute das Dimere **11** (Schema 1). Gab man aber bei -100°C ein 1:1-Gemisch von **1j** und Benzaldehyd zu einer LDA-Lösung, so erhielt man das Addukt **4j** (57% Ausbeute, Schema 1).



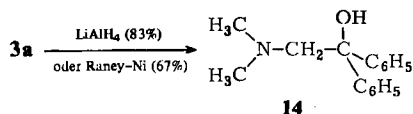
Schema 1. Folgereaktionen des Diphenyl-thiocarbamoyllithiums (**2j**)

Die Bildung ¹⁸⁾ des Dimeren **11** läßt sich, wie in Schema 1 dargelegt, auf zweierlei Weise erklären: a) entweder reagiert das Lithiumderivat **2j** schneller mit unmetallisiertem Vorläufer **1j** zu **8**, das von LDA zum Endithiolat **9** deprotoniert wird; b) oder aber das Thiocarbamoyllithium **2j** verhält sich wegen der geringeren Donorwirkung des Stickstoffs (vgl. oben L) wie ein Thiolatocarben und dimerisiert rasch zu **9**. Bei Luftzutritt während der Aufarbeitung geht **9** unter Oxidation – vielleicht über die Zwischenstufe eines Dithiacyclobutens **10**²⁶⁾ – in **11** über. Um das Vorliegen von **9** zu beweisen, versuchten wir, es mit Methyljodid abzufangen. Wir erhielten so tatsächlich das Monomethylderivat **12** (bis 70% Ausbeute) und das empfindliche, perheterosubstituierte Olefin **13** (s. exp. Teil).

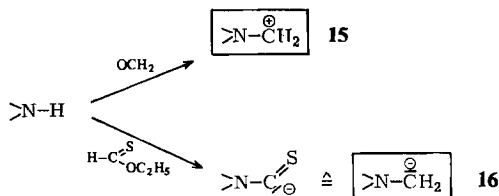
²⁶⁾ C. G. Krespan, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 3434 (1961); W. Küsters und P. de Mayo, ebenda **95**, 2384 (1973).

E. Umwandlungen von Thioamiden; reduktive Entschwefelung von 3a

Über die vielseitige Chemie der Thioamide gibt es ausführliche Übersichtsartikel²⁷⁾. Sie lassen sich z. B. in „normale“ Amide²⁸⁾ und in Thioester²⁹⁾ überführen, können durch Umsetzung mit Grignard-Verbindungen Vorläufer von Ketonen sein³⁰⁾ und haben durch die Methode der Sulfidkontraktion erneute Aufmerksamkeit auf sich gezogen³¹⁾. Schließlich führt ihre Reduktion auf elektrochemischem Weg³²⁾ oder mit Raney-Nickel³³⁾ oder Lithiumaluminiumhydrid³⁴⁾ zu Aminen. Ob die letztgenannte Reaktion auch mit den hier beschriebenen Benzophenonaddukten **3** möglich ist, haben wir am Beispiel der Verbindung **3a** untersucht. Sie läßt sich glatt in das Amin **14** umwandeln:



Man könnte die hier beschriebenen neuen, nucleophilen Reagenzien als Masken für die Umpolung der klassischen Mannich-Reaktion¹⁶⁾ und anderer Verfahren betrachten, bei denen aus einem sekundären Amin ein elektrophiles Aminomethylierungsreagenz **15** erzeugt wird: Durch Thioformylierung und Metallierung wird ein sekundäres Amin letztlich in ein nucleophiles Aminomethylierungsmittel^{16, 35)} **16** übergeführt.



Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für großzügige Unterstützung. Frau *E. Sauerwein*, Herrn *A. Schöнке*, Herrn *W. Kreiling*, Herrn *W. Löwenstein* und Herrn Dr. *U. Habermatz* (Gießen) danken wir für die Aufnahme von Spektren und für die Durchführung von Elementaranalysen. *W. Lubosch* war während der Durchführung dieser Untersuchung Graduiertenstipendiat; für die Gewährung eines Stipendiums ist *D. Enders* der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* zu Dank verpflichtet.

²⁷⁾ *W. Walter* und *J. Voss*, The Chemistry of Thioamides in The Chemistry of Amides (Herausgeber *J. Zabicky*) in The Chemistry of Functional Groups (Herausgeber *S. Patai*), Interscience Publishers, Div. of J. Wiley + Sons, New York and London 1970; *R. N. Hurd* und *G. DeLa-Mater*, Chem. Rev. **61**, 45 (1961); *E. V. Brown*, Synthesis **1975**, 358.

