

Dihydrotriazol: Eine Mischung von 4 g *exo-Dehydro-isocamphanol* (XV) und 4 ccm *Phenylazid* erstarrt nach einigen Tagen und wird aus Essigester umkristallisiert. Quadratische Plättchen vom Schmp. 199° (Zers.).

$C_{16}H_{21}ON_3$ (271.4) Ber. C 70.82 H 7.80 N 15.49

Gef. C 70.88, 70.74 H 8.01, 7.91 N 15.61, 15.81

Aus den Mutterlaugen isoliert man ein weiteres *Dihydrotriazol*, das aus Benzol/Ligroin oder aus Essigester in Nadeln vom Schmp. 131° (Zers.) kristallisiert.

$C_{16}H_{21}ON_3$ (271.4) Ber. C 70.82 H 7.80 N 15.49

Gef. C 71.07, 70.86 H 8.16, 8.14 N 15.37, 15.25

Durch Reduktion des *Isocamphenilansäure-methylesters* (XX) mit $LiAlH_4$ gewinnt man das *exo-Isocamphanol* (XXI) in weichen Nadeln vom Schmp. 63° (i. Vak. subliniert).

$C_{10}H_{18}O$ (154.3) Ber. C 77.87 H 11.76 Gef. C 77.87, 77.94 H 11.55, 11.59

p-Nitrobenzoat: Schmp. 103°, Nadeln aus Ligroin.

$C_{17}H_{21}O_4N$ (303.4) Ber. C 67.31 H 6.98 N 4.62

Gef. C 67.67, 67.67 H 7.24, 7.19 N 5.26, 5.08

W. HÜCKEL und H. SCHULTZE¹⁹⁾ geben für ihr *Isocamphanol* II einen Schmp. von 68° an und für dessen *p*-Nitrobenzoat in Übereinstimmung mit uns den Schmp. von 103°.

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und HERMANN SEIZ

Formamid-Reaktionen, IX¹⁾

UMSETZUNGEN DES THIOFORMAMIDS MIT HALOGENVERBINDUNGEN

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der
Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 29. Mai 1957)

Herrn Kollegen F. Wessely, Wien, zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

Bei den Umsetzungen des Thioformamids mit Halogenverbindungen entstehen Thioformiminoester-hydrohalogenide, die bei der Hydrolyse in Mercaptane übergehen. Aus α -Halogen-carbonsäureestern lassen sich so α -Mercapto-carbonsäureester in guten Ausbeuten gewinnen. An Stelle des reinen Thioformamids kann ein Gemisch von Formamid und Diphosphorpentasulfid verwendet werden. Der Verlauf dieser Reaktionen stellt eine Parallele zu dem der entsprechenden Formamid-Reaktionen dar. Eine *N*-Substitution des Thioformamids wurde nicht beobachtet.

Die Umsetzungen des Formamids mit verschiedenartigen Halogenverbindungen hatten gezeigt²⁾, daß sich bei 150° entweder *N*-substituierte Formamide oder aber

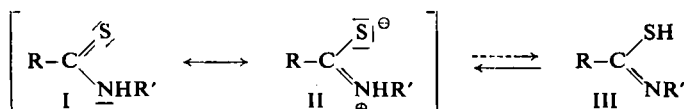
¹⁾ VIII. Mitteil.: H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. MORLOCK, Chem. Ber. 90, 942 [1957].

²⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. THEILIG, Chem. Ber. 87, 537 [1954].

Ameisensäureester bzw. die entsprechenden Alkohole bilden. Es war nun das Ziel weiterer Untersuchungen, den für die Umsetzung angenommenen Reaktionsmechanismus durch Versuche mit anderen Säureamiden zu belegen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir Umsetzungen von Halogenverbindungen mit Thioformamid.

