

Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen. V¹⁾

Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Schwefelkohlenstoff auf methylenaktive Nitrile²⁾

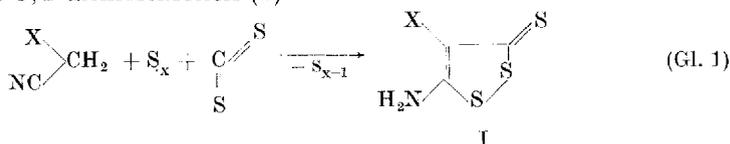
VON KARL GEWALD

Inhaltsübersicht

Nitrile, die in α -Stellung eine aktive Methylengruppe besitzen, reagieren mit Schwefelkohlenstoff und Schwefel basenkatalysiert zu 5-Amino-1,2-Dithiolthionen-(3), die sich in Gegenwart von starken Basen in Isothiazolderivate umlagern.

Elementarer Schwefel wird bekanntlich von einer Vielzahl nucleophiler Reagenzien leicht angegriffen³⁾. In vielen Fällen führt eine solche Umsetzung (Thiolierung) nur dann zum bleibenden Ergebnis, wenn die in einem Gleichgewicht intermediär auftretenden Zwischenverbindungen durch Zusatz weitere Komponenten in einer Sekundärreaktion stabilisiert werden⁴⁾.

Wie wir bereits andeuteten⁵⁾, reagieren methylenaktive Nitrile mit Schwefel und Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Aminen in Dimethylformamid als Lösungsmittel bereits bei Raumtemperatur unter Bildung von 4-subst. 5-Amino-1,2-dithiolthionen-(3)



- a: X = CN
 b: X = COOC₂H₅
 c: X = COOCH₃
 d: X = CONH₂

¹⁾ IV. Mitt.: J. prakt. Chem. **81**, 205 (1965).

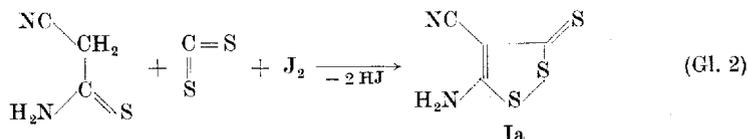
²⁾ Aus der Habil.-Schrift K. GEWALD, TU Dresden 1964.

³⁾ Siehe z. B. W. A. PRYOR, Mechanisms of Sulfur Reactions, McGraw-Hill Book Company Inc. New York 1962.

⁴⁾ Siehe z. B. F. ASINGER, W. SCHÄFER, K. HALCOUR, A. SAUS u. H. TRIEM, Angew. Chem. **75**, 1050 (1963).

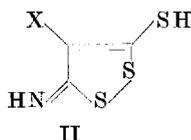
⁵⁾ K. GEWALD, Z. Chem. **3**, 26 (1963).

Es handelt sich bei der Umsetzung offensichtlich um die Thiolierung einer zunächst entstehenden Dithiosäure bzw. deren Anion, gekoppelt mit einer nucleophilen Cycloaddition an der Nitrilgruppe. Die Reaktion steht in enger Beziehung zur Trithionbildung aus Enaminen, Schwefelkohlenstoff und Schwefel⁶⁾. Ia entsteht in hoher Ausbeute auch bei der Einwirkung von Jod oder Schwefel auf ein äquimolares Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Cyanthioacetamid (Gl. (2)). Damit wird gleichzeitig die in Gl. (1) formulierte Reaktion bestätigt.



Es handelt sich bei I um äußerst schwach basische Amine (Ib löst sich gerade noch in konz. Salzsäure). Da sie nicht die für primäre (aromatische) Amine typischen Reaktionen wie Azomethin- oder Diazoniumsalzbildung eingehen, ist ein einfacher chemischer Nachweis für die Aminstruktur nicht möglich. Leicht zugänglich ist lediglich das N-Acetylderivat, das sich auch — wie Trithione im allgemeinen⁷⁾ — in das Methyljodid-Addukt überführen läßt.

Die UR-Spektren (s. Tab. 1) sprechen jedoch für die Aminof orm und nicht für die tautomere Form II. (Keine SH-Valenzschwingung. Die zusätzliche NH-Valenzschwingung dürfte vermutlich durch Assoziation, wie man sie z. B. auch bei primären Thioamiden beobachtet⁸⁾, hervorgerufen werden.)