²⁸⁾ *B. Böttcher* und *F. Bauer*, Liebigs Ann. Chem. **568**, 218 (1950).

²⁹⁾ *M. A. T. Rogers*, J. Chem. Soc. **1950**, 3350.

³⁰⁾ *T. Yamaguchi*, *Y. Shimizu* und *T. Suzuki*, Chem. Ind. (London) **1972**, 380.

³¹⁾ *M. Roth*, *P. Dubs*, *E. Götschi* und *A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta **54**, 710 (1971); *P. Dubs*, *E. Götschi*, *M. Roth* und *A. Eschenmoser*, Chimia **24**, 34 (1970).

³²⁾ *K. Kindler*, Ber. Deut. Chem. Ges. **57**, 773 (1924).

³³⁾ *E. C. Kornfeld*, J. Org. Chem. **16**, 131 (1951).

³⁴⁾ *M. W. Cronyn* und *J. E. Goodrich*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3936 (1952).

³⁵⁾ Siehe auch die Herstellung von nucleophilen Aminomethylierungsmitteln über zinnorganische Verbindungen: *D. J. Peterson* und *J. F. Ward*, J. Organomet. Chem. **66**, 209 (1974). – Übersicht: *D. J. Peterson*, Organomet. Chem. Rev., Sect. A **7**, 295 (1972).

Experimenteller Teil

Über die Techniken zum Arbeiten mit lithiumorganischen Reagenzien und die Geräte siehe l. c.^{17b)}.

1. Darstellung der Thioformamide 1³⁶⁾

a) *Allgemeine Vorschrift für die Herstellung der Thioformamide 1 (außer 1f,j) aus sek. Aminen und Thioameisensäure-O-äthylester*: Zu 10 g (111 mmol) des Thioameisensäure-äthylesters²⁴⁾ gibt man nach einem von Mayer und Orgis empfohlenen Verfahren³⁷⁾ unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise 1 Moläquiv. (111 mmol) des reinen Amins. Es setzt sofort eine exotherme Reaktion ein. Bei festen Produkten erstarrt häufig das gesamte Reaktionsgemisch gegen Ende der Zugabe; in diesen Fällen wurden zur Erhaltung der Rührbarkeit etwa 10 ml Äthanol zugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde das Kühlbad für 15 min entfernt und dann das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingengt. Die Rückstände bestehen mit Ausnahme von 1d aus nahezu reinem 1 und werden vor der Metallierung einmal destilliert oder umkristallisiert.

N-tert-Butyl-N-methyl-thioformamid (1b): Ausb. 68%; Schmp. 49.5–50°C (Lit.³⁸⁾ 50–50.5°C), farblose Kristalle aus Benzol/Petroläther. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.40 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.16 (s, 3H, NCH₃), 9.13 (s, 1H, CHS).

N-Benzyl-N-methyl-thioformamid (1c): Ausb. 88%; Sdp. 135°C/3 Torr (Lit.³⁸⁾ 177–179°C/12 Torr), farbloses Gemisch von Öl und Kristallen. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.98, 3.02 ppm (s + s, 3H, CH₃), 4.52, 4.87 (s + s, 2H, CH₂), 7.05 (mc, 5H, C₆H₅), 8.99, 9.08 (s + s, 1H, CHS) (vgl. auch Lit.³⁸⁾).

N-Methyl-thioformanilid (1d): Ausb. 16%; Sdp. 102°C/0.6 Torr (Lit.³⁸⁾ 78°C/0.09 Torr), gelbes Öl. – ¹H-NMR (CCl₄): wie in Lit.³⁹⁾ angegeben.

N,N-Diäthyl-thioformamid (1e): Ausb. 89%; Sdp. 87°C/5 Torr (Lit.³⁸⁾ 107°C/11 Torr), hellgelbe Flüssigkeit. – ¹H-NMR (CCl₄): wie in Lit.⁴⁰⁾ angegeben.

N,N-Dibutyl-thioformamid (1g): Ausb. 84%; Sdp. 152°C/12 Torr (Lit.³⁸⁾ 152–153°C/12 Torr), gelbes Öl. – ¹H-NMR (CCl₄): wie in Lit.⁴⁰⁾ angegeben.

N-Allyl-N-tert-butyl-thioformamid (1h): Ausb. 55%; Sdp. 82°C/0.4 Torr, hellgelbe Flüssigkeit. – IR (Film): 3075, 2970, 1656, 1480, 1190, 1077, 960 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.42 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.43 (mc, 2H, CH₂), 4.80–5.20 (m, 2H, =CH₂), 5.40–6.10 (m, 1H, CH=), 9.21 (s, 1H, CHS).

