

Die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und Schwefel auf Enamine, Ketimine (Schiffsche Basen) und CH-acide Verbindungen^[1]

VON ROLAND MAYER UND K. GEWALD^[*]

Aus Schwefel, Schwefelkohlenstoff und Enaminen bilden sich bei Raumtemperatur vorrangig oder ausschließlich 3H-1,2-Dithiol-3-thione; gelegentlich entstehen auch 2H-1,3-Dithiol-2-thione, die bei veränderter Arbeitsweise ebenfalls präparativ zugänglich sind. Manche Enamine ergeben mit Schwefel bei Raumtemperatur Thiocarbonsäureamide. Aus Enaminen des Acetophenons entsteht bei etwa 50 °C 2-Benzyliden-4-phenyl-2H-1,3-dithiol. Läßt man Isothiocyanate und Schwefel gemeinsam auf Enamine einwirken, fallen Thiazolidin-2-thione an. 2H-Thiopyran-2-thione sind präparativ aus Enaminen oder Dienaminen mit Schwefelkohlenstoff bei Raumtemperatur zugänglich. Bei der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und Schwefel auf Ketimine (Schiffsche Basen) erhält man wahlweise 3H-1,2-Dithiol-3-thione oder Isothiazolin-5-thione. Bei der Reaktion von Alkinen mit Schwefel und Schwefelkohlenstoff entstehen 2H-1,3-Dithiol-2-thione. Die Umsetzung von Nitrilen mit aktiver Methylengruppe mit Schwefelkohlenstoff und Schwefel führt zu 5-Amino-3H-1,2-dithiol-3-thionen. Setzt man an Stelle von CS₂ Isothiocyanate ein, so entstehen Δ⁴-4-Amino-thiazolin-2-thione.

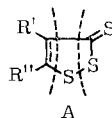
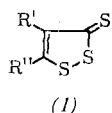
I. Einleitung

Bei Arbeiten über organische Schwefelverbindungen^[1] und CH-acide Nitrile^[2] stellte sich uns die Aufgabe, eine allgemein anwendbare, leistungsfähige, möglichst drucklos und bei Raumtemperatur ablaufende Synthese der 3H-1,2-Dithiol-3-thione (1) auszuarbeiten.

Dieser schon gut bekannte Verbindungstyp^[3] war aus theoretischen und anwendungstechnischen Gründen wieder in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Bei diesen Arbeiten erhielten wir in einfacher Weise auch andere, neuartige Schwefelheterocyclen und fanden neue, leistungsfähige Darstellungsmethoden schon bekannter Verbindungstypen.

Im folgenden berichten wir insbesondere über präparativ brauchbare Synthesen der 3H-1,2-Dithiol-3-thione, 2H-1,3-Dithiol-2-thione, Δ³-Isothiazolin-5-thione, 2H-Thiopyran-2-thione, Thiocarbonsäureamide und Thiophen-Derivate.

Bei der Synthese der Dithiolthione (1) entschlossen wir uns für das in A angedeutete Aufbauprinzip. Es kam also darauf an, ein genügend aktives Zweikohlenstoffsystem



[*] Prof. Dr. Roland Mayer
Doz. Dr. K. Gewalt
Institut für Organische Chemie
der Technischen Universität Dresden
X 8027 Dresden, Mommsenstraße 6.

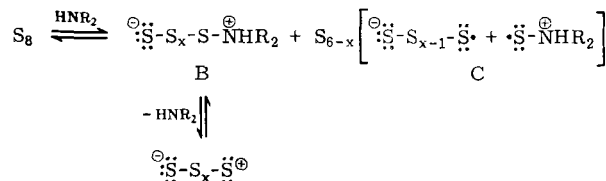
[1] 64. Mitteilung über organische Schwefelverbindungen; 63. Mitteilung: J. Morgenstern u. R. Mayer, J. prakt. Chem. [4], 34, 116 (1966).

[2] Vgl. K. Gewalt, Habilitationsschrift, Technische Universität Dresden, 1964.

[3] Neuere Zusammenfassung: Ph. S. Landis, Chem. Reviews 65, 237 (1965).

zu finden, das direkt unter den oben geforderten Bedingungen mit elementarem Schwefel und Schwefelkohlenstoff zu (1) reagiert.

Elementarer Schwefel (S₈) kann durch nucleophilen Angriff einer Base (z. B. eines Amins) aktiviert werden. (Ob der aktivierte Komplex B bei Raumtemperatur etwa in der Form C vorliegt, wird gegenwärtig untersucht.)



Neben Aminen^[4], die diese Aktivierung des Schwefels bei etwa 10 °C bewirken, sind auch andere entsprechend nucleophile Basen in der Lage, den S₈-Ring anzugreifen – auch Basen, die bei einer Schwefelung entstehen, wie etwa Sulfid, Polysulfide und Sulfit^[5-7].

Über den Mechanismus von Thiolierungsreaktionen^[9] – insbesondere bei der Einwirkung von Schwefel auf Verbindungen mit nucleophilen C-Atomen – ist wenig bekannt^[5-11].

[4] R. E. Davis u. H. F. Naksbhandi, J. Amer. chem. Soc. 84, 2085 (1962).

[5] Vgl. W. A. Pryor: Mechanisms of Sulfur Reactions. McGraw-Hill, New York 1962.

[6] M. Schmidt, Österr. Chemiker-Ztg. 64, 236 (1963) und die dort angegebene Literatur.

[7] H. Schumann u. M. Schmidt, Angew. Chem. 77, 1049 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 1007 (1965).

[8] R. Wegler, E. Kühle u. W. Schäfer in W. Foerst: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. Bd. III, S. 1, Verlag Chemie, Weinheim 1960.

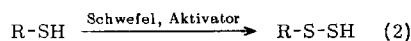
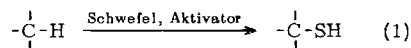
[9] F. Asinger, W. Schäfer, K. Halcour, A. Saus u. H. Triem, Angew. Chem. 75, 1050 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 19 (1964).

[10] F. Asinger u. M. Thiel, Angew. Chem. 70, 667 (1958).

[11] Zum Abbau von Polysulfiden und Sulfanen vgl. M. Schmidt, A. Fässler u. F. J. Rankl, Chem. Ber. 97, 1075 (1964); M. Schmidt u. R. Wägerle, ibid. 96, 3293 (1963).

So ist auch nicht in jedem Falle klar, ob der Schwefel direkt von der C-Base angegriffen und wie der „aktivierte“ Schwefel auf das Substrat übertragen wird. Dessen ungeachtet sollte bei tieferen Temperaturen – erforderlichenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase – nicht nur eine CH-Verbindung (Gl. (1)), sondern auch eine SH-Gruppierung zu thiolieren sein (Gl. (2)).

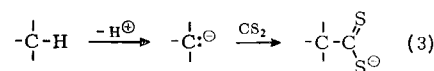
Im Prinzip ist dies bereits gegeben bei der Bildung von Tri-thiolanen^[9,12], Tetrathianen^[9,13], Pentathiepanen^[13] und Hexathiocanen^[14]. Auch die McMillan-King-Reaktion^[9,15] ist als intermediär verlaufende SH-Thiolierung aufzufassen.



Während die thermische Einwirkung von Schwefel auf organische Verbindungen in der Regel nur die Isolierung von temperaturbeständigen Endprodukten erlaubt, gestattet die basenkatalysierte Umsetzung von Schwefel mit geeigneten Reaktionspartnern bei Raumtemperatur auch das Abfangen im Gleichgewicht vorliegender thermisch labiler Zwischenprodukte, in denen beispielsweise S₈ ganz oder teilweise eingebaut sein kann.

Die gleichzeitige Einwirkung von Schwefelkohlenstoff bei Thiolierungsreaktionen war unseres Wissens nicht untersucht. Vom Schwefelkohlenstoff weiß man, daß er

sich an nucleophile Partner schon in der Kälte addiert. Für die Umsetzung von CH-aciden Verbindungen mit CS₂ ist allerdings in der Regel zur Bildung der eigentlichen C-Base eine Hilfsbase erforderlich, die das Proton aufnimmt (Gl. (3)).



Dies ist insofern problematisch, als die Hilfsbase, beispielsweise Alkoholat, schon allein mit dem Schwefelkohlenstoff reagieren kann. Wir mußten daher von Zweikohlenstoffsystemen ausgehen, die schon von vornherein für die Reaktion mit Schwefelkohlenstoff genügend nucleophil waren und auch den Cyclisierungsschritt zu (1) ermöglichten. Bewährt haben sich vor allem Enamine, Dienamine, Schiffische Basen, Alkine und CH-acide Nitrile.

II. Die Umsetzung von Enaminen mit Schwefelkohlenstoff und Schwefel

Die heute leicht zugänglichen^[16–18] Enamine (2) erfüllen die oben gestellten Forderungen an ein C₂-System. Sie sind genügend basisch und nucleophil, um elementaren Schwefel ohne zusätzlichen Katalysator zu

Tabelle 1. Darstellung von 3H-1,2-Dithiol-3-thionen (1) aus Enaminen (2), Schwefel und Schwefelkohlenstoff.

(2)	(1)	Ausb. (%)	Fp (°C) (Kp (°C/Torr))	Lit.
1-Diäthylamino-1-buten	4-Äthyl-	50	20 (163/12)	[20]
1-Piperidino-1-hepten	4-n-Pentyl-	45	[b]	[21]
1-Piperidino-1-octen	4-n-Hexyl-	32	(150–151/0,25)	[22]
1-Piperidino-2-cyclohexyläthylen	4-Cyclohexyl-	17	114	[22]
1-Piperidino-2-phenyläthylen	4-Phenyl-	35	121–122	[20]
2-Morpholino-4-methyl-1-penten	5-Isobutyl-	32	(140–145/0,5)	[18]
1-Piperidino-1-cyclohexyläthylen	5-Cyclohexyl-	58	99,5–100	[23]
1-Piperidino-1-benzyläthylen	5-Benzyl-	25	88	[22]
1-Morpholino-1-phenyläthylen	5-Phenyl-	45	126,5	[18, 20, 24]
1-Morpholino-1-thienyläthylen	5-Thienyl-	35	129	[24a]
1-Morpholino-1-o-tolyl-äthylen	5-o-Tolyl-	15	118	[24b]
1-Morpholino-1-m-tolyl-äthylen	5-m-Tolyl-	10	102–105	[24b]
1-Morpholino-1-p-tolyl-äthylen	5-p-Tolyl-	50	119–120	[18, 24]
1-Morpholino-1-(2,6-dimethyl)-phenyläthylen	5-(2,6-Dimethylphenyl)-	15	88–89	[24b]
1-Morpholino-1-p-äthylphenyl-äthylen	5-p-Äthylphenyl-	10	78–79	[24b]
1-Morpholino-1-p-methoxyphenyl-äthylen	5-p-Methoxyphenyl-	62	111–112	[24]
1-Morpholino-1-p-chlorphenyl-äthylen	5-p-Chlorphenyl-	36	135	[24]
1-Morpholino-1-p-bromphenyl-äthylen	5-p-Bromphenyl-	34	130	[24]
1-Morpholino-1-p-nitrophenyl-äthylen	5-p-Nitrophenyl-	17	190–191	[24]
1-Morpholino-1-cyanophenyl-äthylen	5-p-Cyanophenyl-	20	188	[24]
2-Morpholino-2-buten [a]	4,5-Dimethyl-	14	96,5	[25]
2-Morpholino-2-penten	4-Äthyl-5-methyl-	18	[c]	[25]
1-Di-n-butylamino-1-cyclopenten	4,5-Trimethylen-	58	123	[20, 26]
1-Morpholino-1-cyclohexen	4,5-Tetramethylen-	40	102	[20]
1-Morpholino-1-cyclohepten	4,5-Pentamethylen-	53	98,5	[20]
1-Morpholino-1-phenyl-1-propen	4-Methyl-5-phenyl-	27	104	[18, 27]
3-Piperidino-inden	Indeno[2,3-d]-	24	194	[27]
1-Cyclopentyliden-2-morpholino-2-cyclopenten	6-Cyclopentyliden-4,5-dihydro-6H-cyclopenta-	25	162–163	[21]
9-Morpholino-6,7-dihydro-5H-benzocyclohepten	7,8-Benzo-6,7-dihydro-4H-cyclohepta-	37	108	[27]
2-Pyrrolidino-3,4-dihydro-naphthalin	8,9-Dihydronaphtho[2,1-c]	17	119	[27]
1-Morpholino-3,4-dihydro-naphthalin	4,5-Dihydronaphtho[1,2-c] [d]	19	87	[27]

[a] Im Gemisch mit 2-Morpholino-1-buten.
Addukt schmilzt bei 90 °C.

[b] Flüssig; Methyljodid-Addukt schmilzt bei 137–138 °C.

[c] Flüssig; Methyljodid-Addukt schmilzt bei 115–116 °C.