Für den schon lange bekannten Xanthanwasserstoff, dem die Amino-trithione I in ihrem Verhalten gleichen, ist in letzter Zeit ebenfalls die Aminof orm nachgewiesen worden⁹⁾.

Wie wir ebenfalls angedeutet hatten⁵⁾, erhält man die Verbindungen vom Typ I auch, wenn man das aus Schwefelkohlenstoff und Nitril hergestellte Dinatriumsalz der Bis-mercapto-methylen-Verbindung III¹⁰⁾ (Gl. (3))

⁶⁾ J. FABIAN, K. GEWALD u. R. MAYER, *Angew. Chem.* **75**, 90 (1963); R. MAYER, P. WITTIG, J. FABIAN u. R. HEITMÜLLER, *Chem. Ber.* **97**, 654 (1964).

⁷⁾ Vgl. B. BÖTTCHER u. A. LÜTTRINGHAUS, *Liebigs Ann. Chem.* **557**, 89 (1947).

⁸⁾ M. DAVIES u. W. J. JONES, *J. chem. Soc. (London)* **1958**, 955.

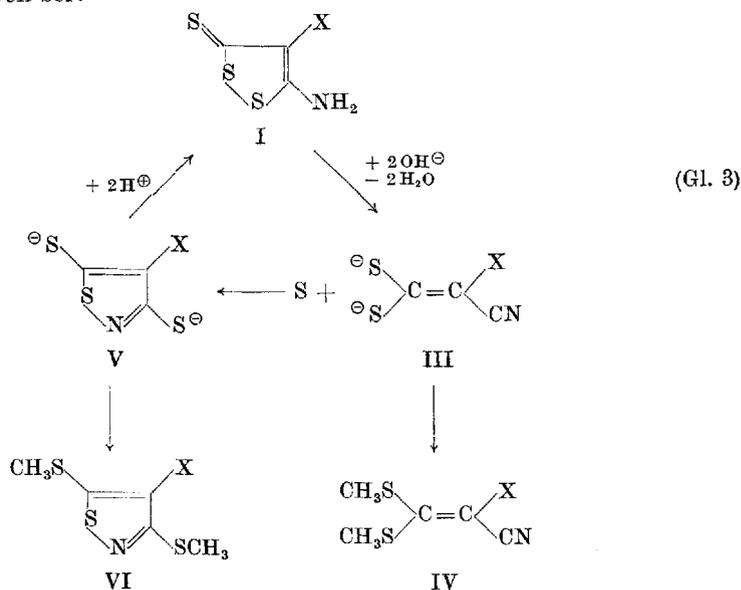
⁹⁾ H. J. EMELEUS, A. HAAS u. N. SHEPPARD, *J. chem. Soc. (London)* **1963**, 3165.

¹⁰⁾ R. GOMPPER u. W. TÖPFL, *Chem. Ber.* **95**, 2861 (1962).

Tabelle 1
UR- und UV-Spektren der Aminotrithione I

Nr.	X	Charakt. UR-Banden (fest in KBr) [cm^{-1}]					λ_{max} in Methanol [nm] (log ϵ)
		ν NH	ν CO	ν CN	δ NH	ν C = C	
Ia	CN	3180	—	2220	1620	1515	232 (4,41)
		3262					282 (3,96) sh
		3370					309 (4,53)
							367 (4,29)
Ic	COOCH ₃	3120	1668	—	—	1570	248 (4,09)
		3170					292 (4,24)
		3290					311 (4,32)
							374 (3,79)

mit Schwefel behandelt und das Reaktionsgemisch ansäuert. Unabhängig von uns ist diese Synthesever variante, die über ein Isothiazolderivat als Zwischenstufe verläuft, für Ia auch von E. SÖDERBÄCK beschrieben worden¹¹⁾. (Die vom Autor angegebene Imino-thionform für Ia entspricht allerdings nicht unseren Befunden.) Der gleiche Autor beschreibt im Prinzip auch das Verhalten von Ia gegenüber Alkalien, so daß hier nur noch eine kurze Übersicht gegeben sei:



a: X = CN

b: X = COOCH₃

¹¹⁾ E. SÖDERBÄCK, Acta chim. Scand. 17, 362 (1963).