N,N-Dibenzyl-thioformamid (1i): Ausb. 87%; Schmp. 74°C, farblose Nadeln aus Äthanol. – IR (Film): 3060, 3030, 2920, 1603, 1585, 1490, 1440, 1355, 1210, 1130, 1078, 1010, 750, 695 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 4.33 ppm (s, 2H, NCH₂), 4.77 (s, 2H, NCH₂), 7.04 (mc, 10H, C₆H₅), 9.24 (s, 1H, CHS).

1-Thioformylpyrrolidin (1k): Ausb. 89%; Sdp. 75°C/0.3 Torr, leicht gelbe Flüssigkeit, die bei ca. 30°C erstarrt; farblose, grobe Kristalle aus Äthanol/Cyclohexan (Lit.⁴¹⁾ Sdp. 157–160°C/16 Torr; Schmp. 31.5–32.5°C). – ¹H-NMR (CCl₄): wie in Lit.⁴⁰⁾ angegeben.

1-Thioformylpiperidin (1l): Ausb. 88%; Sdp. 122°C/5 Torr (Lit.³⁸⁾ 143–145°C/11 Torr), gelbes Öl. – ¹H-NMR (CCl₄): wie in Lit.⁴⁰⁾ angegeben.

³⁶⁾ Dimethyl-thioformamid wurde von der Firma Fluka GmbH, Neu-Ulm, bezogen.

³⁷⁾ R. Mayer und J. Orgis, Z. Chem. 4, 457 (1964).

³⁸⁾ W. Walter und G. Maerten, Liebigs Ann. Chem. 669, 66 (1963).

³⁹⁾ W. Walter und R. F. Becker, Tetrahedron 28, 1705 (1972).

⁴⁰⁾ L. Maier, Helv. Chim. Acta 53, 1216 (1970).

⁴¹⁾ M. Seefelder, Chem. Ber. 99, 2678 (1966).

4-Thioformylmorpholin (**1m**): Ausb. 84%; Schmp. 67°C (Lit.³⁸) 67–68°C), farblose Schuppen aus Benzol/Petroläther. — ¹H-NMR (CCl₄): wie in Lit.⁴⁰) angegeben.

1-Methyl-4-thioformylpiperazin (**1n**): Ausb. 82%; Schmp. 37°C, farblose Kristalle aus Äther/Cyclohexan. — IR (Film): 2935, 2785, 1496, 1440, 1280, 1239, 1140, 1029 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.27 ppm (s, 3H, CH₃), 2.47 (mc, 4H, CH₂N¹CH₂), 3.62 (t, 2H, N⁴CH₂), 3.97 (t, 2H, N⁴CH₂), 8.97 (s, 1H, CHS).

b) *N,N*-Diisopropyl-thioformamid (**1f**) synthetisierten wir nach *Walter und Maerten*³⁸) durch Thioformylierung von Diisopropylamin mit Natriumhydrogensulfid/Chloroform. Ausb. 52%; Schmp. 68°C, farblose Plättchen aus Ligroin; Sdp. 95°C/1 Torr (Lit.³⁸) Schmp. 60.0–60.5°C und 67.5–68.5°C, Sdp. 115–117°C/12 Torr). — ¹H-NMR (CDCl₃): wie in Lit.⁴²) angegeben.

c) *Darstellung von N,N*-Diphenyl-thioformamid (**1j**): Analog einer von *Scheeren, Ooms und Nivard*⁴³) angegebenen Vorschrift werden 25 g (0.14 mol) *N,N*-Diphenyl-formamid in 1 Liter Äther gelöst und unter gutem Rühren mit 270 g (0.61 mol) P₄S₁₀ und daraufhin 16.8 g (0.20 mol) Natriumhydrogencarbonat portionsweise versetzt. Man läßt 5 h unter Rückfluß sieden, läßt dann abkühlen und saugt vom Feststoff ab. Nach Eindampfen des Ätherfiltrats im Rotationsverdampfer bleibt ein gelber Kristallbrei zurück, der zweimal umkristallisiert wird. Ausb. 49%; Schmp. 108°C (Lit.⁴⁴) 108–109°C), gelbe Nadeln aus Äthanol. — ¹H-NMR (CDCl₃): wie in Lit.⁴⁵) angegeben.