[d] Außerdem bilden sich 32% 4,5-Dihydro-2H-naphtho[2,1-d]-1,3-dithiol-2-thion vom Fp = 115–116 °C.

[12] J. Jentzsch, Dissertation, Technische Universität Dresden, 1963.

[13] B. Magnusson, Acta chem. scand. 13, 1031 (1959).

[14] F. Asinger, W. Schäfer u. H. W. Becker, Angew. Chem. 77, 41 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 71 (1965).

[15] F. H. McMillan u. J. A. King, J. Amer. chem. Soc. 70, 4143 (1948).

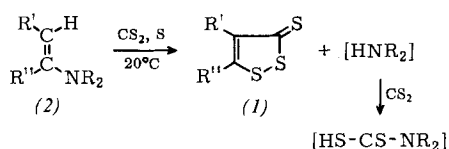
[16] J. Szmuszkovicz, Advances org. Chem. 4, 1 (1963). Über die präparative Bedeutung der Enamine vgl. A. Hochrainer, Österr. Chemiker-Ztg. 66, 355 (1965).

[17] Vgl. G. Opitz u. A. Griesinger, Liebigs Ann. Chem. 665, 101 (1963) und die dort angegebene Literatur.

[18] J. Wehly, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1964.

aktivieren und aktiv genug für die Umsetzung mit Schwefelkohlenstoff. Zudem ermöglichen sie den Cyclisierungsschritt zu den 3*H*-1,2-Dithiol-3-thionen (1).

So entstehen bei der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und elementarem Schwefel auf Enamine (2), vorteilhaft in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels, bei Raumtemperatur exotherm die 3*H*-1,2-Dithiol-3-thione (1) [19, 20].



Die Ausbeuten an (1) lassen sich durch katalytische Mengen von Vulkanisationsbeschleunigern wie Tetramethylthiuramdisulfid oder 2-Mercaptobenzothiazol zum Teil wesentlich erhöhen [18]; diese Variante wird gegenwärtig untersucht. Die Ausbeuteangaben in Tabelle 1 beziehen sich auf katalysatorfreie Ansätze.

Wie aus den Beispielen der Tabelle 1 hervorgeht, ist das Verfahren bezüglich der Substituenten R' und R'' recht variabel.

Bei der Darstellung cyclischer Enamine [(2), R'R'' = -(CH₂)_n-] aus Keton und Amin ist zu beachten, daß Cyclohexanon eine besondere Neigung zur Addition an der Carbonylgruppe zeigt, weil sich dadurch die konformationelle Spannung im Ring verringert. Aber auch die Dehydratisierung dieses Adduktes zum Enamin (2) ist bevorzugt. Im Gegensatz dazu ist Cyclopentanon aufgrund der geringeren Pitzerspannung wesentlich stabiler als die durch Addition entstehende Verbindung, die sich zudem nur schwer zu einem Cyclopentenderivat dehydratisieren läßt. Auch beim Cycloheptanon ist die Ketonstruktur bevorzugt, doch ist der Effekt nicht so ausgeprägt wie beim Cyclopentanon. Am besten bilden sich auch in der Benzoreihe [27] die Enamine des α- und β-Tetralons (Ausbeute: 75–86%), dann folgen die Enamine des Benzocycloheptanons (Ausbeute um 60%) und schließlich die des α- und β-Indanons mit 50–55%.

Die Ausbeuten an 1,2-Dithiolthionen aus den unsubstituierten cyclischen Enaminen mit 5-, 6- und 7-Ring entsprechen den Erwartungen.

[19] J. Fabian, K. Gewalt u. R. Mayer, Angew. Chem. 75, 90 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 45 (1963).

[20] R. Mayer, P. Wittig, J. Fabian u. R. Heitmüller, Chem. Ber. 97, 654 (1964). Allgemeine Arbeitsvorschrift: In ein Gemisch von 6,4 g (0,2 g-Atome) Schwefelpulver, 45,5 g (0,6 mol) CS₂ und 40 ml Dimethylformamid tropft man unter kräftigem Rühren 0,2 mol des jeweiligen Enamins, wobei die Temperatur 15 °C nicht übersteigen soll, und rührt noch 2–4 Std. bei Raumtemperatur. Anschließend wird in 400 ml Wasser eingerührt, fest anfallendes Rohprodukt mit halbkonz. Schwefelsäure erwärmt – wobei sich anhaftendes Dithiocarbamat zersetzt – und wieder mit Wasser verdünnt. Flüssige Produkte werden in Chloroform aufgenommen und destilliert.

[21] F. Langer, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1965.

[22] J. Zamocky, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1964.

[23] P. Bellmann, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1964.

[24] M. Wirth, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1965.

[24a] R. Mayer u. F. Wittig, unveröffentlicht.

[24b] L. Fabian, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1966.

[25] B. Neumann, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1966.

[26] R. Mayer u. H. Hartmann, Chem. Ber. 97, 1886 (1964).

[27] G. Albrecht, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1965.

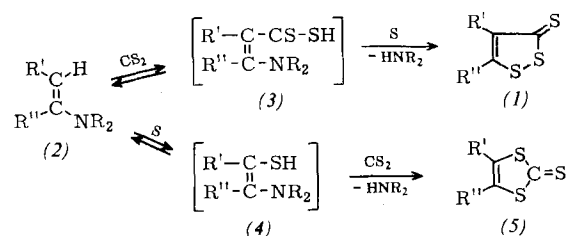
Das Tetramethylen-1,2-dithiolthion [(1), R'R'' = -(CH₂)₄-] wird unter den schonenden Bedingungen nicht zum Benzo-Derivat dehydriert; auch das aus Enaminen des α-Tetralons zugängliche Dihydronaphtho-1,2-dithiolthion geht während der Reaktion nicht in die Naphtho-Verbindung über. Man kann aber die Dehydrierung nachträglich, beispielsweise mit Schwefel bei 220 °C, nahezu quantitativ durchführen und so Benzo- und Naphtho-1,2-dithiolthion auch aus Enaminen bequem erhalten [27, 28].

In der Reihe der Alkylarylketone wird mit wachsender Länge des aliphatischen Restes trotz verlängerter Reaktionszeit eine immer geringere Enaminausbeute erhalten. Auch die Ausbeute an 1,2-Dithiolthion (1) fällt. Dies hängt offensichtlich mit elektronischen und sterischen Faktoren zusammen, die sich vor allem bei den verzweigten Typen bemerkbar machen.

Gemische von Enaminen mit unterschiedlicher Lage der Doppelbindung ergeben in der Regel auch Gemische von 1,2-Dithiolthionen. Eine Ausnahme konnten wir bisher nur beim Gemisch der Enamine des Methyläthylketons beobachten: Es wird ausschließlich 4,5-Dimethyldithiolthion [(1), R'=R''=CH₃] gebildet [25]. (Zur Tautomerie der Enamine vgl. [29].)

Die oben beschriebene Synthese 4- oder 5-substituierter oder 4,5-disubstituierter 3*H*-1,2-Dithiol-3-thione (1) ist variabel und einfach in der Durchführung. Maximalausbeuten erzielt man nur, wenn die „allgemeine Arbeitsvorschrift“ [20] nicht zu stark variiert wird; unter veränderten Bedingungen laufen Nebenreaktionen ab. Ein genaues Studium der Reaktion führte schließlich zu weiteren einfachen Synthesen organischer Schwefelverbindungen.

Bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und Schwefel auf Enamine (2) sollte es mindestens zwei generelle Möglichkeiten geben, nämlich die Primäreinwirkung von Schwefelkohlenstoff zu (3) mit nachträglichem Einbau des Schwefels sowie den umgekehrten Vorgang. Es war demnach zu erwarten, daß sich bei



der gemeinsamen Einwirkung von CS₂ und Schwefel auf Enamine nicht nur 3*H*-1,2-Dithiol-3-thione (1), sondern auch 2*H*-1,3-Dithiol-2-thione (5) bilden sollten.

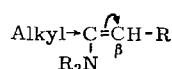
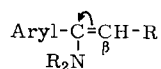
Aus dem experimentellen Material geht eindeutig hervor, daß unter unseren Arbeitsbedingungen alle bisher untersuchten alkylsubstituierten Enamine (2) ausschließlich 1,2-Dithiol-3-thione (1) ergaben. Ebenso verhalten sich Enamine des α-Indanons und des 1-Benzocycloheptanons [27].

[28] P. Wittig, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1963.

[29] G. Bianchetti, D. Pocar, P. D. Croce u. A. Vigevari, Chem. Ber. 98, 2715 (1965); W. D. Gurowitz u. M. A. Joseph, Tetrahedron Letters 1965, 4433.

Lediglich bei einigen arylsubstituierten Enaminen bildet sich neben (1) noch (5): untergeordnet [24, 27, 30] aus den Enaminen des Acetophenons, Propiophenons, Butyrophenons und Valerophenons, in größerer Menge (bis 50% des Gemisches) aus Enaminen des α -Tetralons [27] und des Desoxybenzoin [31]. Enamine des Isovalerophenons und des Caprophenons bilden ausschließlich (5) [27]. Beim β -Tetralon konnte bisher weder (1) noch (5) isoliert werden. Das Verhältnis (1) zu (5) läßt sich in den Grenzen der vorgegebenen Reaktionsbedingungen nicht wesentlich durch Variation der Reaktionsbedingungen, Lösungsmittel und Änderung der zeitlichen Reihenfolge des Agentieneinsatzes verändern. Nur bei den Enaminen des kernsubstituierten Acetophenons wirkt sich eine Temperaturerhöhung auf 50°C günstig auf die Bildung des 2H-1,3-Dithiol-2-thion-Systems (5) aus. (Über die dabei ablaufenden Nebenreaktionen vgl. Abschnitt III und IV.)

Zweifellos spielen bei den oben aufgezeigten Befunden sterische Faktoren eine Rolle. So wird offensichtlich dann bevorzugt das 1,3-System (5) gebildet, wenn das großvolumige Thiocarbonyl in einem 1,2-System (1) nicht genügend Platz hat. Dies trifft aber bei den Enaminen des α -Tetralons und der Acetophenone schon nicht mehr zu. Auch fällt in der aliphatischen Reihe trotz größervolumiger Reste stets das 1,2-Dithiolthion (1) an. Ob (1) oder (5) entsteht, dürfte demnach auch von elektronischen Faktoren abhängen: Arylsubstituierte Enamine weisen wegen der elektronenziehenden Wirkung des Arylrestes eine geringere Elektronendichte an der Enamindoppelbindung auf als alkylsubstituierte.



Schwefelkohlenstoff als elektrophiles Reagens wird daher bevorzugt an die wesentlich reaktiveren aliphatischen Vertreter addiert, was nach der experimentellen Erfahrung gleichbedeutend mit der Bildung des 1,2-Systems (1) ist. In der aromatischen Reihe ist wegen der verminderten Elektronendichte am β -C-Atom der Angriff des Schwefelkohlenstoffs gehemmt, so daß sich bei der anschließend zu besprechenden Gleichgewichtsreaktion (da die Gleichgewichtslage u. a. auch von der Nucleophilie der Enamindoppelbindung bestimmt wird) außer (3) das Thiolierungsprodukt (4) bildet und damit ein Gemisch aus (1) und (5) oder vereinzelt auch (5) allein entsteht. Man muß annehmen, daß das Enamin in reversibler Reaktion primär sowohl vom Schwefel als auch vom Schwefelkohlenstoff angegriffen wird. Für die Stabilisierung der als (3) und (4) formulierten Zwischenprodukte sind aber zweifellos Faktoren bestimmend, die wir heute noch nicht quantitativ erfassen können, so u. a. die Elektrophilie der Agentien und die Bildungstendenz des Produktes, d. h. die Geschwindigkeit der irreversiblen Stabilisierungsreaktion.

Daß es sich bei der Einwirkung von CS₂ und Schwefel auf Enamine um komplexe Gleichgewichtsreaktionen handelt, wird auch aus folgendem deutlich: Obwohl kein Zweifel mehr besteht, daß bei der Umsetzung eines Enamins des Cyclohexanons mit elementarem Schwefel das Thiolierungsprodukt (6) resultiert, bewirkt der nachträgliche Zusatz von Schwefelkohlenstoff die Bildung der Verbindung (1a). Nicht nachzuweisen ist dagegen die zu erwartende 1,3-Verbindung (5) mit R'R'' = -(CH₂)₄-. Wir konnten u. a. durch eine Abfangreaktion mit Isothiocyanat zeigen, daß sich das Zwischenprodukt (6), also das Primärthiolierungsprodukt eines Enamins des Cyclohexanons oder -pentanons bildet. Mit

[30] R. Prousa, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1965.

[31] G. Laban, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1965.