Es ist lange bekannt, daß Schwefelverbindungen im allgemeinen und Thiosäureamide im besonderen mit Halogenverbindungen wesentlich leichter reagieren als die entsprechenden sauerstoffhaltigen Verbindungen. Ihren zahlenmäßigen Ausdruck hat diese Tatsache in der Nucleophilie-Skala von J. O. EDWARDS³⁾ gefunden. Präparative Bedeutung hat die Umsetzung von Halogeniden mit Thioharnstoff zur Darstellung von Mercaptanen erlangt, wobei die primär gebildeten Isothiuroniumsalze mit Lauge verseift werden.

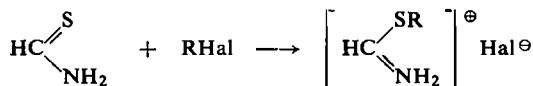
Es ist für die Deutung der Reaktionen des Thioharnstoffs und Thioformamids wesentlich, daß Thioharnstoff und die Thiocarbonsäureamide im Grundzustand als echte Thioamide vorliegen, daß also die Iminothiol-Form III zu vernachlässigen ist^{4,5,6)}.



Über den Anteil der polaren Grenzstruktur II am Grundzustand besteht noch keine völlige Klarheit⁷⁾, doch kann auf Grund von Berechnungen an Carbonsäureamiden⁸⁾ angenommen werden, daß er mindestens in der Größenordnung von 10% liegt. Für die Betrachtung des Reaktionsverlaufes ist dies jedoch von untergeordneter Bedeutung, da als bestimmender Faktor hier nur die Nucleophilie der verschiedenen Atome bzw. die Polarisierbarkeit ihrer Elektronenhüllen eingeht.

Sieht man von den schon erwähnten Umsetzungen des Thioharnstoffs mit Halogenverbindungen, von der Alkylierung (speziell Methylierung) von Heterocyclen mit Thioamidgruppierung, die meist im alkalischen Medium vorgenommen wird, und von der Darstellung von Thiazolen⁹⁾ ab, so sind nur relativ wenige Umsetzungen normaler Thiocarbonsäureamide mit Halogenverbindungen bekannt. Thioformamid liefert z. B. mit *o*-Amino-benzylchlorid das 4.5-Benzo-1.3-thiazin¹⁰⁾. Von R. WILLSTÄTTER und TH. WIRTH¹¹⁾ sind Reaktionen des Methyljodids mit *N,N*-Dialkyl- und *N,N*-Diaryl-thioformamiden, von A. BERNTHSEN¹²⁾ mit *N*-Phenyl-thioacetamid beschrieben worden.

Bei der Umsetzung von Halogenverbindungen mit Thioformamid in ätherischer Lösung erhielten wir jetzt die Thioformiminoester-hydrohalogenide gemäß folgendem Schema:



3) J. Amer. chem. Soc. **76**, 1540 [1954].

4) F. KOHLRAUSCH und J. WAGNER, Z. physik. Chem. **45**, 93 [1939].

5) A. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 661 [1931].

6) M. G. ETLINGER, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4699 [1950].

7) A. CLOW und J. M. THOMSON, Nature [London] **138**, 802 [1936].

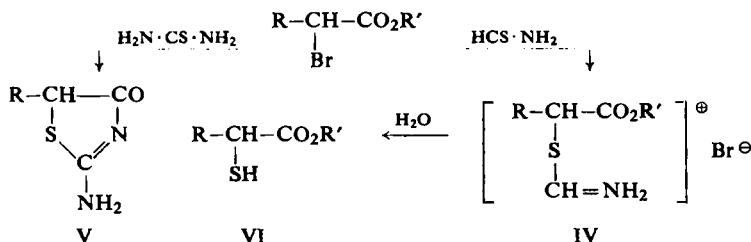
8) E. FISCHER, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4525.

9) R. H. WILEY in Org. Reactions, Bd. VI, S. 367--409 (John Wiley & Sons, New York, 1951).

10) S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1115 [1916].

11) Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1908 [1909]. 12) Liebigs Ann. Chem. **193**, 56 [1878].

stoff Pseudothiohydantoine (V) entstehen. Thiobenzamid, Thiophenylacetamid und Thionicotinamid setzen sich mit α -Halogencarbonsäuren zu Thiazolonen-(5) um¹⁵⁾. Die α -Iminoformylmercapto-carbonsäureester ergeben mit Wasser bzw. mit Alkohol die α -Mercapto-carbonsäureester (VI).