2. Allgemeine Vorschrift für die Metallierung der Thioformamide **1** zu den Li-Verbindungen **2** und Umsetzung mit Elektrophilen zu höheren Thioamiden

Kühlbäder: In einem flachen Dewargefäß von 12 cm Durchmesser und 7 cm Tiefe gibt man zu Pentan so lange flüssigen Stickstoff, bis die gewünschte Temperatur erreicht ist; um ein Bad mit größerer Kühlkapazität zu erhalten und dauerndes Nachschütten von fl. Stickstoff zu vermeiden, kann man auch Methanol (Schmp. –98°C) oder Tetrahydrofuran (Schmp. –110°C) so lange mit fl. Stickstoff versetzen, bis diese Lösungsmittel erstarren.

Lithium-diisopropylamidlösungen: In einem 100-ml-Rundkolben versetzt man die Lösung von 1.01 g (1.4 ml, 10 mmol) Diisopropylamin in 30 ml absol. THF bei –78°C unter Rühren mit 10 mmol einer Hexanlösung von *n*-Butyllithium (ca. 1.6 mol) und rührt 10 min weiter.

Metallierung 1 → 2 und Umsetzung mit den Elektrophilen: Man kühlt – wie oben angegeben – das –78°C-Bad auf ca. –100°C ab und gibt innerhalb 1 min 10 mmol des in 2 ml THF gelösten Thioformamids zu. Es entstehen gelbe (nur bei **1b** farblose) Lösungen, die nach einigen min (s. Tab. 1) mit den entsprechenden, ebenfalls in (10 ml) THF gelösten Elektrophilen versetzt werden. Nach beendeter Elektrophilzugabe läßt man innerhalb 1 h auf –70°C aufwärmen, gibt bei dieser Temp. 0.60 g (0.57 ml, 10 mmol) Eisessig hinzu und nimmt den Kolben aus dem Bad. Der Inhalt wird in 70 ml Wasser gegossen. Dreimalige Extraktion mit je 50 ml CH₂Cl₂/CHCl₃ (1 : 1), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Rotationsverdampfer liefert Rohprodukte, die umkristallisiert, destilliert oder chromatographiert werden.

Modifikation für die Alkylierung von 2a (s. Tab. 2): Zur Äthylierung und Pentylierung von **2a** wurden der THF-Lösung von Diisopropylamin vor dem Abkühlen auf –78°C 2 bzw. 4 Mol-äquiv. Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) zugesetzt.

⁴²) A. Loewenstein, A. Melera, P. Rigny und W. Walter, J. Phys. Chem. **68**, 1597 (1964).

⁴³) J. W. Scheeren, P. H. J. Ooms und R. J. F. Nivard, Synthesis **1973**, 149.

⁴⁴) R. Willstätter und Th. Wirth, Ber. Deut. Chem. Ges. **42**, 1908 (1909).

⁴⁵) M. Radau und K. Hartke, Arch. Pharm. (Weinheim) **305**, 737 (1972).

Tab. 3. Elementaranalysen, Schmelzpunkte (Lösungsmittel zur Umkristallisation) oder Siedepunkte und IR-Spektren²⁵⁾ der Thioamide 3 – 7 (Ausbeuten s. Tab. 1 und 2)