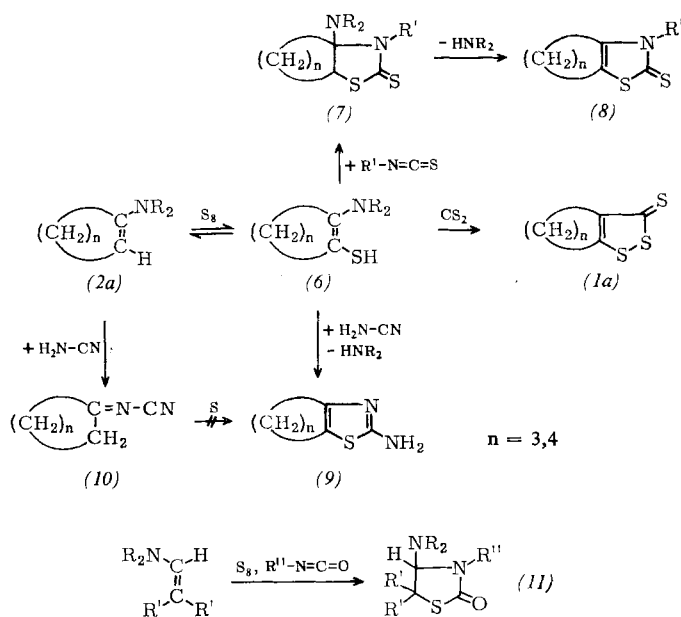
Isothiocyanat erhält man glatt die Addukte (7) (N-substituierte 4-Dialkylamino-thiazolidin-2-thione), die mit Säure leicht in die stabilen Δ^4 -Thiazolin-2-thione (8) übergehen. Es war so eine neue leistungsfähige Synthese dieser Substanzen durch gleichzeitige Einwirkung von Schwefel und Isothiocyanaten auf Enamine gefunden [32] (s. Tabelle 2). (Zur Bildung der Thiazolinthione (8) aus α -Mercaptoketonen und Isothiocyanaten vgl. [33].)

Tabelle 2. Thiazolidin-2-thione (7) und Δ^4 -Thiazolin-2-thione (8) aus Enaminen, Isothiocyanaten und Schwefel [32].

Enamin	Isothiocyanat	(7)		(8)	
		Fp (°C)	Ausb. (%)	Fp (°C)	Ausb. (%)
1-Morpholino-cyclohexen	Phenyl-	123—127	40	150—151	71
1-Dibutylamino-cyclohexen	Phenyl-	70—80	38	150—151	65
1-Piperidino-cyclohexen	Methyl-	[a]	60	103	60
1-Morpholino-cyclopenten	Phenyl-	150—152	66	116	95
1-Morpholino-cyclopenten	Methyl-	[a]	40	104—105	50

[a] Farbloses Öl, nicht destillierbar.

Inzwischen ist die analoge Reaktion mit Isocyanaten beschrieben worden [34], bei der 2-Thiazolidone (11) gebildet werden.



Schließlich läßt sich das Thiolierungsprodukt (6) indirekt durch die Umsetzung des Enamins (2a) mit Schwefel und Cyanamid in Alkohol oder in Dimethylformamid nachweisen, wobei 2-Aminothiazole (9) entstehen [35, 36]. Eine analoge Reaktion gelingt auch mit anderen Enaminen. (9) bildet sich nur, wenn man das Enamin (2a) zunächst mit Schwefel behandelt und dann Cyanamid zusetzt; läßt man zuerst das Enamin mit Cyanamid reagieren, so entsteht das bereits be-

[32] H. Hartmann u. R. Mayer, Z. Chem. 5, 152 (1965); H. Hartmann, Dissertation, Technische Universität Dresden, 1965.

[33] K. Rühlmann, A. Grosalski u. U. Schröpler, J. prakt. Chem. 11, 54 (1960).

[34] K. Ley u. R. Nast, Angew. Chem. 77, 544 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 519 (1965).

[35] K. Gewald, H. Spies u. R. Mayer, unveröffentlicht.

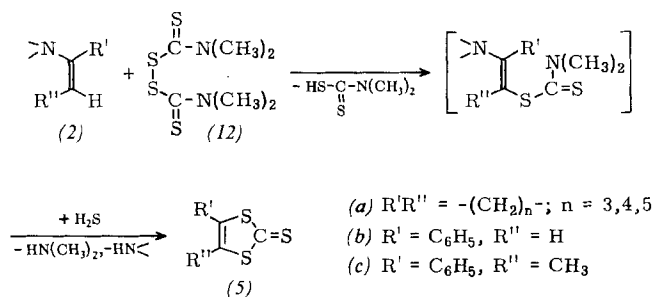
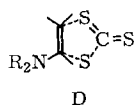
[36] Vgl. K. Gewald, H. Böttcher u. R. Mayer, J. prakt. Chem. 23, 298 (1964).

kannte Kondensationsprodukt (10) [37], das keinen Schwefel mehr aufnimmt.

Wir können demnach zusammenfassend feststellen, daß bei der Einwirkung von Schwefel und Schwefelkohlenstoff auf Enamine (2) in der aliphatischen Reihe ausschließlich und bei den aromatischen Vertretern vorrangig 3*H*-1,2-Dithiol-3-thione (1) entstehen und nur bei einigen speziellen Enamin-Typen die Bildung von 2*H*-1,3-Dithiol-2-thionen (5) zu beobachten ist. Das gelegentliche Auftreten von (5) bei unserer Synthese von (1) ist ein neuer Befund. Da aber das Verhältnis (1) zu (5) weitgehend von den hier zur Diskussion stehenden Reaktionsbedingungen unabhängig ist, fehlt noch immer die Erklärung, weswegen die Ausbeute an (1) so stark von den Reaktionsbedingungen abhängt.

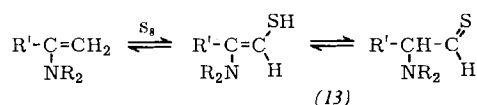
Zunächst sei noch auf einen anderen Aspekt hingewiesen: 2*H*-1,3-Dithiol-2-thione (5) sollten sich aus Schwefelkohlenstoff und Enamin auch nach Prinzip D durch einen Primärangriff des Schwefelkohlenstoffs am Enamin unter CS-Verknüpfung bilden. Da aber Schwefelkohlenstoff selbst mit dem Enamin nur eine C–C-Verknüpfung eingeht, gelingt der Einbau der CS₂-Gruppierung in der gewünschten Richtung nur mit Hilfe eines CS₂-Derivates, dessen S-Atom elektrophiler ist als der Kohlenstoff des Thiocarbonyls. In unserem Arbeitskreis konnte gezeigt werden, daß Thiuramdisulfide (12) diese Forderung erfüllen: Enamine sind genügend nucleophil, um die Disulfidbrücke in (12) aufzuspalten. In Gegenwart von Schwefelwasserstoff stabilisiert sich das Zwischenprodukt zum 1,3-Dithiolthion (5) [38, 39].

Die Ausbeuten liegen zwischen 50 und 70%. 1,2-Dithiolthione (1) fallen nach diesem Verfahren nicht an.



III. Zur Reaktion der Enamine mit Schwefel

Wir kommen noch einmal zurück auf die Thiolierung der Enamine:

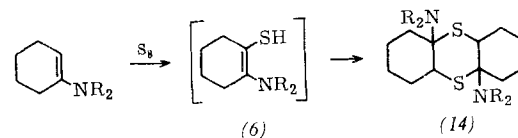


[37] N. A. Goldberg u. W. G. Golow, Chim. Nauka i Prom. 4, 138 (1959).

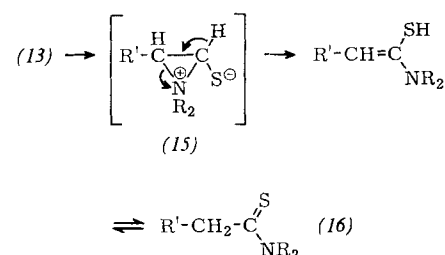
[38] E. Fanghänel, Z. Chem. 4, 41 (1964).

[39] E. Fanghänel, unveröffentlicht.

Das in der Reaktionsmischung vorhandene Folgeprodukt (13) sollte ungewöhnlich reaktiv sein und auch dann noch eine Stabilisierung suchen, wenn kein Partner (etwa Schwefelkohlenstoff oder Isothiocyanat) angeboten wird. Im Falle des Morpholino-cyclohexens war schon bekannt [40], daß bei 90 °C in benzolischer Lösung als Stabilisierungsprodukt ein hydriertes Thianthren (14) anfällt.

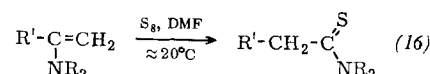


Die thiolierten Enamine des Typs (13) sollten sich aber im Unterschied zu denen des Typs (6) zum Thiocarbonsäureamid (16) stabilisieren können.



Aziridinium-Ionen wurden schon öfter als Zwischenstufen bei – allerdings nicht direkt vergleichbaren – Umlagerungen angenommen [41] (zur Umlagerung von Aziridinen in Enamine vgl. [42]). Der Übergang von (13) in (16) ist nichts anderes als der nucleophile Angriff eines Amins an eine Thiocarbonylgruppe oder an ein Enthiol. Derartige Reaktionen führen stets zu einer Addition am C-Atom [43]. Es sollten sich demnach Thiocarbonsäureamide (16) als Nebenprodukte unserer 1,2-Dithiolthionsynthese bilden oder als Hauptprodukte anfallen, wenn man die Amine in Gegenwart von Schwefel, aber bei Abwesenheit von Schwefelkohlenstoff umsetzt.

Obwohl die Formulierung des Überganges (13) → (16) spekulativ ist, hat sie sich bei den präparativen Arbeiten vollauf bewährt [18, 30]: Elementarer Schwefel reagiert mit Enaminen geeigneter Konstitution bei Raumtemperatur (vorteilhaft in Dimethylformamid) mit teilweise sehr guten Ausbeuten direkt zu Thiocarbonsäureamiden [44].



Während der ersten halben Stunde der mehrstündigen Reaktion erwärmt sich das Reaktionsgemisch um 4–5 °C, wobei ohne Verharzung eine Braun- bis Rotfärbung auftritt, die mit einer mehr oder weniger raschen Auflösung des Schwefels einhergeht. Schwefelwasserstoff wird unter diesen Bedingungen nicht gebildet [30]. (Über die u. U. exotherme Reaktion

[40] Y. Nomura u. Y. Takeuchi, Bull. chem. Soc. Japan 36, 1044 (1963); Chem. Zbl. 1964, 49-0874.

[41] Zusammenfassung: P. E. Fanta in A. Weissberger: The Chemistry of the Heterocyclic Compounds. Bd. 19, Teil I, S. 548 Interscience Publishers, New York-London 1964.

[42] A. B. Turner, H. W. Heine, J. Irving u. B. Busch jr., J. Amer. chem. Soc. 87, 1050 (1965); vgl. G. H. Alt u. A. J. Speziale, J. org. Chemistry 31, 1340 (1966).

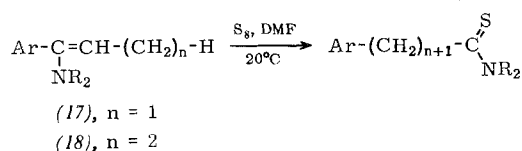
[43] R. Mayer et al., unveröffentlicht.

[44] R. Mayer u. H. Wehl, Angew. Chem. 76, 861 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 705 (1964).

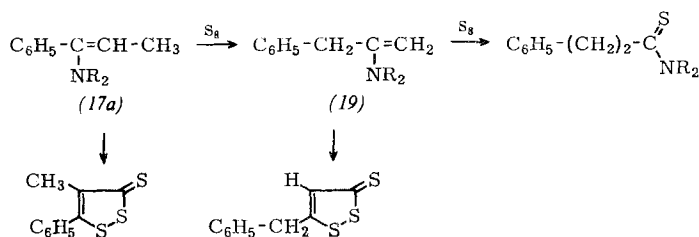
der Amine mit Schwefel und die damit verbundene Aktivierung des Schwefels vgl. [4, 8].) Generell gilt, daß mit längerer Reaktionszeit, Rühren des Reaktionsgemisches und Erhöhung der Dimethylformamidmenge die Ausbeute an Thiocarbonsäureamid steigt. Die Ausbeuten an Thiocarbonsäureamid hängen weiterhin von der Art der Aminkomponente im Enamin ab, was wir am Beispiel der Enamine des Acetophenons untersucht haben [30]: Besonders gut reagiert 1-Morpholino-1-phenyläthylen (bis 95%), während die Pyrrolidino-Verbindung und das 1-Diisobutylamino-1-phenyläthylen nur wenig Thiocarbonsäureamid (16) ergeben. Die Enamine des Acetophenons mit Diisopropylamin und *N*-Methylanilin liefern unter gleichen Bedingungen kein Thiocarbonsäureamid. (Zur Problematik der Synthese von Thiocarbonsäureamiden vgl. [44a].)