Während I gegenüber Säuren außerordentlich stabil ist, scheidet es bei der Einwirkung von 0,1 n Natronlauge bzw. Natriumalkoholat bereits in der Kälte Schwefel ab und geht unter Rückbildung der Nitrilgruppe in das Natriumsalz der Dithiosäure III über, aus dem man mit Methyljodid das bekannte 2-subst. Bis-methylmercaptoacrylnitril IV¹⁰⁾ erhält (neben sehr wenig VI). Erwärmt man das nichtalkylierte Reaktionsgemisch oder arbeitet mit höherer Laugenkonzentration, so löst sich der Schwefel wieder vollständig auf unter Bildung des Dinatriumsalzes eines 4-subst. 3,5-Bis-mercaptoisothiazols, das mit Methyljodid in das stabile 3,5-Bis-methylmercaptoisothiazol VI übergeht, während sich V beim Ansäuern sofort in das Amino-trithion I umlagert. Wird in I die freie Aminogruppe blockiert, dann unterbleibt die Ringsprengung. Die N-Acetylderivate von Ia und Ib werden von verdünnter Natronlauge ohne Zersetzung gelöst. Der Weg III → VI ist inzwischen auch von W. HATCHARD beschrieben worden¹²⁾.

Die Verbindungen vom Typ I besitzen kaum noch Trithioneigenschaften, ihr Verhalten wird weitgehend durch die Substituenten bestimmt. Die in Gl. (3) formulierten Reaktionen stehen in Analogie zum Verhalten des bereits von A. HANTZSCH untersuchten Xanthanwasserstoffs¹¹⁾¹³⁾.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind korrigiert; λ max in Methanol, Angaben in nm (log ϵ).

1. 4-Cyan-5-amino-1,2-dithiol-3-thion (Ia)

a) Aus Malonitril, Schwefel und Schwefelkohlenstoff

Ein Gemisch von 3,3 g (0,05 Mol) Malonitril, 5 ml Schwefelkohlenstoff, 1,6 g Schwefel und 20 ml Dimethylformamid versetzt man unter kräftigem Rühren mit 0,5 ml Diäthylamin oder mit 1 ml Triäthylamin. Unter Ansteigen der Temperatur auf 40–50° löst sich der Schwefel innerhalb kurzer Zeit auf. Nach 2 Stunden rührt man die Reaktionsmischung in das 4–5fache Volumen Wasser ein, saugt das gelbgefärbte Pulver ab, wäscht mit Alkohol und trocknet. Zur Entfernung eventuell noch anhaftendem Schwefels wird die Substanz kurze Zeit in CS₂ gerührt, abgesaugt und mit CS₂ gewaschen.

Ausbeute 6,3–7,5 g = 86% d. Th. Das Produkt läßt sich aus Äthylenglykol umkristallisieren, es darf jedoch nicht längere Zeit erhitzt werden. Kein Fp., ab 200° Dunkel-färbung, ab 230° Zersetzung.

C₄H₂N₂S₃ 174,3 ber.: C 27,54; H 1,16; N 16,07; S 55,19;
gef.: C 28,10; H 1,46; N 16,01; S 55,23.

Die gleiche Verbindung wurde erhalten, indem 1,9 g (0,01 Mol) Dinatriumsalz des 2,2-Bis-mercapto-1-cyan-acrylnitrils¹⁰⁾ in 5 ml Dimethylformamid mit 0,32 g Schwefel eine 1/2 Stunde gerührt und die klare Lösung in verdünnte Essigsäure eingerührt wurde. Ausbeute 1,3 g.

¹²⁾ W. R. HATCHARD, J. org. Chemistry **28**, 2163 (1963); **29**, 660, 665 (1964).

¹³⁾ A. HANTZSCH u. M. WOLVERKAMP, Liebigs Ann. Chem. **331**, 265 (1904); E. SÖDERBECK, Acta chim. Scand **1**, 529 (1947).

b) aus CS_2 und Cyanthioacetamid in Gegenwart von Schwefel

1 g (0,01 Mol) Cyanthioacetamid¹⁴) löst man zusammen mit 0,8 ml CS_2 in 8 ml Dimethylformamid, fügt unter Rühren 0,32 g Schwefel hinzu und versetzt mit 3 ml Triäthylamin, wobei sich die Mischung unter H_2S -Entwicklung erwärmt. Nach einer $\frac{1}{2}$ Stunde wird mit Wasser verdünnt, nötigenfalls filtriert und angesäuert. Ausbeute 1,3 g = 75% d. Th. Identisch im UR- und UV-Spektrum mit der unter a) erhaltenen Verbindung.

