

Über 2,5-Endimino-1,4-dithiane

VIII. Mitteilung über α -Oxomercaptane

Von

R. Haberl* und **O. Hromatka**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 10. Juli 1957)

Die Untersuchungen über die Reaktion zwischen 2,5-Dihydroxy-1,4-dithianen und Aminen der allgemeinen Formel $R-NH_2$ und $R-NHNH_2$ wurden fortgesetzt. Aus 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian (I) und Ammoniak bildet sich das trizyklische System des 2,5-Di-(N-2,5-endimino-1,4-dithianyl)-1,4-dithians. Dagegen reagiert 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Ammoniak zu 2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian. Weiters gibt I mit Thiosemikarbazid N-Thioureido-2,5-endimino-1,4-dithian. Um zu wasserlöslichen Derivaten des Ringsystems zu gelangen, die einer pharmakologischen und bakteriostatischen Untersuchung unterzogen werden können, wurden die zur Salzbildung fähigen Verbindungen N- β -Diäthylaminoäthyl-2,5-endimino-1,4-dithian und N-Isonicotinsäure-amido-2,5-endimino-1,4-dithian hergestellt.

In einer früheren Arbeit¹ wurden durch Umsetzung von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian (I) mit Semikarbazid und Phenylhydrazin Verbindungen hergestellt, denen erstmals die Struktur eines neuen Ringsystems, nämlich des 2,5-Endimino-1,4-dithians, zugeschrieben wurde.

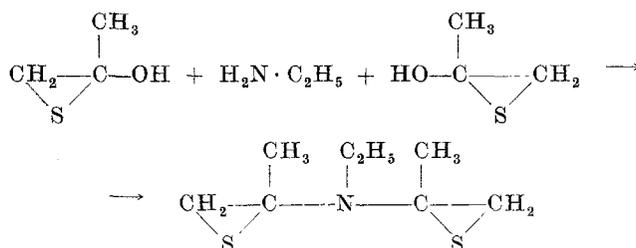
Die ersten Experimentalarbeiten auf diesem Gebiet stammen wohl von *B. Groth*², der auf „dimeres Acetylmercaptan“ Äthylamin in essigsaurer, alkoholischer oder in Eisessiglösung einwirken ließ. Das

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zu seinem 60. Geburtstag in aufrichtiger Verehrung gewidmet.

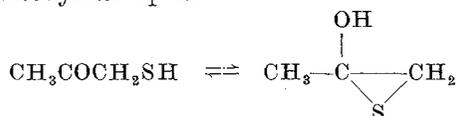
¹ *O. Hromatka* und *R. Haberl*, *Mh. Chem.* **85**, 1088 (1954).

² *B. Groth*, Inauguraldissertation, Kgl. Techn. Hochschule Stockholm (1926).

daraus entstandene Reaktionsprodukt dachte sich *Groth* nach folgender Gleichung gebildet:



Voraussetzung für seine Annahme ist das Bestehen folgenden Gleichgewichtes im Acetylmercaptan:



Durch UV-Aufnahmen ähnlicher Verbindungen konnten wir³ jedoch zeigen, daß die Form mit dem Dreiering unwahrscheinlich ist. Obwohl *Groth* in der gleichen Arbeit² die Vermutung äußerte, daß „dimeres Acetylmercaptan“ die Struktur eines 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians hätte (wir konnten diese Annahme in einer unserer letzten Arbeiten⁴ beweisen), zog er für die Bildung des Umsetzungsproduktes mit einem primären Amin nicht den richtigen Schluß.

Das Ziel dieser Arbeit war sowohl die Darstellung des nichtsubstituierten Ringsystems, als auch die Synthese wasserlöslicher Endimino-dithiane, die eine Untersuchung der pharmakologischen und bakteriostatischen Wirksamkeit des Ringsystems gestatten. Die beschriebenen Versuche wurden in den Jahren 1954 bis Mitte 1955 durchgeführt, mit der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse aber bis zum Abschluß der pharmakologischen und bakteriostatischen Testung der Verbindungen gewartet. *O. Nieschulz*, *I. Hoffmann* und *K. Pependiker*⁵ berichteten zwischenzeitlich bereits über die pharmakologische Wirksamkeit einer der Substanzen.

Im Jahre 1956 erschien eine Arbeit von *T. Bacchetti* und *U. Ferrati*⁶ über die Darstellung von N-Phenyl-2,5-endimino-1,4-dithian, das die Autoren in Analogie zu unseren Synthesen durch Umsetzung von 2,5-

³ *R. Haberl* und *F. Grass*, Mh. Chem. **86**, 599 (1955).