Die Parallele zur Willgerodt-Kindler-Reaktion (vgl. dazu [9, 44a] und die dort angegebene Literatur), also der Einwirkung von Schwefel auf die Enamin-Komponenten Keton und sekundäres Amin bei etwa 130 °C, liegt nahe, zumal wir zeigen konnten [44], daß für die Enaminbildung günstige Katalysatoren die Ausbeute an Thiocarbonsäureamid (16) bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion erhöhen. Da das Enamin schon bei Raumtemperatur mit Schwefel zum Thiocarbonsäureamid (16) reagiert, ist offensichtlich bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion die erhöhte Temperatur vor allem für die Enaminbildung erforderlich [18, 30, 43].

Dieser auch im Arbeitskreis von F. Asinger [9, 45, 46] ermittelte Befund ist auch von anderer Seite [47] insofern bestätigt worden, als bei der Einwirkung von Schwefel auf Methylketone in Gegenwart sekundärer Amine Enamine beobachtet und diese auch selbst (hier allerdings bei 125 °C während 4 Std.) mit Schwefel zu Thiocarbonsäureamiden umgesetzt wurden. Für unsere Betrachtung erscheint wichtig, daß auch Enamine des Typs (17) und (18) bei Raumtemperatur mit Schwefel Thiocarbonsäureamide bilden [30, 44]. Enamine mit längerer Kette geben aber grundsätzlich geringere Ausbeuten. Enamine des Isobutyrophenons und Isovalerophenons reagieren bei Raumtemperatur nicht zum Thiocarbonsäureamid [30].



Die Tatsache, daß auch Enamine des Propiophenons (17a) mit Schwefel bei Raumtemperatur zum Thiocarbonsäureamid umzusetzen sind, hat zu einer interessanten Beobachtung geführt [18, 30, 48]: Diese Reaktion verläuft im Prinzip genau wie bei den Enaminen der



[44a] W. Walter u. K.-D. Bode, *Angew. Chem.* 78, 517 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 447 (1966).

[45] F. Asinger u. K. Halcour, *Mh. Chem.* 94, 1029, 1047 (1963); *ibid.* 95, 24 (1964).

[46] F. Asinger, persönliche Mitteilung (16. Febr. 1965).

[47] T. Bacchetti, A. Alemagna u. B. Danieli, *Tetrahedron Letters* 1965, 2001.

[48] R. Mayer u. H. Prousa, in Vorbereitung.

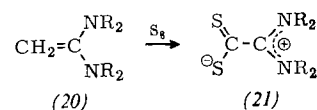
Methylketone; vorher isomerisiert aber das Enamin (17a) zu (19) [48a].

Die endständige Doppelbindung in (19) setzt sich mit Schwefel zum Thiocarbonsäureamid um. Die Isomerisierung des Enamins (17a) wird durch Schwefel „katalysiert“. Die Einstellung des Gleichgewichtes benötigt aber eine relativ lange Zeit, so daß bei Einsatz eines mols Schwefel auf ein mol (17a) die nicht umgelagerte Verbindung auch in Nebenreaktionen verbraucht wird. Die Folge ist eine verminderte Thiocarbonsäureamidausbeute bei den länger-kettigen Enaminen.

Auch die „Wanderung“ der Carbonylgruppe der Arylketone bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion an das Kettenende wird von uns zumindestens bei den hier behandelten Verbindungstypen als Isomerisierung des sich zunächst bildenden Enamins gedeutet (vgl. dazu [49]). Sobald ein Enamin mit endständiger Doppelbindung vorliegt [Typ (19)], wird bei Anwesenheit von Schwefel das Gleichgewicht unter irreversibler Bildung eines Thiocarbonsäureamids gestört. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß man die durch Schwefel beschleunigte Umwandlung von (17a) in (19) auch bei der gleichzeitigen Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und Schwefel auf Enamine für eine gezielte Synthese von 1,2-Dithiolthionen ausnutzen kann [48]: Während bei normaler Arbeitsweise 4-Methyl-5-phenyl-3H-1,2-dithiol-3-thion aus (17a) entsteht, wird bei veränderter Arbeitsweise das sich von (19) ableitende 5-Benzyl-3H-1,2-dithiol-3-thion in erheblicher Menge gebildet. Man braucht nur zunächst 1 mol Schwefel in Dimethylformamid relativ kurzzeitig mit 1 mol (17a) reagieren zu lassen – dabei entsteht nur wenig Thiocarbonsäureamid, wohl aber (19) – und dann Schwefelkohlenstoff zuzugeben.

Selbstverständlich wird bei normaler Arbeitsweise als Nebenprodukt der Synthese von (1) immer etwas Thiocarbonsäureamid gebildet. Arbeitet man aber rasch und läßt den Schwefel nicht zu lange auf das Enamin einwirken, so wird dessen Bildung zugunsten der Entstehung des 1,2-Dithiolthions weitgehend unterdrückt. Anderenfalls erhält man aus den dafür strukturell geeigneten Typen vorrangig Thiocarbonsäureamide.

Im Gegensatz zur Einwirkung von Schwefel auf Enamine, bei der Thiocarbonsäureamide gebildet werden, setzen sich Endamine (20) unter ähnlichen Bedingungen mit Schwefel nicht zu thioamidanalogen Verbindungen, sondern zu hoch schmelzenden farbigen Salzen der Struktur (21) um [50], die übrigens auch erhalten werden, wenn man Tetraaminoäthylene mit Schwefelkohlenstoff reagieren läßt [51].



[48a] Anm. b. d. Korrektur (1. März 1967): Zur Ketonisomerisierung mit Schwefel und Aminen vgl. F. Asinger, H. Offermanns u. H. D. Köhler, *Tetrahedron Letters* 1967, 631.

[49] M. Carmack u. M. A. Spielmann, *Org. Reactions* 3, 88 (1946).

[50] D. H. Clemens, A. J. Bell u. J. L. O'Brian, *Tetrahedron Letters* 1965, 3257.

[51] H. E. Winberg u. D. D. Coffman, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 2776 (1965).

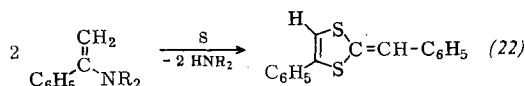
Bei der Umsetzung von 1-Morpholino-, 1-Diisobutylamino-, 1-Di-n-butylamino- oder 1-Di-n-propylamino-1-phenyläthylen mit Schwefel in Dimethylformamid bei Raumtemperatur (s. Tabelle 3) entsteht ein gelbes Nebenprodukt vom Fp = 207 °C. Bei 50–80 °C herrscht diese Verbindung schon weitgehend vor und kann neben dem Thiocarbonsäureamid in etwa 50-proz. Ausbeute isoliert werden [30].

Durch Vergleich mit authentischem Material [52] und durch eine unabhängige Synthese [53] konnten wir diese auch aus der Schiffschen Base [54] oder in 60-proz. Ausbeute aus Phenylacetylen (s.u.) erhältliche und offensichtlich sehr bildungsbegünstigte Verbindung als 2-Benzyliden-4-phenyl-2*H*-1,3-dithiol (22) charakterisieren.

Tabelle 3. *N*-substituierte Phenylessigsäurethioamide und 2-Benzyliden-4-phenyl-2*H*-1,3-dithiol (22) aus Enaminen des Acetophenons und Schwefel in Dimethylformamid bei 20 °C [30].

Aminkomponente	Thioamid Ausb. (%)	(22) Ausb. (%)
Morpholin	95	1
Piperidin	86	—
Pyrrolidin	4 [a]	— (1 % Diphenylthiophen)
Di-n-propylamin	—	3,3
Di-n-butylamin	—	9,1
Diisobutylamin	3 [a]	15

[a] Ausbeute indirekt — durch Verseifung zur Phenylessigsäure — bestimmt.



(22) wurde bereits 1958 als Photolyseprodukt des 4-Phenyl-1,2,3-thiodiazols beobachtet [55].

Die Bildungsbegünstigung von (22) zeigt sich auch bei der normalen Synthese von 1,2-Dithiolthionen aus 1-Morpholino-1-phenyläthylen, Schwefelkohlenstoff und Schwefel [24], wenn man oberhalb von etwa 30 °C arbeitet. Bei Raumtemperatur lassen sich nur Spuren von (22) dünnstschichtchromatographisch nachweisen. Will man definierte Verbindungen (1) mit hoher Ausbeute aus Enaminen, Schwefel und CS₂ synthetisieren, ist es also ratsam, unterhalb 30 °C zu arbeiten und den Schwefel nicht zu lange allein auf das Enamin einwirken zu lassen, sondern schon von vornherein CS₂ zuzugeben.

Zweifelloos erklären diese Befunde, warum bei speziellen Enaminen die Ausbeuten an (1) von den Arbeitsbedingungen abhängen. Sie geben aber keine Erklärung, weswegen dies bei Enaminen zu beobachten ist, die aus strukturellen Gründen keine 1,3-Dithiolthione (5), Thiocarbonsäureamide (16) oder Dithiole des Typs (22) bilden können. Offensichtlich sind noch andere Konkurrenzreaktionen möglich, auf die im folgenden eingegangen sei.

[52] Für die Bereitstellung sei auch an dieser Stelle Prof. L. Horner, Mainz, u. Prof. W. Kirmse, Marburg, gedankt. Für die Aufnahmen und Diskussion des NMR-Spektrums danken wir Doz. Dr. G. Snatzke, Bonn.

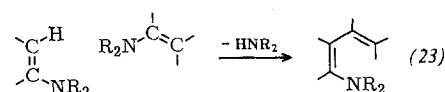
[53] R. Mayer, B. Hunger, R. Prousa u. A. K. Müller, J. prakt. Chem., im Druck.

[54] P. Schlemmer, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1965.

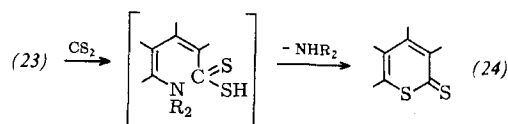
[55] W. Kirmse u. L. Horner, Liebigs Ann. Chem. 614, 4 (1958).

IV. Umsetzung von Dienaminen mit Schwefelkohlenstoff und Schwefel

Enamine sind in der Regel nicht besonders stabil und unterliegen schon bei niederen Temperaturen einer Polykondensation. Wie bereits bei den aus Aldehyden erhältlichen Enaminen bekannt ist [56], entstehen dabei neben Polyenaminen auch Dienamine des Typs (23). Auch bei der thermischen Zersetzung von Enaminen [56] sowie bei der Einwirkung von Aminen auf α,β-ungesättigte Aldehyde mit anschließender thermischer Amin-Eliminierung [57,58] bilden sich 1-Amino-1,3-butadiene vom Typ (23). (Die Umsetzung von Ketalen mit sekundären Aminen führt dagegen zu 2-Amino-1,3-butadienen [59].) Ein Pyrrolidino-Rest kann viel leichter abgespalten werden als beispielsweise eine Morpholino- oder Piperidino-Gruppierung; infolgedessen neigen vor allem die Pyrrolidino-äthylene zur Selbstkondensation [60].



Ein Aminfänger, z. B. CS₂, sollte die Dienamin-Bildung begünstigen. Bei der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und Schwefel auf Enamine (2) ist demnach mit der Bildung von Dienaminen (23) zu rechnen. Diese sollten wie einfache Enamine abermals mit CS₂ reagieren und sich unter Abspaltung von Amin zu einem 2*H*-Thiopyran-2-thion (α-Dithiopyron) (24) stabilisieren.



Diese Überlegung konnten wir experimentell bestätigen: Bei den meisten der von uns durchgeführten 1,2-Dithiolthion-Synthesen treten α-Dithiopyrone (24) als Nebenprodukte auf, insbesondere dann, wenn man Schwefelkohlenstoff im Überschuß einsetzt, diesen zu lange in Abwesenheit von Schwefel auf das monomere Enamin (2) einwirken läßt, bei zu hohen Temperaturen arbeitet oder statt der geforderten stark polaren Lösungsmittel relativ unpolare verwendet.

Bisher wurden nur sehr wenige α-Dithiopyrone (24) beschrieben (vgl. [61,62]). Es ist daher von Interesse, daß sie in relativ guter Ausbeute präparativ zugänglich sind, wenn man Schwefelkohlenstoff in Abwesenheit von Schwefel bei Raumtemperatur mit einem Enamin

[56] C. Mannich u. E. Kniss, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1629 (1941); W. Langenbeck, O. Gödde, L. Weschky u. R. Schaller, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 232 (1942).

[57] C. Mannich, K. Handke u. K. Roth, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2112 (1936).

[58] S. Hünig u. H. Kahanek, Chem. Ber. 90, 238 (1957).

[59] G. Bianchetti, Tetrahedron Letters 1965, 2039.

[60] Vgl. G. Opitz, H. Hellmann u. H. W. Schubert, Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959).