In Äther als Lösungsmittel ist die Bildung von IV je nach Größe des Ansatzes in 5–10 Std. beendet. Verzichtet man auf die Isolierung von IV und arbeitet gleich in siedendem Alkohol (95-proz.), so erhält man die Mercapto-ester VI in ca. 10 Minuten. Die so gewonnenen, bisher unbekannten α -Mercapto-carbonsäureester zeigt Tab. 2. Brommalonester verhält sich Thioformamid gegenüber als Oxydationsmittel: es entsteht wie mit Hydrazinhydrat¹⁶⁾ der Malonester.

Tab. 2. α -Mercapto-carbonsäureester aus α -Halogen-carbonsäureestern und Thioformamid in 95-proz. Äthanol

α -Mercapto-carbonsäure-äthylester	Ausbeute %	Sdp.°/Torr
Thioglykolsäure-	46 (58)	62.5–64/22
Thiomilchsäure-	82 (53)	61.5–63.5/22
α -Mercapto-buttersäure-	78 (57)	72.5–74.5/24
α -Mercapto-isovaleriansäure-	78	84 –87/24
α -Mercapto-capronsäure-	63	101.5–103/24
α -Mercapto-caprylsäure-	50	121 –125.5/18

Der Strukturbeweis für die α -Mercapto-carbonsäureester (VI) wurde am Beispiel des Thiomilchsäure-äthylesters durch Oxydation zum Disulfid und Hydrolyse zur Dithiodilactinsäure bzw. deren Kaliumsalz erbracht.

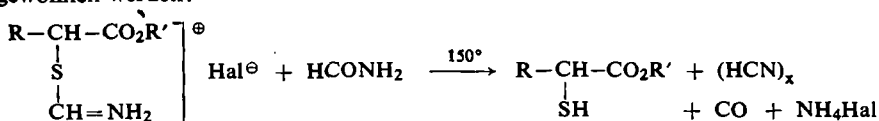
Die in Tab. 2 angegebenen Ausbeuten sind nicht mit reinem Thioformamid, sondern mit dem bei der Darstellung anfallenden rohen Ätherextrakt¹⁰⁾, der Thioformamid und Formamid im Gewichtsverhältnis 1:1 enthält, erzielt worden. Man kann auch so vorgehen, daß man das Thioformamid in Analogie zu Thiazolsynthesen^{9, 17)} im Reaktionsgemisch (Halogenester + Formamid) durch Zugabe von Diphosphorpentasulfid erzeugt. Bei 60° und einem Überschuß an Formamid wurden auf diese Weise die in Tab. 2 eingeklammerten Ausbeuten erhalten.

¹⁵⁾ P. CHABRIER, S. H. RENARD und K. SMARZEWSKO, Bull. Soc. chim. France **1949**, 237; C. A. **44**, 5347 h [1950].

¹⁶⁾ H. P. GALLUS und A. K. MACBETH, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1810; E. L. HIRST und A. K. MACBETH, J. chem. Soc. [London] **1921**, 904 [1922].

¹⁷⁾ K. GANAPATHI und A. VENKATARAMA, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **22**, 362 [1945]; M. ERNE und H. ERLNMEYER, Helv. chim. Acta **31**, 637 [1948].

Die α -Mercapto-carbonsäureester (VI) können auch aus den Thioformiminoestern (IV) durch Erhitzen der noch Formamid enthaltenden Reaktionsgemische auf 150° gewonnen werden:



Diese Reaktion entspricht unseren früheren Umsetzungen von α -Halogencarbonestern mit Formamid zu α -Hydroxy-carbonestern. Die bei beiden Reaktionen auftretende Dunkelfärbung der Reaktionsmischung führen wir auf die Bildung polymerer Blausäure zurück.