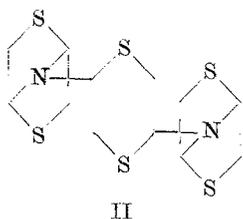
⁴ *R. Haberl*, *F. Grass*, *O. Hromatka*, *K. Brauner* und *A. Preisinger*, Mh. Chem. **86**, 551 (1955).

⁵ *O. Nieschulz*, *I. Hoffmann* und *K. Pependiker*, Arzneimittelforsch. **6**, 154 (1956).

⁶ *T. Bacchetti* und *U. Ferrati*, Gazz. chim. ital. **86**, 722 (1956).

Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Anilin neben 2,5-Dimethyl-2,5-dianilido-1,4-dithian erhielten. Der Strukturbeweis dieser Verbindung wurde wie in unserer früheren Arbeit durch hydrierende Desulfurierung mit *Raney*-Nickel geführt.

Die ersten Versuche der vorliegenden Arbeit galten der Darstellung des 2,5-Endimino-1,4-dithians, des Grundkörpers der Reihe. Durch Umsetzung von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit Ammoniak sollte seine Bildung in Analogie zu früheren Reaktionen erreicht werden. Läßt man nun I mit Ammoniumchlorid in acetatgepufferter, wäßrig-alkoholischer Lösung reagieren, erhält man in sehr guter Ausbeute farblose Kristalle, die gereinigt bei 143,5 bis 144° schmelzen. Die Molekulargewichts-



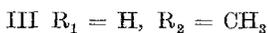
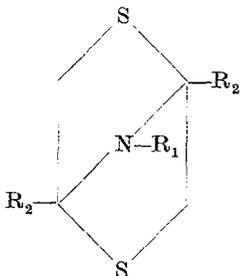
bestimmung nach *Rast* in Campher ergab Werte von 400 und 405. Die Verbindung reagiert mit *p*-Nitrobenzoylchlorid nicht; also sind im Molekül weder freie OH- noch NH-Gruppen vorhanden. Da weiters die hydrierende Desulfurierung mit *Raney*-Nickel Triäthylamin neben Ammoniak ergab, schreiben wir dem Reaktionsprodukt die Struktur eines 2,5-Di-(N-2,5-endimino-1,4-dithianyl)-1,4-dithians II zu.

Mit diesem Formelbild stimmt auch die IR-Aufnahme der Verbindung insofern überein, als sie keine funktionellen Gruppen, wie OH—, NH—, SH— oder CO, zeigt.

Daß in diesem Falle die Reaktion nicht beim 2,5-Endimino-1,4-dithian stehen blieb, läßt auf eine besondere Reaktionsfähigkeit des Iminowasserstoffes schließen.

Das Ringsystem ließ sich weder mit Kaliumpermanganat noch mit Wasserstoffsuperoxyd verschiedener Konzentration zu entsprechenden Sulfonen oxydieren. Als Reaktionsprodukt konnte nur Ammoniumsulfat erhalten werden.

Da sich 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian und 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian chemisch in mancher Beziehung verschieden verhalten, wurde letzteres mit Ammoniak umgesetzt, um auch hier einen etwaigen Unterschied der Reaktionsweise festzustellen. Setzt man 2,5-Dimethyl-



2,5-dihydroxy-1,4-dithian, das nach *O. Hromatka* und *E. Engel*⁷ dargestellt wurde, in acetatgepuffert wässriger Lösung mit Ammoniumchlorid um, erhält man als Reaktionsprodukt eine Flüssigkeit vom Sdp. 101 bis 102°/10 Torr, der wir die Struktur eines 2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithians III zuschreiben.

Ihr Derivat mit p-Nitrobenzoylchlorid gibt bei der Mikroanalyse C-, H- und N-Werte, die mit den erwarteten übereinstimmen. Die C-, H- und N-Mikroanalyse von III selbst gibt besonders im Stickstoff bis zu maximal 1% von der Theorie abweichende Werte. Weiters ist der IR-Aufnahme der Verbindung III zu entnehmen, daß die Substanz noch nicht chemisch rein ist. Das Spektrum zeigt eine Vielfalt von Banden funktioneller Gruppen, wie SH, NH, OH und CO oder C=C-Doppelbindung. Eine quantitative Auswertung des Spektrums in bezug auf die Verunreinigungen der Substanz war nicht möglich, doch lassen die relativ nicht sehr großen Abweichungen der Mikroanalysenwerte schließen, daß der Prozentgehalt an Verunreinigungen nicht sehr groß sein kann.