[61] Zusammenfassung über Thiopyran-2-thione: R. Mayer et al., Advances heterocyclic Chem., im Druck.

[62] H. Behringer u. A. Grimm, Liebigs Ann. Chem. 682, 188 (1965).

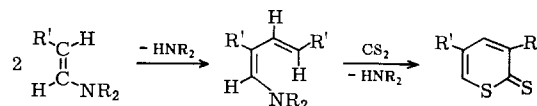
Tabelle 4. 2*H*-Thiopyran-2-thione (24) aus Enaminen und Schwefelkohlenstoff [63a].

Enamin	(24)	Fp (°C) (Kp. (°C/ Torr))	Ausb. (%)	Lit.
1-Piperidino-1-propen	3,5-Dimethyl-	100	47	[31]
1-Piperidino-1-buten	3,5-Diäthyl-	(132–134/0,1)	45–54 [a]	[31]
2-Morpholino-2-buten	3,4-Dimethyl- 6-äthyl- [b]	58	3	[18,25]
2-Morpholino-2-penten	3-Äthyl-4-methyl- 6-n-propyl-	[c]	16	[25]
1-Piperidino-2-hepten	3,5-Di-n-pentyl-	(160/0,05)	37 [a]	[31]
1-Morpholino- 1-phenyläthylen	4,6-Diphenyl-	123	37	[24]
1-Pyrrolidino- 1-phenyläthylen	4,6-Diphenyl-	123	61	[18,31]
1-Piperidino- 1-phenyläthylen	4,6-Diphenyl-	123	39	[31]
1-Di-n-butylamino- 1-phenyläthylen	4,6-Diphenyl-	123	28	[31]
1-Piperidino- 2-phenyläthylen	3,5-Diphenyl-	86–87	5	[31]
1-Morpholino-1- <i>p</i> -bromphenyläthylen	4,6-Bis(<i>p</i> -bromphenyl)-	220–221	17	[24]
1-Morpholino-1- <i>p</i> -chlorphenyläthylen	4,6-Bis(<i>p</i> -chlorphenyl)-	202–203	26	[24]
1-Morpholino-1- <i>p</i> -äthylphenyl-äthylen	4,6-Bis(<i>p</i> -äthylphenyl)-	98–99	31	[24]
1-Morpholino-1- <i>p</i> -tolyläthylen	4,6-Bis(<i>p</i> -tolyl)-	162–163	48	[24]
1-Morpholino-1- <i>p</i> -methoxyphenyl-äthylen	4,6-Bis(<i>p</i> -methoxy- phenyl)-	149–150	52	[24]

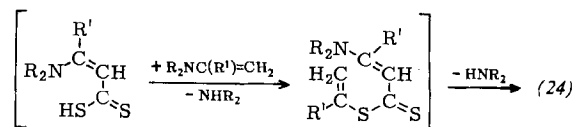
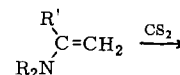
[a] Rohprodukt. [b] Stellung der Alkylreste nicht gesichert. [c] Flüssig; Methyljodid-Addukt schmilzt bei 117–118 °C.

(2) umgesetzt (Tabelle 4) [63,63a]. Dabei resultieren aus Enaminen der Aldehyde 3,5-disubstituierte, aus solchen der Methylketone 4,6-disubstituierte α -Dithiopyrone (24). Ein genaueres Studium ergab, daß die oben angeführten Überlegungen bezüglich der Reaktionsfolge Enamin \rightarrow (23) \rightarrow Dithiopyron (24) auf die Enamine der Aldehyde zutreffen. Hier lassen sich die Dienamine (23) als Zwischenprodukte nachweisen, wenn man die Umsetzung nach dem Schwefelkohlenstoffzusatz vorzeitig abbricht. Erwartungsgemäß können sich auch die zunächst gesondert hergestellten Dienamine (23) mit Schwefelkohlenstoff bereits bei Raumtemperatur zu Dithiopyronen (24) umsetzen (s. Tabelle 5). Auf diese Weise ist auch das unsubstituierte 2*H*-Thiopyran-2-thion präparativ zugänglich [63a], dessen Bildung aus

Thiacyclohexan und Schwefel bei höherer Temperatur wir schon früher nachgewiesen hatten [64].



Undurchsichtiger sind die Verhältnisse bei den Enaminen, die sich von Ketonen ableiten. Enamine aliphatischer Methylketone reagieren mit Schwefelkohlenstoff zu (24); führt man jedoch die Enamine in Dienamine [64a] über und behandelt diese mit Schwefelkohlenstoff, so sind Dithiopyrone (24) nur noch in einigen Fällen dünnstschichtchromatographisch in Spuren nachzuweisen. An Stelle von (24) entsteht in erheblichen Mengen ein inneres Ammoniumsalz; zur Struktur vgl. [63a]. Enamine der Methylarylketone lassen sich zwar nicht mehr in Dienamine überführen, liefern aber bei der Behandlung mit Schwefelkohlenstoff ebenfalls Dithiopyrone. Damit dürften hier Dienamine als Zwischenstufe ausscheiden. Es ist deshalb anzunehmen, daß sich Dithiopyrone (24) aus Enaminen der Methylketone auch auf einem anderen Reaktionsweg bilden können: etwa so, daß zunächst Schwefelkohlenstoff addiert wird und eine zweite Enaminmolekel die intermediär gebildete Dithiosäure cyclisiert.



Enamine cyclischer Ketone lassen sich zwar in Dienamine überführen, doch reagieren weder Enamin noch Dienamin mit Schwefelkohlenstoff zum Dithiopyron

[64] R. Mayer, Chem. Ber. 90, 2362 (1957).

[64a] Vgl. P. Madsen u. S. O. Lawesson, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 85, 753 (1966).

Tabelle 5. 2*H*-Thiopyran-2-thione (24) aus Dienaminen und Schwefelkohlenstoff [63a].

Dienamin	(24)	Fp (°C) (Kp (°C/ Torr))	Ausb. (%)	Lit.
1-Diäthylamino- 1,3-butadien	(24)	64	16	[31]
1-Pyrrolidino-2-methyl- 1,3-pentadien	3,5-Dimethyl-	100	58	[31]
1-Piperidino-2-methyl- 1,3-pentadien	3,5-Dimethyl-	100	30	[21]
1-Piperidino-2-äthyl- 1,3-hexadien	3,5-Diäthyl-	(132–134/0,1)	68 [a]	[31]
1-Piperidino-2-n- pentyl-1,3-nonadien	3,5-Di-n-pentyl-	(160/0,5)	51 [a]	[31]

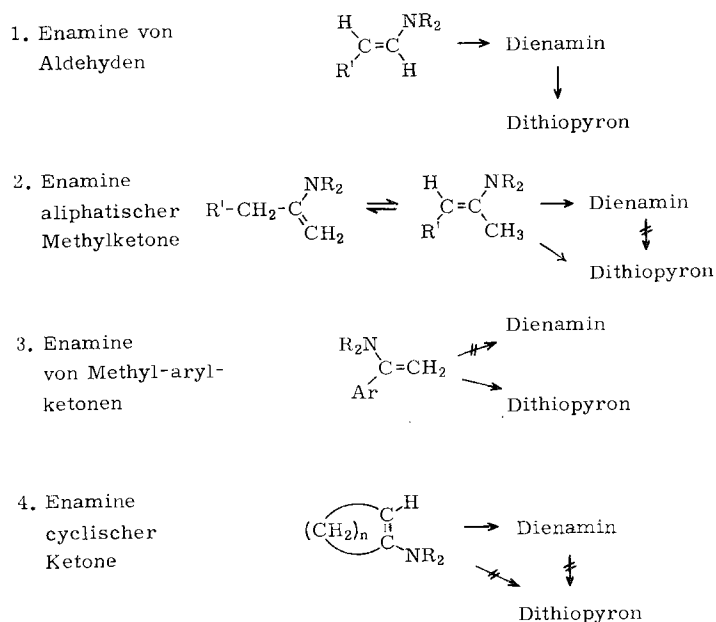
[a] Rohprodukt.

[63] R. Mayer u. J. Wehl, Angew. Chem. 77, 261 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 246 (1965).

[63a] R. Mayer, G. Laban u. M. Wirth, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

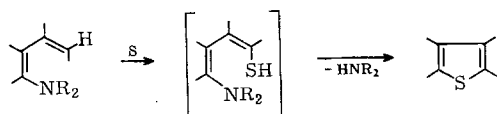
(24). Aus den Enaminen höherer Dialkyl- oder Aralkylketone konnten schließlich bisher weder Dienamine noch Dithiopyrone erhalten werden.

In Schema 1 sind die Enamin-Typen noch einmal gegenübergestellt. Es ist offensichtlich, daß sterische Faktoren einen großen Einfluß auf die hier beschriebenen Umsetzungen ausüben. Obwohl die Art der Aminkomponente die Ausbeuten beeinflussen kann (vgl. Tabelle 4), hängt die Thiopyranthion-Bildung doch in erster Linie von der Raumerfüllung der Substituenten des Enamins ab.

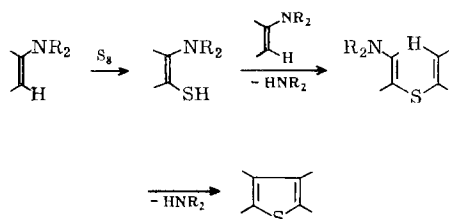


Schema 1. Übersicht über die Abhängigkeit der Dithiopyron-Bildung vom Enamin-Typ.

Dienamine sollten auch der Thiolierung durch elementaren Schwefel zugänglich sein, zumal als Stabilisierungsmöglichkeit die Cyclisierung zum Thiophen-Ring offensteht.



Auch aus Enaminen sollten gelegentlich durch Einwirkung von Schwefel Thiophene entstehen. Es zeigte sich aber, daß für die präparative Thiophenbildung sowohl aus Dienaminen als auch aus Enaminen wesentlich



höhere Temperaturen als für die 1,2-Dithiolthion- oder Thiocarbonsäureamid-Synthese erforderlich sind. Thiophene sind deshalb bisher nicht oder nur in Spuren als Nebenprodukte der bei Raumtemperatur ablaufenden 1,2-Dithiolthion-Synthese gefaßt worden. Auch bei der

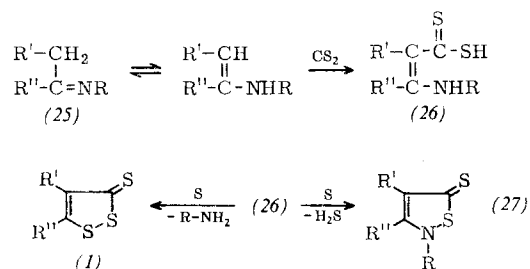
Umsetzung von 1-Diäthylamino-1,3-butadien mit Schwefel ist Thiophen nur in Spuren nachweisbar.

Rasch kondensierende Enamine neigen besser zur Thiophenbildung. So erhält man bei der Umsetzung des labilen 1-Pyrrolidino-1-phenyläthylens mit Schwefel in Dimethylformamid bei 20 °C etwa 2% 2,4-Diphenylthiophen als Nebenprodukt der in Abschnitt III beschriebenen Thiocarbonsäureamid-Synthese. Auch unter den Bedingungen der Willgerodt-Kindler-Reaktion resultieren aus Acetophenon und Pyrrolidin bei 130 °C größere Mengen Diphenylthiophen (etwa 20%, in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure 30%), was nicht ausschließt, daß bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion Thiophene auch auf anderem Wege gebildet werden können^[65]. (Über Thiophene als Nebenprodukte der Willgerodt-Reaktion vgl. auch^[66], über die bei der Umsetzung von Enaminen mit Schwefel bei 125 °C beobachteten Thiophenabkömmlinge s.^[47].)

V. Reaktion von Ketiminen (Schiffschen Basen) mit Schwefelkohlenstoff und Schwefel

Schiffsche Basen (25) stehen in einigen Fällen mit Enaminen im Gleichgewicht^[67]; daher war auch damit zu rechnen, daß Schiffsche Basen bei der Reaktion mit Schwefelkohlenstoff und Schwefel ähnlich wie Enamine reagieren^[67a]. (Über die Behandlung von Schiffschen Basen mit Schwefel vgl. auch^[9].)

Es zeigte sich jedoch, daß Ketimine zunächst mit Schwefelkohlenstoff isolierbare Dithiosäuren (26)^[68] bilden, die bei den Enaminen bisher nicht gefaßt worden sind.