Bei der Umsetzung des Tritylchlorids mit Thioformamid war am ehesten zu erwarten, daß das Thioformamid analog dem Formamid mit seinem Stickstoffatom in die Reaktion eingreifen würde. Die bei der Umsetzung entstandene Verbindung (= Thioformimino-tritylester + 1 Mol. komplex gebundenes Thioformamid) ergab jedoch mit Methyljodid und Alkali Methyl-trityl-thioäther. Damit ist gezeigt, daß auch in diesem Fall die Umsetzung am Schwefel erfolgt. Das Auftreten von „Kristall-Thioformamid“ bestätigt erneut die bekannte Eigenschaft des Thioformamids, Additionsverbindungen (z. B. mit Anilin oder Pyridin) zu bilden.

Mit weiteren Umsetzungen von Verbindungen vom Typus des Tritylchlorids mit Thioformamid und höheren Thiosäureamiden sind wir z. Zt. beschäftigt. Es hat sich bis jetzt schon gezeigt, daß sie z. T. abweichend von den hier angeführten verlaufen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Darstellung des Thioformamids erfolgte nach WILLSTÄTTER und WIRTH¹¹⁾.

Thioformimino-methylester-hydrojodid: 9 g *Thioformamid* in 80 ccm absol. Äther wurden mit 20 g *Methyljodid* versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, in 100-proz. Ameisensäure gelöst und wieder mit Äther ausgefällt. Farblose Blättchen vom Schmp. 96° (Zers., ab 70° Sintern). Ausb. 22 g (75% d. Th.).

$\text{C}_2\text{H}_5\text{NS} \cdot \text{HJ}$ (203.1) Ber. C 11.83 H 2.95 N 6.90 S 15.79

Gef. C 11.43 H 2.94 N 7.08 S 14.02

Analog dargestellt wurden *Thioformimino-äthylester-hydrojodid* und *Thioformimino-n-butylester-hydrojodid*.

Thioformimino-benzylester-hydrobromid: Aus 6 g *Thioformamid* und 17 g *Benzylbromid* in 30 ccm absol. Äther (Kühlung notwendig). Glänzende, farblose Blättchen vom Schmp. 136°. Ausb. 20 g (87% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NS} \cdot \text{HBr}$ (232.1) Ber. N 6.03 S 13.81 Br 34.42 Gef. N 6.24 S 13.51 Br 35.66

Dibenzhydryl-disulfid: 1.5 g *Thioformamid* in 15 ccm absol. Äther wurden mit 5 g *Benzhydrylbromid* versetzt und die nach 2 Stdn. abgeschiedene halb feste Masse durch Dekantieren abgetrennt; im Exsikkator innerhalb von 24 Stdn. völlige Kristallisation. Ausb. 5 g *Thioformimino-benzhydrylester-hydrobromid* (83% d. Th.). Die Verbindung wurde 4 Stdn. mit 4 n NaOH unter Rückfluß erhitzt (starke Ammoniakentwicklung), der nach dem Abkühlen gebildete Kristallbrei in verd. Salzsäure aufgenommen, die Lösung mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit einer wäßr. Jodlösung unter kräftigem Schütteln oxydiert. Das *Disulfid* wurde

dann mit Methanol ausgefällt. Ausb. 1 g (25% d.Th., bezogen auf Benzhydrylbromid). Schmp. 152°, Lit.¹⁸⁾: 152°.

S-Iminoformyl-thiobenzoessäure-hydrochlorid: Aus 3.5 g *Thioformamid* und 7 g *Benzoylchlorid* in absol. Äther unter starker Wärmeentwicklung. Der Niederschlag wurde abgesaugt; er muß im Exsikkator aufbewahrt werden. Schmp. 75° (vorhergehendes Sintern). Ausb. 10 g (100% d.Th.).

$C_8H_7ONS \cdot HCl$ (201.7) Ber. C 47.64 H 3.99 N 6.95 S 15.90

Gef. C 47.70 H 3.92 N 6.53 S 15.82

Dibenzoyl-disulfid: Durch $\frac{1}{4}$ stdg. Kochen vorstehenden Hydrochlorids (2g) mit 30ccm *n* NaOH und Versetzen des Filtrats mit Jod. Der abgetrennte Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp. 127°, Lit.¹⁹⁾: 129–130° (korr.). Ausb. 0.9 g (65% d.Th.).