Die aus unseren früheren Untersuchungen abgeleiteten Erfahrungen berechtigen uns zu folgenden Vermutungen über die chemische Natur der Verunreinigungen: Unter den Bedingungen der Umsetzung mit Ammoniak wird 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian auch teilweise in 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian übergehen⁸. Daneben kann man die Reaktion mit 2 Mol Ammoniak zu 2,5-Diaminverbindungen, wie sie wir¹ und *T. Bacchetti* und Mitarb.⁶ in ähnlichen Fällen beobachten konnten, erwarten. Obendrein kann noch nicht umgesetztes Ausgangsprodukt vorhanden sein, das besonders in einem polaren Lösungsmittel⁴ im Gleichgewicht mit seiner monomeren Form, dem Acetylmercaptan, steht. Da weiters sowohl 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian als auch 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in ähnlichen Temperaturbereichen siedend, läßt sich ohne weiteres verstehen, daß eine Vakuumdestillation — wenn überhaupt — unter den Bedingungen, wie wir sie durchführten, zu keinem Reinstoff führt. Stütze für diese unsere Annahme ist auch hier wieder das IR-Spektrum, das das Vorhandensein von 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian anzeigt. Da endlich auch III wie die anderen hier erwähnten substituierten 1,4-Dithiane acetalartigen Charakter hat, läßt sich vermuten, daß es besonders bei den höheren Temperaturen einer Destillation mit anderen offenen Formen im Gleichgewicht steht.

Die Umsetzung von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Ammoniak gibt also als Hauptprodukt 2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian, im Gegensatz zu I, das ein trizyklisches System bildet.

Als Nebenprodukt obiger Reaktion erhielten wir bei der Destillation aus einem Kugelrohr im Luftbad bei 160 bis 170°/0,1 Torr noch geringe

⁷ *O. Hromatka* und *E. Engel*, Mh. Chem. 78, 29 (1947).

⁸ *O. Hromatka* und *E. Engel*, Mh. Chem. 78, 38 (1947).

Mengen einer Flüssigkeit. Die C-, H- und N-Werte stimmen annähernd mit den für die Verbindung III erwarteten überein. Auch das IR-Spektrum des Nebenproduktes ist dem von III ähnlich. Mit p-Nitrobenzoylchlorid gelang es uns, ein Derivat herzustellen, das mit dem der Verbindung III identisch ist. Trotzdem können wir über die Konstitution des Nachlaufes bisher noch nichts aussagen.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen setzten wir I mit anderen eine Aminogruppe enthaltenden Verbindungen um. So entsteht aus I und Thiosemikarbazid N-Thioureido-2,5-endimino-1,4-dithian IV mit einem Zersp. von 200 bis 201°.

Um zu wasserlöslichen Derivaten des 2,5-Endimino-1,4-dithians zu gelangen, wurde I mit N,N-Diäthyl-1,2-diaminoäthan-hydrochlorid in acetatgepufferter wäßrig-alkoholischer Lösung umgesetzt. Als Reaktionsprodukt erhielten wir N-β-Diäthylaminoäthyl-2,5-endimino-1,4-dithian V.

Als weitere basische Verbindung, die zur Salzbildung befähigt ist, wurde N-Isonicotinsäureamido-2,5-endimino-1,4-dithian VI durch Umsetzung von I mit Isonicotinsäurehydrazid dargestellt.

Da wir in dieser Arbeit weitere Beispiele für die Reaktion von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithianen mit Verbindungen der Formeln R—NH₂ und R—NHNH₂ bringen konnten, glauben wir, daß die Reaktion eine allgemeine Eigenschaft dieser Verbindungsklasse ist.

Experimenteller Teil

2,5-Di-(N-2,5-endimino-1,4-dithianyl)-1,4-dithian (II)

30,0 g I wurden in 450 ml siedendem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 15,0 g Ammoniumchlorid und 30,0 g Natriumacetat in 150 ml Wasser versetzt. Schon nach kurzem Sieden schieden sich farblose Nadeln ab, die nach 12 Stdn. Stehen bei Raumtemp. abgesaugt und getrocknet wurden. Ausbeute 22,5 g (89,5% d. Th.). Schmp. 143,5 bis 144° nach Umkristallisieren aus Pyridin.

C₁₂H₁₈N₂S₆. Ber. C 37,66, H 4,74, N 7,32, S 50,26.
Gef. C 37,91, 37,93, H 4,92, 4,79, N 7,14, 7,14, S 50,28, 50,26.