Für die weitere Stabilisierung von (26) in Gegenwart von Schwefel gibt es zwei Möglichkeiten, die sich präparativ auch verwirklichen lassen^[12,69]: Einmal kann (26) S-thioliert und unter Abspaltung von Amin in 3H-1,2-Dithiol-3-thione (1) übergeführt werden. Dieser Weg ist ein Sonderfall der oben beschriebenen Synthese von (1) aus Enaminen. Im Gegensatz zu den Enaminen verfügen Schiffsche Basen (25) in der enaminartigen Gleichgewichtsform über ein absplittbares H-Atom am

[65] F. Asinger u. A. Mayer, Angew. Chem. 77, 812 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 788 (1965); C. D. Slater u. D. L. Heywood, J. heterocyclic Chem. 2, 315 (1965).

[66] M. Carmack u. M. A. Spielmann, Org. Reactions 3, 91 (1946).

[67] R. W. Layer, Chem. Reviews 63, 489 (1963).

[67a] F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns u. H. D. Hahn, Liebigs Ann. Chem. 691, 95 (1966), und dort Lit.-Zitate [15–17].

[68] R. Mayer u. J. Jentzsch, J. prakt. Chem. 23, 83 (1964).

[69] R. Mayer u. J. Jentzsch, J. prakt. Chem. 23, 113 (1964).

Stickstoff. Zum anderen kann daher (26) bei Anwesenheit von Schwefel unter Abspaltung von H_2S dehydriert werden, wobei die neuartigen Δ^3 -Isothiazolin-5-thione (27) entstehen. Die Dehydrierung (26) \rightarrow (27) gelingt auch mit anderen Oxidationsmitteln, z.B. Jod.

Tabelle 6. Δ^3 -1,2-Thiazolin-5-thione (27) aus Ketiminen, Schwefelkohlenstoff und Schwefel [69, 70].

Ketimin	(27)	Fp (°C)	Ausb. (%)
N-Cyclohexyliden-cyclohexylamin	2-Cyclohexyl-3,4-tetramethylen-	195–196	50
N-Cyclohexyliden-isopropylamin	2-Isopropyl-3,4-tetramethylen-	167–168	35
N-Cyclohexyliden-n-propylamin	2-n-Propyl-3,4-tetramethylen-	125–126	30
N-Cyclohexyliden-n-butylamin	2-n-Butyl-3,4-tetramethylen-	74	25
N-Cyclohexyliden-allylamin	2-Allyl-3,4-tetramethylen-	105–106	27
N-Cyclohexyliden-anilin	2-Phenyl-3,4-tetramethylen-	134	12
N-Cyclohexyliden-benzylamin	2-Benzyl-3,4-tetramethylen-	170–172	14
N-Cyclohexyliden- α -phenyläthylamin	2-(α -Phenyläthyl)-3,4-tetramethylen-	100–101	25
N-Cyclohexyliden- β -phenyläthylamin	2-(β -Phenyläthyl)-3,4-tetramethylen-	187–188	20
N-Cyclohexyliden- β -hydroxyäthylamin [a]	2-(β -Hydroxyäthyl)-3,4-tetramethylen-	165–166	25
N-Cyclopentyliden-cyclohexylamin	2-Cyclohexyl-3,4-pentamethylen-	168–172	15
N-(1-Phenyläthyliden)-cyclohexylamin	2-Cyclohexyl-3-phenyl-4-methyl-	143–144	32
N-(3-Pentyliden)-cyclohexylamin	2-Cyclohexyl-3-äthyl-4-methyl-	149–150	10

[a] Im Gleichgewicht mit 1-Oxo-4-aza-spiro[4.5]decan (2,2-Pentamethylen-1,3-oxazolidin).

Ob das Zwischenprodukt (26) zu (1) oder (27) reagiert, wird vor allem durch die Temperatur bestimmt: Während die Umsetzung unterhalb 10 °C nur noch in wenigen Fällen in Gang kommt, entstehen zwischen 15 und 20 °C vorrangig – wenn auch nicht ausschließlich – Isothiazolinthione (27) (s. Tabelle 6), bei etwa 50 °C als Hauptprodukt 1,2-Dithiolthione (1) (s. Tabelle 7) [12, 69]. Man arbeitet vorteilhafterweise in Dimethylformamid [70, 71].

Tabelle 7. 3H-1,2-Dithiol-3-thione (1) aus Schiffchen Basen, Schwefelkohlenstoff und Schwefel.

Schiffische Base	(1)	Fp (°C) (Kp (°C/Torr))	Ausb. (%)	Lit.
N-Cyclohexyliden-cyclohexylamin	4,5-Tetramethylen-	102	47	[69, 70]
N-Cyclopentyliden-cyclohexylamin	4,5-Pentamethylen-	98	48	[70]
N-(3-Pentyliden)- β -hydroxy-äthylamin [a]	4-Methyl-5-äthyl-	(160–165/3)	42	[70, 71]

[a] Im Gleichgewicht mit 2,2-Diäthyl-1,3-oxazolidin.

Die Struktur der Schiffchen Basen (25) scheint auf die Reaktionsrichtung im allgemeinen keinen wesentlichen Einfluß auszuüben. Bemerkenswert ist aber, daß mit Derivaten des Cyclohexanons [(25), $\text{R R}'' = -(\text{CH}_2)_4-$] gute Ausbeuten an Isothiazolin-thionen (27) erzielt werden, während die leicht zugängliche [68], vom Cyclopentanon abgeleitete, sehr

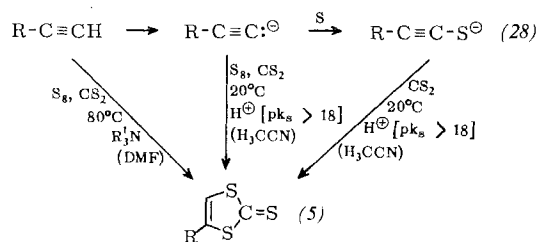
[70] R. Mayer, H.-J. Hartmann u. J. Jentzsch, J. prakt. Chem. [4] 31, 312 (1966).

[71] H.-J. Hartmann, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1964.

beständige Dithiosäure (26) ($\text{R R}'' = -(\text{CH}_2)_3-$, R z.B. Cyclohexyl) sich weder in ein Derivat von (1) noch von (27) überführen läßt [68–70]. Offenbar weicht der 5-Ring auch hier – wie schon in anderem Zusammenhang bekannt [72] – der Bildung eines Cyclopentenrings zugunsten der einer Verbindung mit exocyclischer Doppelbindung aus. Eine bevorzugte Tendenz zur Bildung von 1,2-Dithiolthionen konnte bisher nur bei den Schiffchen Basen des β -Aminoäthanol, die weitgehend als Oxazolidine vorliegen [73], festgestellt werden.

VI. Einwirkung von Schwefel und Schwefelkohlenstoff auf Alkine

Es ist bekannt, daß Acetylen und monosubstituierte Acetylene als CH-acide Verbindungen in Gegenwart einer Hilfsbase mit elektrophilen Partnern reagieren. Sie sollten daher an Stelle der Enamine als C_2 -Bausteine für das eingangs erörterte Syntheseprinzip (A) verwendbar sein. Diese Überlegung haben wir präparativ bisher beim Acetylen und Phenylacetylen bestätigen können [53, 74, 75]. Im Gegensatz zu den Enaminen ist bei Alkinen die Bildung einer intermediären Dithiosäure nicht begünstigt [76], wohl aber die Primärthiolierung. Es resultiert daher der 1,3-Dithiol-2-thion-Typ (5). Geht man von vornherein vom Na-Acetylid aus, so ist keine Hilfsbase erforderlich, und die Einwirkung von Schwefel und Schwefelkohlenstoff in Gegenwart eines protonenliefernden Lösungsmittels führt schon bei Raumtemperatur zu hohen Ausbeuten an 1,3-Dithiol-2-thionen (z.B. 60% bei (5), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, 25% beim Grundkörper) [53, 74, 77, 78].



Die Reaktion ist verallgemeinerungsfähig: Ersetzt man beispielsweise den Schwefel durch Selen, dann erhält man – ausgehend vom Phenylacetylen – in glatter Reaktion (Ausbeute um 50%) 5-Phenyl-1,3-thiaselenol-2-thion [79]. Diese Reaktion verläuft offenbar über das Thiolierungsprodukt (28), dessen Darstellung aus Na-Phenyl-acetylid und Schwefel bekannt ist [80]. Man kann daher auch direkt vom Thiolat (28) ausgehen.

[72] Vgl. G. Hornke, H. Krauch u. W. Kunz, Chemiker-Ztg. 90, 840 (1966).

[73] E. D. Borgmann, E. Zunkin u. S. Pinchar, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 168 (1952).

[74] R. Mayer, B. Gebhardt, J. Fabian u. A. K. Müller, Angew. Chem. 76, 143 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 134 (1964).

[75] A. K. Müller, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1964.

[76] Zur Addition von Dithiocarbamaten an Alkine vgl. J. C. Sauer, J. org. Chemistry 24, 1952 (1950); J. L. Garraway, J. chem. Soc. (London) 1962, 4077.

[77] B. Gebhardt, Dissertation, Technische Universität Dresden, 1964.

[78] R. Mayer u. B. Gebhardt, Chem. Ber. 97, 1298 (1964).

[79] R. Mayer u. A. K. Müller, Z. Chem. 4, 384 (1964).

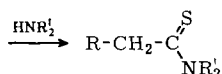
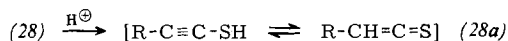
[80] M. Schmidt u. V. Potschka, Naturwissenschaften 50, 302 (1963).

Wir fanden^[53,81], daß Na-Phenyläthynylthiolat in Gegenwart von Säuren oder anderen H-aktiven Verbindungen mit einem pK_s -Wert < 18 sehr rasch zum 2-Benzyliden-4-phenyl-1,3-dithiol (22) dimerisiert, das so übrigens präparativ besser zugänglich wird (Ausbeute etwa 60%) als aus Enaminen und Schwefel.

In gleicher Weise erhält man aus Phenylacetylen-Na und Selen^[82] über das Na-Phenyläthynylselenolat die sehr stabile, (22) analoge Selenverbindung^[53].

Für die Synthese von 1,3-Dithiolthionen (5) aus CS₂, Schwefel und Na-Phenylacetylid ist ein Protonenüberträger erforderlich, der mit dem polaren Lösungsmittel identisch sein kann. Dieses Lösungsmittel sollte aber einen pK_s-Wert > 18 haben (z.B. Acetonitril), da sonst das Zwischenprodukt (28) sehr rasch zur Verbindung (22) dimerisiert und die 1,3-Dithiolthion-Ausbeute sinkt. Schon in Methanol (pK_s = 16) wird vorrangig (22) gebildet^[53].

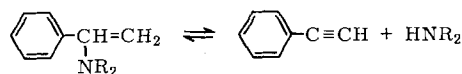
Bei Versuchen, die 1,3-Dithiolthion-Synthese aus Alkinen, CS₂ und Schwefel durch Amine zu katalysieren, ergaben sich interessante Aspekte: Während bei Verwendung tertiärer Amine (allerdings sind hier Temperaturen um 80 °C erforderlich) Phenylacetylen, CS₂ und Schwefel zum Phenyl-1,3-Dithiolthion reagieren, das tertiäre Amin somit als Hilfsbase fungiert, wird bei Anwesenheit sekundärer Amine kein 1,3-Dithiolthion gebildet, sondern Phenylessigsäure-thioamide. Dieser Befund ist insofern interessant, als das Thiolat (28) schon in der Kälte beispielsweise Morpholin oder Diäthylamin zum Thiocarbonsäureamid addiert [53].



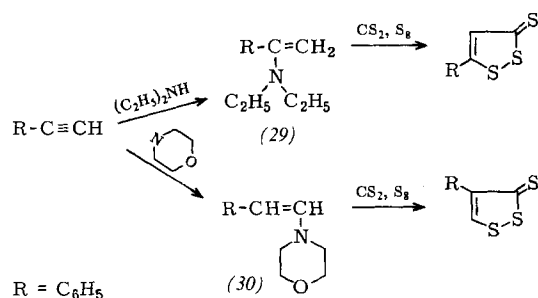
Inzwischen ist als analoge Reaktion die Addition von Mercaptanen an Alkinthiole (28) beschrieben worden^[82a], die zu Dithioestern führt. Als Zwischenstufe der Reaktion wird das Thioketen (28a) formuliert (vgl. [53]).

Auch hier ist die Parallele zur Willgerodt-Kindler-Reaktion offensichtlich, zumal bekannt ist, daß bei etwa 150 °C aus Phenylacetylen, Schwefel und Morpholin das Phenylessigsäurethiomorpholid entsteht^[83, 84].

Da bei Zimmertemperatur bei der Einwirkung von Schwefel sowohl auf Enamine des Acetophenons (s. Abschnitt III) als auch auf Phenylacetylen-Na in Gegenwart sekundärer Amine die gleichen Thiocarbonsäureamide entstehen, könnte vielleicht ein Gleichgewicht zwischen Enamin und Alkin + Amin vorliegen [49, 84].