c) aus CS_2 und Cyanthioacetamid in Gegenwart von Jod

1 g (0,01 Mol) Cyanthioacetamid und 0,8 g CS_2 werden in einem Gemisch von 3 ml Triäthylamin und 5 ml Dimethylformamid gelöst. Unter Rühren tropft man dazu langsam eine Lösung von 2,53 g (0,02 g-Atom) Jod in absolutem Alkohol. Anschließend gießt man das Gemisch in Wasser und saugt nach beendeter Kristallisation die hellgelb gefärbten Kristalle ab. Ausbeute 1,6 g = 92% d. Th. Identisch im UR- und UV-Spektrum mit dem unter a) hergestellten Produkt.

2. 4-Carbäthoxy-5-amino-1,2-dithiol-3-thion (Ib)

5,6 g (0,05 Mol) Cyanessigsäureäthylester werden in 10 ml Dimethylformamid zusammen mit 1,6 g Schwefel und 5 ml Triäthylamin bis zur völligen Lösung des Schwefels gerührt. Anschließend fügt man 5 ml CS_2 hinzu, wobei sich die Mischung erwärmt. Nach 3stündigem Rühren gießt man das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser und saugt die nach längerem Stehen erstarrte Masse ab. Das Rohprodukt wird mit 100 ml Propanol aufgekocht, wobei sich unlösliche Schmierer abscheiden. Die überstehende heiße Lösung rührt man wieder in Wasser ein und kristallisiert das schwefelhaltige Rohprodukt aus viel Wasser um. Gelbe Nadeln vom Fp. 183–184° (aus Alkohol); Ausbeute 2,9 g = 27% d. Th.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}_3$ 221,3 ber.: C 32,57; H 3,19; N 6,33; S 43,47;
gef.: C 32,75; H 3,44; N 6,12; S 43,24.
Molgew. 220 (isotherme Dest. i. Aceton).

Ib-Acetylderivat: Durch Versetzen von Ib mit Acetylchlorid in Pyridin Fp. 162° (aus Propanol).

λ_{max} 248 (4,09), 292 (4,24), 311 (4,32), 374 (3,79).

Das Acetylderivat gibt beim Versetzen mit Methyljodid in Nitromethan ein goldgelb gefärbtes Addukt vom Fp. 157–158° (aus Nitromethan).

3. 4-Carbmethoxy-5-amino-1,2-dithiol-3-thion (Ic)

In eine abgekühlte Lösung von 2,3 g Natrium in 50 ml Methanol rührt man 5,5 g (0,055 Mol) Cyanessigsäuremethylester und anschließend 3,8 g (0,05 Mol) CS_2 ein¹⁰). Nach Zusatz von 1,6 g (0,05 g-Atom) Schwefel wird unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad so lange gerührt, bis sich der Schwefel völlig gelöst hat. Anschließend trägt man das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren in überschüssige verdünnte Essigsäure ein. Nach Absaugen und Trocknen bei 100° wird das Rohprodukt zur Entfernung des beigemengten Schwefels $\frac{1}{2}$ Stunde in CS_2 kräftig gerührt, abgesaugt und mit CS_2 gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Propanol oder Eisessig erhält man 3,2 g = 30% d. Th. Ic vom Fp. 197–199°.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_3$ 207,3 ber.: C 28,97; H 2,43; N 6,76; S 46,40;
gef.: C 29,10; H 2,63; N 6,65; S 45,91.

¹⁴) U. SCHMIDT u. H. KURITZEK, Chem. Ber. **93**, 1563 (1960).

4. 4-Carbamoyl-5-amino-1,2-dithiol-3-thion (Id)

Wie vorstehend beschrieben erhält man aus 4,2 g (0,05 Mol) Cyanacetamid nach Entfernung des Schwefels aus dem Rohprodukt durch Extraktion mit CS_2 und Umkristallisation aus Glykol oder Dimethylformamid/Wasser 2,5 g = 26% d. Th. Id vom Fp. 260 bis 264° (Z.).

$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}_3$ 192,3 ber.: N 14,57; S 50,02;
gef.: N 14,38; S 50,01.

λ_{max} 241 (3,98), 286 sh (3,94), 314 (4,23), 362 (3,94).