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	Schmp. [°C] (Lösungsmittel zum Umkrist.; Kristallform), Sdp. [°C/Torr] ^{a)}	OH-Banden im IR (Lösungsmittel) cm ⁻¹
2-Hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl- 2,2-diphenylthioacetamid (3a)	C ₁₆ H ₁₇ NOS (271.4)	Ber. 70.81 6.31 5.16 Gef. 70.64 6.22 5.16	134 (CHCl ₃ /Äther/Pentan; farblose Blättchen)	(KJ) 3190
<i>N-tert</i> -Butyl-2-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2,2-diphenyl- thioacetamid (3b)	C ₁₉ H ₂₃ NOS (313.5)	Ber. 72.80 7.39 4.46 Gef. 72.88 7.30 4.43	142 (CHCl ₃ /Äther/Pentan; farblose Kristalle)	(KJ) 3055
<i>N</i> -Benzyl-2-hydroxy- <i>N</i> -methyl- 2,2-diphenylthioacetamid (3c)	C ₂₂ H ₂₁ NOS (347.5)	Ber. 76.04 6.09 4.03 Gef. 75.93 6.01 4.18	147.5 (^{b)} ; farblose Nadeln)	(KJ) 3200
2-Hydroxy- <i>N</i> -methyl-2,2- diphenylthioacetamid (3d)	C ₁₈ H ₂₁ NOS (299.4)	Ber. 72.20 7.06 4.67 Gef. 72.33 7.15 4.78	163 (CHCl ₃ /Äther/Pentan; lange farblose Kristalle)	(KJ) 3130
<i>N,N</i> -Diäthyl-2-hydroxy- 2,2-diphenylthioacetamid (3e)	C ₂₂ H ₂₉ NOS (355.6)	Ber. 74.31 8.22 3.93 Gef. 74.58 8.33 4.03	87 (Äthanol; farblose strahlige Schuppen)	(KJ) 3125
<i>N</i> -Allyl- <i>N-tert</i> -butyl-2-hy- droxy-2,2-diphenylthio- acetamid (3h) ^{d)}	C ₂₁ H ₂₅ NOS (339.5)	Ber. 74.29 7.42 4.12 Gef. 74.12 7.35 4.26	129.5 (Äthanol; farblose verfilzte Nadeln)	(KJ) 3055
<i>N,N</i> -Dibenzyl-2-hydroxy- 2,2-diphenylthioacetamid (3i)	C ₂₈ H ₂₃ NOS (423.6)	Ber. 79.39 5.94 3.30 Gef. 79.55 5.97 3.32	101 (Benzol/Petroläther; farblose Kristallbüschel)	(KJ) 3110
1-(Hydroxydiphenylthio- acetyl)pyrrolidin (3k)	C ₁₈ H ₁₉ NOS (297.4)	Ber. 72.69 6.43 4.70 Gef. 72.80 6.49 4.78	137 (CHCl ₃ /Äther/Pentan; farblose Schuppen)	(KJ) 3180
1-(Hydroxydiphenylthio- acetyl)piperidin (3l)	C ₁₉ H ₂₁ NOS (311.5)	Ber. 73.27 6.79 4.49 Gef. 73.76 6.90 4.54	139.5 (CHCl ₃ /Äther/Pentan; lange, farblose Nadeln)	(KJ) 3080
4-(Hydroxydiphenylthio- acetyl)morpholin (3m)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ S (313.4)	Ber. 68.97 6.11 4.46 Gef. 69.14 6.07 4.50	143.5 (^{b)} ; kurze, farbl. Nadeln)	(KJ) 3170

Tab. 3 (Fortsetzung)

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	Schmp. [°C] (Lösungsmittel zum Umkryst.; Kristallform), Sdp. [°C/Torr] ^{a)}	OH-Banden im IR (Lösungsmittel) cm ⁻¹
1-(Hydroxydiphenyl-thio- acetyl)-4-methylpiperazin (3b) ^{e)}	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ (326.5)	Ber. 69.90 6.79 8.58 Gef. 69.46 6.71 8.41	166 (Essigester; gelbes Kristallpulver)	(KJ) 3140
2-Hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl- thiobutramid (4a) ^{f)}	C ₆ H ₁₃ NOS (147.2)	Ber. 48.94 8.90 9.51 Gef. 48.89 8.91 9.05	80/0.01 (gelbes Öl)	(Film) 3280
2-Hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl- 2-phenyl-thioacetamid (4b) ^{g)}	C ₁₀ H ₁₃ NOS (195.3)	Ber. 61.51 6.71 7.17 Gef. 61.33 6.73 7.29	100 (CHCl ₃ /Äther/Pentan; hellbeige Kristalle)	(KJ) 3265
2-Hydroxy-2, <i>N,N</i> -trimethyl- thiopropionamid (4c) ^{b)}	C ₆ H ₁₃ NOS (147.2)	Ber. 48.94 8.90 9.51 Gef. 48.86 9.14 10.01	80/0.03 (gelbes Öl)	(Film) 3400, 3230
<i>N,N</i> -Dimethyl-1-hydroxy- 1-cyclohexancarbothioamid (4d) ¹⁾	C ₉ H ₁₇ NOS (187.3)	Ber. 57.71 9.15 7.48 Gef. 58.14 9.10 7.55	98.5 (Äther/Pentan; farblose Kristalle)	(KJ) 3370
1-Hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl- 2-cyclohexen-1-carbothio- amid (4e)	d)			(Film) 3200
2-Hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl- 2-phenyl-thiopropion- amid (4f) ^{k)}	C ₁₁ H ₁₅ NOS (209.3)	Ber. 63.12 7.22 6.69 Gef. 62.48 7.16 7.01	66.5 (Äther/Pentan; beige Kristalle)	(Film) 3385, 3175
<i>N,N</i> -Dimethylphenyl-glyoxyl- säure-thioamid (5) ¹⁾	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ NOS (198.3)	Ber. 60.57 8.13 7.06 Gef. 60.13 8.41 7.37	83 (^m); gelbe, derbe Kristalle)	
<i>N,N</i> -Dimethyl-thioacet- amid (6a) ⁿ⁾	(osmometr. Benzol 102, ber. 103.2)		72.5 (Lit. ^{46,47}) 73–74 (Äther/Pentan; farblose Nadeln), 70/1	
<i>N,N</i> -Dimethyl-thiopropion- amid (6b) ^{o)}	s. Lit. ⁴⁶⁾			