Bisher ist die Überführung des Enamins in das Phenylacetylen unter derart milden Bedingungen nicht gelungen. Wir konnten aber indirekt zeigen^[85], daß sich Phenylacetylen und sekundäres Amin zum Enamin umsetzen: Behandelt man Phenylacetylen-Na in Dimethylformamid bei etwa 130°C mit Morphinol oder Diäthylamin und setzt dann in der Kälte Schwefel und Schwefelkohlenstoff zu, so erhält man neben 4-Phenyl-1,3-dithiolthion auch das entsprechende 1,2-Dithiolthion, und zwar in Gegenwart von Diäthylamin das 5-Phenyl-, von Morphinol das 4-Phenyl-Derivat. Offensichtlich werden aus sterischen Gründen bei der Addition der Amine an das Phenylacetylen die Enamine (29) bzw. (30) gebildet, aus denen dann zwangsläufig die beiden isomeren 1,3-Dithiolthione entstehen.



VII. Über die Umsetzung von Nitrilen mit aktiven Methylengruppen mit Schwefelkohlenstoff und Schwefel

Nitrile (31), die in α -Stellung eine aktive Methylengruppe besitzen (wie Malonsäuredinitril und Cyaneessigester), lassen sich bekanntlich sehr leicht in Gegenwart von Hilfsbasen an Schwefelkohlenstoff addieren, wobei die Salze der im freien Zustand instabilen Dithiocarbonsäuren (32) gebildet werden^[86]. Läßt man in polaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Triäthyl-

Tabelle 8. 5-Amino-3*H*-1,2-dithiol-3-thione (33) und Isothiazole aus Nitrilen mit aktiven Methylengruppen Schwefelkohlenstoff und Schwefel [87].

Nitril	X	(33)		3,5-Bis(methyl-mercapto)isothiazol	
		Fp (°C)	Ausb. (%)	Fp (°C)	Ausb. (%)
Malonsäure-dinitril	4-Cyan-	ab 230 Zers.	86	133	60
Cyanessigsäure-methylester	4-Methoxycarbonyl-	197–199	30	130–132	40
Cyanacetamid	4-Carbamoyl-	260–264	26	—	—

[81] B. Hunger, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1965.

[82] Vgl. *L. Brandsma, H. Wijers u. J. F. Arens*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 81, 583 (1962); *L. Brandsma, H. Wijers u. C. Jonker*, ibid. 83, 208 (1964); *L. Brandsma*, ibid. 83, 307 (1964).

[82a] *P. J. W. Schuijl, L. Brandsma u. J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 85, 889 (1966).*

[83] *M. Carmack u. DeLos F. DeTar*, J. Amer. chem. Soc. 68, 2029 (1946).

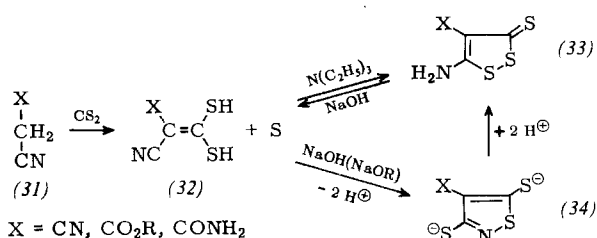
[84] Vgl. H. Kaltwasser, Chem. Techn. 9, 392 (1957).

amin neben Schwefelkohlenstoff noch Schwefel bei Raumtemperatur auf das Nitril einwirken, erhält man 5-Amino-3*H*-1,2-dithiol-3-thione (33)^[87] (s. Tabelle 8).

[85] R. Mayer u. H. Viola, unveröffentlicht.

[86] R. Gompper u. W. Töpfl, Chem. Ber. 95, 2861 (1962).

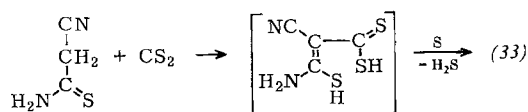
[87] K. Gewald, Z. Chem. 3, 26 (1963); J. prakt. Chem. 31, 214 (1966).



Während die sehr schwach basischen 1,2-Dithiolthion-Derivate (33), die in ihrem Verhalten dem 3-Amino- Δ^3 -[1,2,4]dithiazolin-5-thion („Xanthanwasserstoff“) [88,89] gleichen, gegen Säuren außerordentlich stabil sind, führt die Einwirkung von starken Basen augenblicklich – in Umkehr der Bildung – zum Zerfall in Schwefel und das Salz der Dithiosäure (32), das den Schwefel allmählich wieder aufnimmt, wobei das Salz des Dimercaptoisothiazols (34) entsteht. Führt man die Umsetzung der Nitrile mit Schwefelkohlenstoff von vornherein in Gegenwart starker Basen (wie Na-Alkoholat) aus, so erhält man sofort ausschließlich (34), das sich als *S*-Methylderivat isolieren läßt. Das freie Thiol lagert sich sehr rasch in (33) um.

Unabhängig von uns beschrieben Söderbäck [90] sowie Hatchard [91] die Überführung von (32), ($\text{X} = \text{CN}$) in das Isothiazol (34) [90,91] sowie die Umlagerung (34) \rightarrow (33), ($\text{X} = \text{CN}$); allerdings wird (33) als Imin formuliert [90].

Das 1,2-Dithiolthion (33), ($\text{X} = \text{CN}$) entsteht auch bei der Umsetzung von Schwefelkohlenstoff mit Cyanthioacetamid in Gegenwart von Schwefel oder Jod als Oxidationsmittel [87].



Erwähnt sei noch, daß sich (33) ($\text{X} = \text{CO}_2\text{R}, \text{CONH}_2$) auch direkt aus (32) bilden kann: Versetzt man das Di-natriumsalz von (32) mit Essigsäure, so erhält man über eine noch ungeklärte Entschwefelungsreaktion (33) als Stabilisierungsprodukt [96].

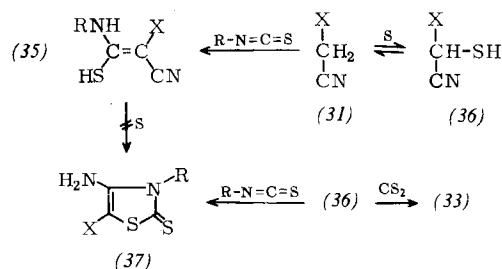
Die Bildung von (33) aus Nitrilen, CS_2 und Schwefel steht in Analogie zu der in Abschnitt II beschriebenen 1,2-Dithiolthion-Synthese aus Enaminen. Hier muß die C-Base erst durch Einwirkung einer Hilfsbase erzeugt werden; der Cyclisierungsschritt ist eine nucleophile Addition an die $-\text{C}=\text{N}$ -Gruppe, während sich das Enamin unter Addition und Eliminierung stabilisiert. Auch hier wird – unabhängig von der Reihenfolge des Agentienzusatzes – ausschließlich das 1,2-Dithiolthion gebildet. (31) ist zwar offensichtlich leicht thiolierbar (so löst z.B. Cyanessigeste in Gegenwart von Triäthylamin sehr rasch elementaren Schwefel auf), doch bei der anschließenden Einwirkung elektrophiler Reagentien wie Schwefelkohlenstoff wird der Schwefel wieder verdrängt.

Lediglich mit Isothiocyanaten gelang es bisher, das α -thiolierte Nitril (36) abzufangen: Während bei der anschließenden Einwirkung von CS_2 auf das zunächst in

Gegenwart von Triäthylamin mit Schwefel behandelte Nitril das 1,2-Dithiolthion (33) entsteht, werden mit Isothiocyanaten in stark exothermer Reaktion und mit guten Ausbeuten Δ^4 -4-Amino-thiazolin-2-thione (37) gebildet [2,92] (s. Tabelle 9). (37) entsteht auch bei der

Tabelle 9. Δ^4 -4-Amino-thiazolin-2-thione (37) aus Nitrilen mit aktiven Methylengruppen, Isothiocyanaten und Schwefel [92].

Nitril	Isothiocyanat	(37)	Fp (°C)	Ausb. (%)
Malonsäuredinitril	Phenyl-	3-Phenyl-5-cyan-	283–285	80
Cyanessigsäure-äthylester	Phenyl-	3-Phenyl-5-äthoxycarbonyl-	221–223	70
Cyanessigsäure-äthylester	Methyl-	3-Methyl-5-äthoxycarbonyl-	173	35
Cyanacetamid	Allyl-	3-Allyl-5-carbamoyl-	172–173	88
Cyanacetamid	Phenyl-	3-Phenyl-5-carbamoyl-	248–250	56



gemeinsamen Einwirkung von Isothiocyanat und Schwefel auf Nitrile mit aktiven Methylengruppen in Dimethylformamid bei Raumtemperatur, aber nicht, wenn man zunächst Isothiocyanat und Nitril reagieren läßt. Das bekannte [93] Additionsprodukt (35) nimmt auch in der Wärme keinen Schwefel mehr auf. (37) bildet sich auch, wenn anstelle von Isothiocyanat von vornherein vom entsprechenden primären Amin und CS_2 ausgegangen wird: Man versetzt einfach ein Gemisch von CS_2 , Amin (z.B. Anilin oder Allylamin), Schwefel und Nitril in Dimethylformamid mit Triäthylamin. Die Ausbeuten sind allerdings geringer als beim Einsatz von Isothiocyanaten.

In diesem Zusammenhang interessierte uns auch das Verhalten der Nitrile (38), die leicht aus α -methylaktiven Nitrilen und Carbonylverbindungen nach Knoevenagel und Cope erhältlich sind, gegenüber Schwefelkohlenstoff und Schwefel.

Tabelle 10. 6-Amino-2*H*-thiopyran-2-thione (39) aus Nitrilen (38) und Schwefelkohlenstoff [94].

Nitril (38)	(39)	Fp (°C)	Ausb. (%)
2-Cyan-3-äthyl-2-pentensäurenitril	3-Methyl-4-äthyl-5-cyan-	171–172	70
Cyclohexylden-malonsäuredinitril	3,4-Tetramethylen-5-cyan	270–272	85
Cyclopentyliden-malonsäuredinitril	3,4-Trimethylen-5-cyan-	253	57
2-Cyan-3-methyl-zimtsäurenitril	4-Phenyl-5-cyan	266–268	66
2-Cyan-3-methyl-zimtsäure-äthylester	4-Phenyl-5-äthoxycarbonyl-	201–203	67
2-Cyan-3-benzyl-crotonsäure-äthylester	3-Phenyl-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-	164–165	40

[93] Vgl. A. D. Grabenkov, P. C. Pelkiss u. L. N. Kulajewa, Ž. obšč. Chim. 32, 2248 (1962).

[88] A. Hantzsch u. M. Wolvekamp, Liebigs Ann. Chem. 331, 265 (1904).

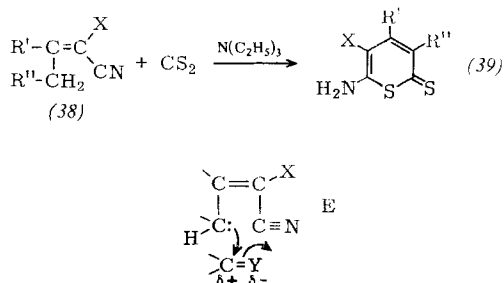
[89] E. Söderbäck, Acta chem. scand. 1, 529 (1947).

[90] E. Söderbäck, Acta chem. scand. 17, 362 (1963).

[91] W. R. Hatchard, J. org. Chemistry 28, 2163 (1963); 29, 660, 665 (1964).

[92] K. Gewald, J. prakt. Chem. 32, 26 (1966).

Mit 1,2-bifunktionellen Verbindungen, z. B. CS₂, sollten aus (38) 6-Ring-Heterocyclen entstehen. Tatsächlich addieren einige Nitrile (38) in Dimethylformamid in Gegenwart von Triäthylamin als Hilfsbase bei Raumtemperatur Schwefelkohlenstoff unter Bildung von 6-Amino-2H-thiopyran-2-thionen (39) [2,94] (s. Tabelle 10).

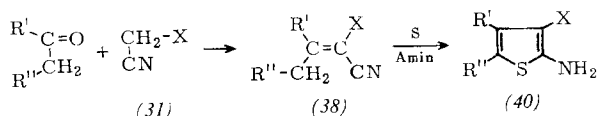


Die Reaktion steht in Analogie zu der in Abschnitt IV beschriebenen Umsetzung der Dienamine mit Schwefelkohlenstoff. (39) mit R'R'' = -CH₂(2)₄-, X = CN ist mit 60-proz. Ausbeute in einer Eintopfreaktion auch direkt aus Cyclohexanon, CS₂ und Malonsäuredinitril in Alkohol und in Gegenwart von Triäthylamin oder Natronlauge erhältlich.