5. 3,3-Bis-methylmercapto-2-cyanacrylnitril (IVa)

1,76 g (0,01 Mol) Ia rührt man in 40 ml 1 n NaOH 2 Stunden und filtriert. (Aus dem Rückstand läßt sich mit Hexan 0,18 g Schwefel extrahieren.) In das Filtrat werden unter Rühren und Kühlung 0,02 Mol Dimethylsulfat zugetropft und nach 1 Stunde abgesaugt. (Aus dem Rückstand läßt sich mit heißem Wasser 0,1 g Isothiazol VIa isolieren.) Man rührt erneut 0,1 Mol Dimethylsulfat ein und läßt über Nacht stehen. Ausbeute 0,4 g = 24% d. Th.; Fp. 81° (aus Methanol).

Der Mischschmelzpunkt mit dem authentischen Produkt¹⁰) zeigt keine Depression.

6. 3,3-Bis-methylmercapto-2-cyanacrylsäure-methylester (IVb)

In eine Lösung von 0,5 g Natrium in 20 ml Methanol trägt man 1 g (0,005 Mol) Ic ein und tropft nach 3 Stunden zu dieser Lösung unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser 0,02 Mol Dimethylsulfat. Anschließend verdünnt man mit dem vierfachen Volumen Wasser und läßt über Nacht stehen. Ausbeute 0,7 g = 70% d. Th., Fp. 87° (aus Methanol).

Der Mischschmelzpunkt mit der authentischen Verbindung¹⁰) zeigt keine Depression.

7. 3,5-Dimethylmercapto-4-cyan-isothiazol (VIa)

a) 3,5 g (0,02 Mol) Ia werden in 30 ml 2 n KOH erwärmt, bis sich der zunächst abgechiedene Schwefel wieder gelöst hat. Danach tropft man in die gekühlte Lösung unter kräftigem Rühren 4,8 ml (0,05 Mol Dimethylsulfat ein und läßt 4 Stunden stehen. Man erhält 1,6 g = 40% d. Th. farblose Nadeln vom Fp. 132–133° aus Propanol unter Zusatz von Aktivkohle oder Ammoniak (Lit. 132°)¹¹⁾¹²⁾.

b) Ein Gemisch von 3,3 g (0,05 Mol) Malonitril, 4 g CS_2 und 80 ml 2 n NaOH werden mit einem intensiven Rührer (Saugkopfrührer oder Ultraturrax) so lange gerührt, bis sich der Schwefelkohlenstoff völlig gelöst hat. Nach Zusatz von 1,6 g Schwefel rührt man heftig bis zu dessen Auflösung unter schwachem Erwärmen und tropft in die klare Lösung unter Eiskühlung und Rühren 10 ml Dimethylsulfat ein. Nach kurzem Stehen wird abgesaugt und das Rohprodukt zur Entfernung anhaftender gelbgefärbter Verunreinigungen mit Alkohol, dem man etwas Ammoniak oder KOH zusetzt, aufgeköcht und mit Wasser ausgefällt. Ausbeute 6 g = 60% d. Th.; Fp. 133° (aus Äthanol). Der Mischschmelzpunkt mit dem unter a) hergestellten Produkt zeigt keine Depression.

λ_{max} 215 (4,03), 230 (4,07), 284 (4,05).

8. 3,5-Dimethylmercapto-4-carbomethoxy-isothiazol (VIb)

In eine nach 3. bereitete Lösung von 4,6 g (0,2 g-Atom) Natrium, 11 g (0,11 Mol) Cyanessigsäuremethylester, 7,6 g (0,1 Mol) CS_2 von 3,2 g (0,1 g-Atom) Schwefel in 100 ml Methanol tropft man unter Kühlung und Rühren so viel Dimethylsulfat zu, bis das Reak-

tionsgemisch neutral reagiert (etwa 20 g, das sind rund 80% der berechneten Menge), wobei sich ein gelber voluminöser Niederschlag abscheidet. Nach zwei Stunden wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Fp. 130–132° (aus Methanol); Ausbeute 7,2 g = 30% d. Th.

$C_7H_9NO_2S_3$ 235,3 ber.: C 35,73; H 3,85; N 5,95; S 40,92;
gef.: C 35,64; H 3,95; N 5,77; S 41,40.
Molgew. 235 (isotherme Dest. i. Aceton).

λ_{max} : 236 (4,04), 284 (4,05).

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. Dezember 1964.