Molgewichtsbestimmung nach *Rast* in Campher:

1. $E = 0,0016$, $L = 0,0160$, $\Delta T = 10^\circ$, MG. = 400.
2. $E = 0,0020$, $L = 0,0136$, $\Delta T = 14,5^\circ$, MG. = 405.

Umsetzung von II mit p-Nitrobenzoylchlorid: 1,5 g II und 2,5 g p-Nitrobenzoylchlorid wurden in der Siedehitze in 10 ml absol. Pyridin gelöst, mehrmals aufgeköcht und 12 Stdn. stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung führte zum Ausgangsprodukt, das durch Mischschmp. mit reinem II identifiziert wurde.

Abbau von II mittels Raney-Nickels: In einem Dreihalskolben, der mit Kühler, Rührer und Gaseinleitungsrohr versehen war, befanden sich 15,0 g II, Raney-Nickel aus 80 g Legierung und 250 ml Methanol. Unter starkem

Rühren und Rückflußkochen wurde durch die Apparatur Stickstoff geleitet, der hinter dem Kühler noch durch 1 ml 0,1 n HCl in 50 ml Wasser, das mit Phenolphthalein versetzt war, gepert wurde. Nachdem durch das bei der Reaktion entstandene Ammoniak die Salzsäure neutralisiert war, wurde die Reaktion abgebrochen. Setzt man die Reaktion noch länger fort, sinkt die Ausbeute an Endprodukt sehr rasch. Dann wurde vom *Raney*-Nickel abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das dabei entstandene Destillat wurde mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und zur Trockene eingedampft. Es blieben 3,0 g farblose Kristalle, die aus absol. Aceton umkristallisiert, bei 253 bis 254° schmolzen. Der Mischschmp. mit Triäthylamin-hydrochlorid ergab keine Depression. Die Werte der C-, H- und N-Mikroanalyse entsprachen den berechneten.

2,5-Dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian (III)

42,0 g 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian, dargestellt nach O. *Hromatka* und E. *Engel*⁷, wurden in 500 ml Wasser suspendiert und zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit einer Lösung von 17,5 g Ammoniumchlorid und 35,0 g Natriumacetat in 250 ml Wasser versetzt und 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Während 12stünd. Stehens schied sich eine ölige Schicht ab, die von der wäßr. Schicht durch Ausäthern abgetrennt wurde. Der Ätherauszug wurde mit verd. Sodalösung und viel Wasser gewaschen und anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand destilliert. Als Vorlauf erhielten wir bei 64°/12 Torr geringe Mengen einer farblosen Flüssigkeit, die in der Vorlage zu farblosen Kristallen erstarrte. Durch C-, H- und S-Mikroanalyse und Mischschmp. konnte sie als hochschmelzende Form des 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians identifiziert werden. Als Hauptfraktion erhielten wir 20,0 g III, das nach nochmaliger Destillation einen Sdp. von 101 bis 102°/10 Torr zeigte. Aus dem Rückstand der Destillation gingen im Kugelrohr bei einer Luftbadtemp. von 160 bis 170° und 0,01 Torr 2,8 g eines Nachlaufes über.

$C_8H_{11}NS_2$ (III).

Ber. C 44,68, H 6,88, N 8,69, S 39,76.

Gef. C 45,29, 45,51, H 6,87, 6,87, N 7,43, 7,29, S 39,72, 39,58.

Nachlauf:

Gef. C 44,42, 44,55, H 6,64, 6,74, N 6,05, 6,08, S 35,90, 35,93.

N-p-Nitrobenzoyl-2,5-dimethyl-2,5-endimino-1,4-dithian: Aus III und *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin nach der üblichen Methode. Schmp. 85° aus Benzin.

$C_{13}H_{14}O_3N_2S_2$. Ber. C 50,30, H 4,55, N 9,03, S 20,66.

Gef. C 50,32, 50,54, H 4,57, 4,68, N 8,68, S 20,92.

N-Thioureido-2,5-endimino-1,4-dithian (IV)

7,0 g I wurden in 600 ml siedendem Alkohol gelöst. Desgleichen wurden 4,0 g Thiosemikarbazid in 50 ml Wasser und 3,6 ml konz. Salzsäure gelöst und mit 3,6 g Natriumacetat in 20 ml Wasser versetzt. Beide Lösungen wurden vereinigt, 10 Min. unter Rückflußkühlung gekocht und dann 12 Stdn. stehen gelassen. Hierauf wurde von auskristallisiertem IV (1,0 g) abgesaugt und das Filtrat im Vak. auf ein Drittel seines Volumens eingengt. Nachdem mit Wasser wieder auf das ursprüngliche Volumen verdünnt worden

war, wurde neuerlich ausgefallenes IV (5,4 g) wieder abgesaugt. Gesamt-
ausbeute 6,4 g (67% d. Th.). Zersp. 200 bis 201° aus Alkohol.