Tab. 3 (Fortsetzung)

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse			Schmp. [°C] (Lösungsmittel zum Umkrist.; Kristallform), Sdp. [°C/Torr] ^{a)}	OH-Banden im IR (Lösungsmittel) cm ⁻¹
		C	H	N		
<i>N,N</i> -Dimethyl-1-(trimethylsilyl)-thioformamid (7) ^{p)}					63/0.2 (gelbes Öl)	
<i>N,N</i> -Diäthyl-2-hydroxy-2-phenyl-thioacetamid (4g)	C ₁₂ H ₁₇ NOS (223.3)	Ber. 64.53	7.67	6.27	144/0.05 (^{q)} ; farblos, dickfl. Öl)	(Film) 3220
<i>N,N</i> -Dibutyl-2-hydroxy-2-phenyl-thioacetamid (4h)	C ₁₆ H ₂₅ NOS (279.5)	Ber. 68.77	9.01	5.01	nicht destillierbar ^{r)} (gelbes, zähes Öl)	(Film) 3220
<i>N,N</i> -Dibutyl-2,2-dicyclohexyl-2-hydroxy-thioacetamid (4i) ^{s)}	C ₂₂ H ₄₁ NOS (367.6)	Ber. 71.87	11.24	3.81	100–101 (Äthanol; farblos, derbe Kristalle)	(KJ) 3100

^{a)} Übadtemp. bei Kurzwegdestillation. — ^{b)} Rohkristallisiert erst mit Methanol, dann Pentan gewaschen und aus CHCl₃ durch Füllen mit Äther/Pentan umkristallisiert. — ^{c)} Analysereine Substanz konnte bisher nicht erhalten werden; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.60 ppm (s, 3H, CH₃), 5.54 (s, 1H, OH), 6.2–7.4 (m, arom. H). — ^{d)} ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.78 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.08 (m, 2H, CH₂), 4.50 (m, 3H, CH=CH₂), 6.60 (s, 1H, OH), 7.66 (m, 10H, C₆H₅) — ^{e)} ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.52 ppm (mc, 2H, N⁺CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.39 (mc, 2H, N⁺CH₂), 3.42 (mc, 2H, N⁺CH₂), 4.47 (mc, 2H, N⁺CH₂), 6.69 (s, 1H, OH), 7.36 (mc, 10H, C₆H₅). — ^{f)} ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.80–1.80 ppm (m, 5H, CH₃CH₂), 3.27 (s, 3H, NCH₃), 3.42 (s, 3H, NCH₃), 3.90 (br. s, 1H, OH), 4.20 (mc, 1H, CH). — ^{g)} ¹H-NMR (CDCl₃/CCl₄): δ = 3.05 ppm (s, 3H, NCH₃), 3.45 (s, 3H, NCH₃), 5.10 (AB-q, 2H, OH + CH), 7.26 (mc, 5H, C₆H₅). — ^{h)} ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.50 ppm (s, 6H, CH₃), 3.45 (s, 6H, NCH₃), 4.77 (br. s, 1H, OH). — ⁱ⁾ ¹H-NMR (CDCl₃/CCl₄): δ = 1.00–2.25 ppm (m, 10H, CH₂), 3.50 (s, 6H, NCH₃), 4.10 (s, 1H, OH). — ^{j)} Flüssigkeit, isoliert durch Dünnschichtchromatographie des Rohöls, auf Silicagel (2 mm Schichtdicke) mit Essigester/Äther/Pentan (1 : 6 : 8) als Laufmittel, R_F = 0.33; die Substanz konnte nicht analyserein erhalten werden; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.60–2.70 ppm (m, 6H, CH₃), 3.40 (s, 3H, NCH₃), 3.48 (s, 3H, NCH₃), 5.65 (s, 1H, OH), 5.50–6.20 (m, 2H, CH=CH). — ^{k)} ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.78 ppm (s, 3H, CH₃), 2.85 (br. s, 3H, NCH₃), 3.42 (br. s, 3H, NCH₃), 5.44 (br. s, 1H, OH), 7.25 (mc, 5H, C₆H₅). — ^{l)} ¹H-NMR (CCl₄): δ = 3.14 ppm (s, 3H, NCH₃), 3.45 (s, 3H, NCH₃), 7.40 (mc, 3H, *m*-u. *p*-Phenylprotonen), 7.84 (mc, 2H, *o*-Phenylprotonen). — ^{m)} Rohöl in wenig CHCl₃ aufgenommen, Rohprodukt mit Äther/Pentan gefällt und aus Äthanol umkristallisiert. — ⁿ⁾ ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.23 ppm (t, 3H, CH₃), 2.64 (q, 2H, CH₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃), konnte nicht isoliert werden, da Spuren von 1a hartnäckig anhaften; ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.23 ppm (t, 3H, CH₃), 2.64 (q, 2H, CH₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 3.33 (s, 3H, NCH₃); IR-Daten siehe Lit. ⁴⁹⁾. — ^{o)} Substanz ist bei Raumtemp. stark zersetzlich. — ^{p)} Nach der Destillation wurde 4g durch Chromatographie über Silicagel mit Benzol/Essigester (15 : 1) als Laufmittel; R_F ≈ 0.7. — ^{q)} MS (70 eV): m/e = 367 (1%, M⁺), 284 (22), 212 (16), 194 (15, (c-C₆H₁₁)₂CO⁺), 173 (34, (C₄H₉)₂NCS⁺), 140 (60), 128 (15, (C₄H₉)₂N⁺), 111 (48, c-C₆H₁₁CO⁺), 93 (100), 57 (24, C₄H₉⁺).