Der Verallgemeinerung der Reaktion sind allerdings Grenzen gesetzt. Offensichtlich sind nur stark CH-acide Alkylidenverbindungen in der Lage, CS₂ zu addieren; Abkömmlinge des Cyanessigesters (X = CO₂R) reagieren nur dann, wenn R' oder R'' ein Arylrest ist. Konkurrenzreaktion bei der Umsetzung von Alkylidenmalonsäuredinitrilen (38), (X = CN) ist deren basenkatalysierte Dimerisierung [95], die sich in Dimethylformamid weitgehend zurückdrängen läßt. Wird die Dimerisierung sterisch nicht beeinträchtigt (wie bei (38), R' = R'' = CH₃; R' = CH₃, R'' = C₂H₅; R' = H, R'' = Alkyl; für alle X = CN), so wird sie zur alleinigen Reaktion, und die Addition von CS₂ unterbleibt. Addition von CS₂ an (38) und Dimerisierung von (38) lassen sich als Spezialfälle eines allgemeinen Additionsprinzips E auffassen, in dem allerdings die Dimerisierung die dominierende Rolle spielt. Immerhin lassen sich nach den bisherigen Befunden auch Isothiocyanate [2,96] an (38) addieren.

Nitrile vom Typ (38) sollten in Gegenwart von Hilfsbasen an der Methylengruppe thiolierbar sein, wobei als eine Stabilisierungsmöglichkeit des Thiols die Cyclisierung zum Thiophensystem in Betracht gezogen werden kann. Die Einwirkung von Schwefel auf (38) verlief überraschend glatt und eindeutig: In Gegenwart von sekundären Aminen und vorteilhafterweise in Alkohol als Lösungsmittel entstehen bereits bei Raumtemperatur mit teilweise sehr guten Ausbeuten 2-Aminothiophene (40) [2,97] (s. Tabelle 11, Variante b).

Für den Einbau des Schwefels in (38) muß man zwei Möglichkeiten in Betracht ziehen: Entweder wird (38)



[94] K. Gewald, J. prakt. Chem. 31, 205 (1966).

[95] K. J. Williams, J. org. Chemistry 28, 1054 (1963); M. R. S. Weir u. J. B. Hyne, Canad. J. Chem. 42, 1440 (1964).

[96] K. Gewald, unveröffentlicht.

[97] K. Gewald, Z. Chem. 2, 302 (1961); K. Gewald, H. Böttcher u. E. Schinke, Chem. Ber. 99, 94 (1966).

Tabelle 11. 2-Aminothiophene (40) aus Carbonylverbindungen R'-CO-CH₂-R'', Nitrilen mit aktiven Methylengruppen X-CH₂-CN (31) und Schwefel [97].

R'	R''	X	Ausb. (%)		Fp (°C) (Kp (°C/Torr))
			[a]	[b]	
H	CH ₃	C ₂ H ₅ OCO	42	—	46 (159–161/19)
H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OCO	75	—	73
H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ OCO	75	—	123–124
H	C ₆ H ₅	NH ₂ CO	45	—	218–220
CH ₃	CH ₃	CN	42	41	141–142
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ OCO	39	49	91–92
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ OCO	40	50	(153–155/11)
—(CH ₂) ₄ —	—	CN	86	90	147–148
—(CH ₂) ₄ —	—	C ₂ H ₅ OCO	82	91	115
—(CH ₂) ₄ —	—	C ₆ H ₅ CO	40	80	155
—(CH ₂) ₄ —	—	NH ₂ CO	61	71	189–190
—(CH ₂) ₃ —	—	C ₂ H ₅ OCO	45	42	91
C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅ OCO	—	62	98
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅ OCO	—	50	93
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ OCO	—	38	95
CH ₃	C ₆ H ₅	NH ₂ CO	—	58	184–185
CH ₃	CH ₃ CO	CH ₃ OCO	31	—	161
CH ₃	C ₂ H ₅ OCO	C ₂ H ₅ OCO	32	—	108–109

[a] Aus den angegebenen Komponenten.

[b] Carbonylverbindung und Nitril wurden zunächst gesondert kondensiert; die Ausbeute bezieht sich auf die eingesetzte Alkyliden- oder Arylalkylidenverbindung.

direkt thioliert oder es wird vom sekundären Amin in einem vorgelagerten Gleichgewicht gespalten, und das intermediär entstehende Enamin nimmt den Schwefel auf. Gegen den letztgenannten Reaktionsverlauf spricht, daß die Umsetzung – wenn auch wesentlich langsamer – auch in Gegenwart von Triäthylamin abläuft [98].

Es ist in den meisten Fällen nicht notwendig, (38) zu isolieren: man kann auch in einer Eintopfreaktion Carbonylverbindung und Nitril in Gegenwart von Diäthylamin oder Piperidin mit Schwefel bei Raumtemperatur umsetzen (s. Tabelle 11, Variante a). Auf diese Weise lassen sich aliphatische Ketone und Aldehyde mit freier α-Methylengruppe – mit Ausnahme von Aceton [99] und Acetaldehyd – sowie β-Dicarbonylverbindungen [98] in 2-Aminothiophenderivate (40) überführen. Als Nitrilkomponenten kommen in erster Linie Malonsäuredinitril, Cyanessigester, Cyanacetamid und ω-Cyanacetophenon in Frage. Setzt man an Stelle der Nitrile mit aktiver Methylengruppe Cyanamid mit Ketonen und Schwefel um, so erhält man analog zu (40) 4,5-disubstituierte 2-Aminothiazole [36,100]; allerdings ist hier als Primärschritt keine Kondensation anzunehmen. (Vgl. Abschnitt II.; zur α-Thiolierung von Carbonylverbindungen vgl. [9,10].)

Carbonylverbindungen mit weniger reaktionsfähigen Carbonylgruppen, wie Alkylarylketone, lassen sich nur in Form ihrer Alkylidenderivate (38) zu Thiophenen thiolieren. Schließlich kann an Stelle der freien Carbonylverbindung auch deren Enamin eingesetzt werden [97,100a]. Der Kondensationsschritt [Enamin + Nitril →

[98] E. Schinke, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1964.

[99] K. Gewald u. E. Schinke, Chem. Ber. 99, 2712 (1966).

[100] H. Böttcher, Diplomarbeit, Technische Universität Dresden, 1963.

[100a] Vgl. W. I. Schwedow u. A. N. Grinew, Z. org. Chim. 1, 2228 (1965).

(38)] ist dann erleichtert; deshalb eignet sich diese Variante vor allem für die Umsetzung reaktionsträger Carbonylverbindungen. Sie bietet aber der Thiolierung von (38) gegenüber wenig präparative Vorteile. (Thiophene vom Typ (40) entstehen auch bei der Reaktion von α -Mercaptoketonen mit Nitrilen mit aktiver Methylen-

[101] K. Gewald, Angew. Chem. 73, 114 (1961); Chem. Ber. 98, 3571 (1965).

gruppe^[101].) Die sich vom Cyclohexanon ableitenden 4,5-Tetramethylen-thiophene (40) lassen sich als Acylderivate bei höheren Temperaturen mit Schwefel glatt dehydrieren und eröffnen damit einen neuen Weg zu 2-Amino-benzo[b]thiophen-Derivaten^[99,102].

Eingegangen am 14. März 1966 [A 565]

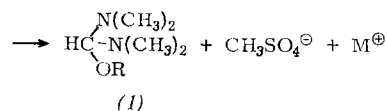
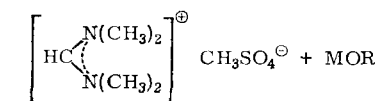
[102] K. Gewald, G. Neumann u. H. Böttcher, Z. Chem. 6, 261 (1966).

ZUSCHRIFTEN

Aminalester. Zur Stabilität und Umsetzung mit aromatischen Aldehyden

Von H. Brederick, G. Simchen, H. Hoffmann, P. Horn und R. Wahl^[*]

Nach der Synthese des Bis(dimethylamino)methoxy-methans (1a)^[1] gelang uns die Synthese weiterer Aminalester (1)^[2-4] durch Umsetzung des *N,N,N',N'*-Tetramethylformamidinium-methylsulfats^[1] mit Natrium- oder Kaliumalkoholat (Molverh. 1:1) in Äther oder Cyclohexan bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Aminalester (1). Ihre Reinheit wurde NMR-spektroskopisch bewiesen.



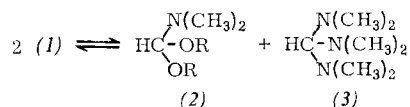
M = Na, K

Erwärmt man die Aminalester (1) in Substanz auf 100 °C oder läßt sie ungefähr eine Woche bei Raumtemperatur stehen, so tritt teilweise Dismutierung in *N,N*-Dimethylformamidacetale (2) und Tris(dimethylamino)methan (3) ein^[2].

	R	Ausb. (%)	Gehalt an (1) im Gleichgew. (%) [a]
(1a)	CH ₃	62 [1]	62–64
(1b)	C ₂ H ₅	60 [2]	62–66
(1c)	i-C ₃ H ₇	45 [2]	54
(1d)	t-C ₄ H ₉	68 [3, 4]	32–33

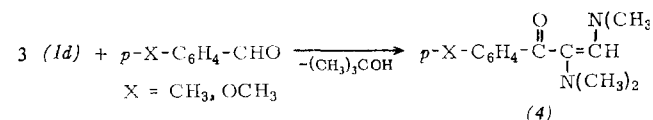
[a] Nach Stehenlassen bei Raumtemperatur; der Gehalt an (1) wurde NMR-spektroskopisch bestimmt.

Bei mehrstündigem Stehen kommutieren umgekehrt äquimolare Gemische aus (2) und (3) teilweise zu den entsprechenden Aminalestern (1)^[2]. Eine Isolierung der reinen Aminalester aus diesen Gleichgewichtsgemischen gelingt nicht.



Ein überraschender Reaktionsverlauf zeigte sich bei der Umsetzung des Bis(dimethylamino)-tert.butylloxymethans (1d) mit aromatischen Aldehyden. Erwärmt man die Komponenten (Molverh. 3:1) 3 bis 5 Std. auf 110 bis 140 °C, so destilliert – analog zu Reaktionen mit CH₂-aciden Verbindungen^[4,6] – tert. Butanol ab.

Im Falle des *p*-Tolylaldehyds und des Anisaldehyds isoliert man durch fraktionierte Destillation des Reaktionsgemisches erstaunlicherweise 1,2-Bis(dimethylamino)vinyl-arylketone (4) in 30-proz. Ausbeute.



Die Struktur (4a) [(4) mit X=CH₃, Fp = 114 °C] wurde durch unabhängige Synthese aus Dimethylaminomethyl-*p*-tolylketon und Bis(dimethylamino)-tert.butylloxy-methan (1d) bewiesen^[5]. Die Struktur (4b) [(4) mit X=OCH₃, Fp = 85–87 °C] folgt aus dem NMR-spektroskopischen Vergleich mit (4a).

Eingegangen am 2. Januar 1967, ergänzt am 20. Januar 1967 [Z 430]

[*] Von Prof. Dr. H. Brederick, Dr. G. Simchen, Dipl.-Chem. H. Hoffmann, Dipl.-Chem. P. Horn und Dipl.-Chem. R. Wahl
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule 7 Stuttgart, Azenbergstraße 14/16

[1] H. Brederick, F. Effenberger u. G. Simchen, Chem. Ber. 98, 1078 (1965); Angew. Chem. 74, 353 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 331 (1962).

[2] H. Hoffmann, Dissertation, Technische Hochschule Stuttgart, in Vorbereitung.

[3] P. Horn, Dissertation, Technische Hochschule Stuttgart, in Vorbereitung.

[4] R. Wahl, Dissertation, Technische Hochschule Stuttgart, in Vorbereitung.

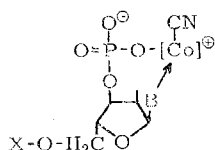
[5] G. Kapau, Diplomarbeit, Technische Hochschule Stuttgart, in Vorbereitung.

[6] H. Brederick, F. Effenberger u. H. Botsch, Chem. Ber. 97, 3397 (1964).

Isolierung von Cyanocobalamin-5'-phosphat^[1]

Von P. Renz^[*]

Inkubiert man einen rohen Extrakt von *Propionibacterium shermanii* mit Cobinamid und 5,6-Dimethylbenzimidazol in Gegenwart von Tris/HCl-Puffer (pH = 7,5) 10 Std. bei 37 °C, so erhält man bei der Aufarbeitung in Gegenwart von KCN neben Cyano-cobinamid (ca. 75 %) und Cyanocobalamin (ca. 15 %) (1) Cyanocobalamin-5'-phosphat (2) (ca. 15 %). Es wurde folgendermaßen identifiziert: Elektrophoretisch wandert es in 0,5 N Essigsäure schnell zur Anode; es enthält



[Co] = Cobinamid-Teil

B = 5,6-Dimethylbenzimidazol

(1), X = H (Cyanocobalamin)

(2), X = PO₃H[⊖] (Cyanocobalamin-5-phosphat)