$C_5H_9N_3S_3$. Ber. C 28,97, H 4,38, S 46,39.
Gef. C 29,08, 29,03, H 4,24, 4,33, S 46,32, 46,23.

N- β -Diäthylaminoäthyl-2,5-endimino-1,4-dithian (V)

40,0 g I wurden mit 480 ml Alkohol versetzt. 30,4 g N,N-Diäthyl-1,2-diaminoäthan wurden zuerst unter Eiskühlung mit 44 ml konz. Salzsäure in 80 ml Wasser und dann mit 44,0 g Natriumacetat in 300 ml Wasser versetzt. Die alkohol. Suspension wurde mit der wäbr. Aminlösung vereint und das Reaktionsgemisch anschließend 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Es wurde 12 Stdn. stehen gelassen und im Vak. auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingengt. Dann wurde mit K_2CO_3 gesättigt und das dabei ausgeschiedene Öl ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde öfter mit Wasser gewaschen und mit K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde im Vak. alles bei Wasserbadtemp. Siedende abdestilliert und der Rückstand mit der 5fachen Menge Petroläther aufgenommen. Dabei schieden sich Flocken ab, die abgesaugt wurden. Der Petroläther wurde wieder abdestilliert und der verbleibende Rückstand einer Kugelrohrdestillation bei einer Luftbadtemp. von 115 bis 120° und 0,1 Torr unterworfen. Ausbeute 31,4 g (51% d. Th.).

Pikrat: Zersp. 129 bis 130° aus Alkohol.

$C_{16}H_{23}O_7N_5S_2$.
Ber. C 41,64, H 5,03, N 15,18, S 13,89.
Gef. C 41,92, 42,11, H 5,33, 5,49, N 15,02, 14,88, S 13,88, 13,96.

Hydrochlorid: Das Amin wurde in absol. Alkohol gelöst und mit der genau berechneten Menge absol. alkohol. Salzsäure versetzt. Bei Salzsäureüberschuß erhält man sehr hygroskopisches Hydrochlorid wechselnder Zusammensetzung. Schmp. 129 bis 130° aus absol. Alkohol unter Zusatz von Äther.

$C_{10}H_{21}N_2S_2Cl$.
Ber. C 44,67, H 7,87, N 10,42, S 23,85, Cl 13,19.
Gef. C 44,76, 44,79, H 7,91, 7,88, N 10,31, 10,14, S 23,83, 23,73, Cl 13,43, 13,45.

Saures Oxalat: Schmp. 153° aus absol. Alkohol.

$C_{12}H_{22}O_4N_2S_2$.
Ber. C 44,70, H 6,88, N 8,69, S 19,88.
Gef. C 44,79, 45,06, H 6,84, 6,91, N 8,62, 8,61, S 19,76, 19,69.

N-Isonicotinsäureamido-2,5-endimino-1,4-dithian (VI)

20,0 g I wurden in 1000 ml siedendem Alkohol gelöst. 18,0 g Isonicotinsäurehydrazid wurden in 10,3 ml konz. Salzsäure und 200 ml Wasser gelöst und mit 10,3 g Natriumacetat in 130 ml Wasser versetzt. Die vereinigten Lösungen wurden 10 Min. unter Rückfluß gekocht und dann 3 Stdn. stehen gelassen. 1000 ml Lösungsmittel wurden im Vak. abgedampft und dann die ausgefallenen, farblosen Kristalle abgesaugt. Ausbeute 19,6 g (59% d. Th.). Zersp. 208° aus Alkohol.

$C_{10}H_{11}ON_3S_2$.
Ber. C 47,41, H 4,38, N 16,59, S 25,31.
Gef. C 47,40, 47,47, H 4,49, 4,35, N 16,42, 16,30, S 25,30, 25,26.

Hydrochlorid: Die Base wurde in warmem absol. Benzol suspendiert und HCl-Gas eingeleitet. Anschließend filtriert und aus absol. Alkohol umkristallisiert. Zersp. 193°.

$C_{10}H_{12}ON_3S_2Cl$. Ber. C 41,44, H 4,18, Cl 12,24.
Gef. C 41,67, 41,72, H 4,43, 4,41, Cl 12,66, 12,80.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *W. Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes durchgeführt.

Für die Aufnahme und Auswertung der IR-Spektren danken wir Herrn *F. Grass*.