⁴⁶⁾ P. Reynaud, R. C. Moreau und J.-P. Samama, Bull. Soc. Chim. France 1965, 3623.

⁴⁷⁾ A. Ray und D. N. Sathyanarayana, Bull. Chem. Soc. Japan 45, 2712 (1972).

⁴⁸⁾ R. C. Neumann Jr. und L. Brewster Yong, J. Phys. Chem. 69, 1777 (1965).

⁴⁹⁾ C. Collard-Charon und M. Renson, Bull. Soc. Chim. Belges 72, 304 (1963).

Die Ausbeuten, Schmelz- oder Siedepunkte, Lösungsmittel zur Umkristallisation, IR- und einige NMR-Spektren²⁵⁾ der so hergestellten Thiocarbamoylierungsprodukte 3–7 finden sich in den Tab. 1 und 2 im allgemeinen Teil sowie in Tab. 3. Die *in-situ*-Reaktion zwischen *N,N*-Diphenyl-thioformamid und Benzaldehyd ist unten beschrieben.

3. Reaktionen des *N,N*-Diphenyl-thioformamids zu 4j, 11–13

in-situ-Reaktion zu 2-Hydroxy-2,*N,N*-triphenyl-thioacetamid (4j): Ein Gemisch von 0.94 g (5 mmol) *N,N*-Diphenyl-thioformamid (1j) und 0.53 g (5 mmol) Benzaldehyd, in 12 ml THF gelöst, wird bei -100°C innerhalb von 5 min zu einer Lösung von 5 mmol Lithiumdiisopropylamid (s. o.) in 15 ml THF gespritzt. Die dunkelgelbe Reaktionslösung wird 1 h unter Rühren langsam bis -50°C aufgewärmt, mit 0.30 g (0.29 ml, 5 mmol) Eisessig neutralisiert und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Das braungelbe, feste Rohprodukt kristallisiert man aus Essigester um. Braungelbes, sehr feinkörniges Kristallinat vom Schmp. 164°C , Ausb. 57%. – IR (KJ): 3225 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.12\text{ ppm}$ (AB-q, 2H, OH + CH), 7.05 (mc, 15H, C_6H_5). $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NOS}$ (319.4) Ber. C 75.20 H 5.36 N 4.38 Gef. C 74.89 H 5.32 N 4.39

Tetraphenyl-dithiooxamid (11): Im folgenden Experiment sollte ursprünglich das Diphenyl-thiocarbamoyllithium (2j) mit Propionaldehyd abgefangen werden: 0.94 g (5 mmol) 1j, in 7 ml THF gelöst, wurde wie unter 2. beschrieben metalliert. Nach 3 min wurde eine THF-Lösung von 0.31 g (5 mmol) Propionaldehyd zugegeben. Die Farbe der Reaktionslösung wechselte spontan von tiefgelb nach zitronengelb. Nach einstündigem Aufwärmen bis -70°C wurde mit 0.30 g (5 mmol) Eisessig neutralisiert. Die Aufarbeitung lieferte ein rotes zähes Rohprodukt, das mit wenig Äthanol gewaschen und schließlich aus Acetonitril umkristallisiert wurde. Man erhielt dunkelrote, „körnige“ Kristalle vom Schmp. 283°C , Ausb. 80%.

IR (KJ): 3050, 1585, 1485, 1380–1355, 1260, 1190, 1074, 1050, 761, 690, 643, 568 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 6.71, 7.27\text{ ppm}$ (mc + mc). – MS (70 eV): $m/e = 426$ (7%), 425 (16), 424 (56, M^+), 360 (36), 315 (5), 313 (3), 256 (10), 223 (9), 214 (7), 213 (17), 212 (100, $\text{M}^+ / 2$), 180 (15), 109 (33), 77 (57, C_6H_5^+), 51 (20).

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2$ (424.6) Ber. C 73.45 H 4.74 N 6.59 Gef. C 72.51 H 4.70 N 6.37

2-Diphenylamino-2-methylthio-*N,N*-diphenyl-thioacetamid (12): 0.95 g (5 mmol) 1j werden zu 5 mmol -100°C kalter LDA-Lösung gegeben und unter Aufwärmen der Reaktionslösung bis -65°C 0.5 h metalliert. Dann gibt man 0.75 g (5 mmol) Methyljodid hinzu, rührt bei weiterem Aufwärmen bis ca. 30°C noch 1.25 h und arbeitet schnell auf (s. o.). Die gelbbraune Rohsubstanz wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 70% (spektroskop.), kanariengelbe Kristalle vom Schmp. 154°C .

IR (KJ): 3040, 3000, 2943, 2020, 1590, 1495, 1362, 1338, 1248, 1172, 1049, 740, 697, 649, 590 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.90\text{ ppm}$ (s, 3H, CH_3), 6.54 (mc, 1H, CH), 6.83–7.31 (m, 20H, C_6H_5).

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}_2$ (440.6) Ber. C 73.59 H 5.49 N 6.35 Gef. C 73.72 H 5.46 N 6.20

1,2-Bis(diphenylamino)-1,2-bis(methylthio)äthlen (13): Die Mutterlauge der Umkristallisation von 12 wird im Rotationsverdampfer eingedampft und der braune Rückstand durch zweimalige Dünnschichtchromatographie fraktioniert: a) Silicagel (2 mm Schichtdicke), Laufmittel Benzol/Pentan (3:1); die Hauptfraktion wird isoliert und b) nochmals auf Silicagel (2 mm Schichtdicke) mit CCl_4 /Äther (15:1) als Laufmittel gereinigt; die Hauptfraktion ($R_F = 1$) wird mit THF eluiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels aus Benzol/Pentan umkristallisiert. Ausb. 15% (spektroskop.), 16% (nach DC); orangegelbe, stäbchenförmige Kristalle vom Schmp. 192°C .

IR (KJ): 3060, 3035, 2925, 1588, 1491, 1308, 1290, 1275, 1240, 1101, 1077, 951, 691, 632, 596 cm^{-1} . – UV (Cyclohexan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 265 (4.1), 304 (4.2), 348 nm (3.8). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta =$

2.00 ppm (s, 6H, SCH₃), 6.80 (mc, 20H, C₆H₅). – MS (70 eV): $m/e = 456$ (19%), 455 (36), 454 (100, M⁺), 440 (16), 439 (36), 438 (96), 391 (19), 360 (79), 256 (17), 239 (19), 227 (19, M⁺/2), 224 (39), 212 (31, (C₆H₅)₂NCS⁺), 180 (35), 168 (32), 167 (19), 121 (17), 109 (35), 77 (75, C₆H₅⁺), 51 (35), 28 (35).

C₂₈H₂₆N₂S₂ (454.7) Ber. C 73.96 H 5.76 N 6.16 Gef. C 73.87 H 5.73 N 6.11

4. Reduktive Entschwefelung

2-Hydroxy-N,N-dimethyl-2,2-diphenyläthylamin (14) aus **3a**: Zu einer Suspension von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF gibt man die Lösung von 1 g (3.7 mmol) **3a** in 10 ml THF, kocht 2 h unter Rückfluß und läßt in 0.5 h abkühlen (alles unter Rühren). Man versetzt vorsichtig nacheinander mit 2 ml Wasser, 6 ml 4 N KOH und nochmals 6 ml Wasser. Man filtriert, kocht den Niederschlag mit 30 ml THF aus und dampft die vereinigten THF-Lösungen im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird durch mehrmaliges Versetzen mit Benzol und Eindampfen getrocknet. Das gelbe, ölige Rohprodukt wird in 25 ml Äther mit Aktivkohle erhitzt, was ein farbloses, gelegentlich in Nadeln kristallisierendes Öl liefert. Ausb. 83%; Schmp. 44°C; Schmp. des Hydrochlorids 235°C (Lit.⁵⁰) 228–230°C; Schmp. des Pikrats 185.5°C.

⁵⁰ N. B. Chapman und D. J. Triggle, J. Chem. Soc. 1963, 4835.