2.4.2'.4'-Tetranitro-diphenyldisulfid: Aus 5 g *2.4-Dinitro-brombenzol* und 5 g *Thioformamid* durch 2 stdg. Erhitzen in 60ccm Äthanol unter Rückfluß. Gelbe Nadeln, die bei 280° verpuffen²⁰⁾.

N,N'-Diphenyl-formamidin: 2 g *Thioformimino-methylester-hydrojodid* wurden mit 2 g *Anilin* 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, das Reaktionsprodukt in Äthanol gelöst und mit Wasser wieder ausgefällt. Ausb. nach Umkristallisieren aus Lignoïn 1.5 g (75% d.Th.). Feine, farblose Nadeln vom Schmp. 138.5°, Lit.²¹⁾: 139 und 140°.

Formamidin-hydrojodid: Das aus 18 g Methyljodid gewonnene *Thioformimino-methylester-hydrojodid* wurde in eine Lösung von 9 g *Ammoniak* in 150ccm Äthanol eingetragen und die Mischung dann 1 Tag unter Eiskühlung, einen weiteren bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde das Äthanol i. Vak. bei 50–60° abdestilliert, der Rückstand mit etwas absol. Äther durchgeknetet und dann im Exsikkator über konz. Schwefelsäure aufbewahrt. Ausb. 10 g (50% d.Th., bezogen auf Methyljodid). Schmp. 193° (Dunkelfärbung ab 180°).

Pikrat, Schmp. 248–250°, Lit.²²⁾: 248°.

Umsetzungen von Halogencarbonsäureestern mit *Thioformamid*

Thioglykolsäure-äthylester: a) Aus 18 g *Bromessigsäure-äthylester* und 8 g *Thioformamid* (40ccm Lösung des Rohproduktes^{10,11)}) durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen in 50ccm 95-proz. Äthanol (im Verlauf der Umsetzung fiel Ammoniumbromid aus). Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, der Ester mit Äther ausgeschüttelt und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. destilliert. Sdp.₂₂ 62.5–64°, Lit.²³⁾: Sdp.₁₇ 55°. Ausb. 6 g.

b) Einem unter Stickstoff befindlichen Gemisch aus 24 g *Bromessigsäure-äthylester*, 3 Tropfen Pyridin und 40 g *Formamid* wurden bei 60° unter kräftigem Rühren 10 g *Diphosphorpentasulfid* zugesetzt und die Temperatur dann 3 Stdn. bei 60° gehalten. Nach Zugabe von 40ccm Wasser wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. bei 60° gerührt, dann ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. destilliert. Sdp.₂₀ 60–62°. Ausb. 10 g.

Thiomilchsäure-äthylester: Nach a) aus 10 g α -*Brom-propionsäure-äthylester* und 5 g *Thioformamid* in 30ccm Äthanol. Ausb. 6 g (in der Lit.²³⁾ ist kein Sdp. aufgeführt). Nach b) aus 26 g

¹⁸⁾ E. BILMANN, Liebigs Ann. Chem. 364, 328 [1908].

¹⁹⁾ F. WEIGERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 1010 [1903].

²⁰⁾ C. WILLGERODT, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, Ref. 353 [1884].

²¹⁾ R. WALTHER, J. prakt. Chem. 53, 473 [1896].

²²⁾ P. KLASON und T. CARLSON, Ber. deutsch. chem. Ges. 39, 736 [1906]; P. KLASON, Liebigs Ann. Chem. 187, 116 [1877].

²³⁾ J. M. LOEVEN, J. prakt. Chem. 29, 372 [1884]; E. BILMANN, Liebigs Ann. Chem. 339, 351 [1905].

α-Brom-propionsäure-äthylester, 40 g *Formamid* und 10 g P_2S_5 . Ausb. 10 g. Statt des Wasserzusatzes kann die Temperatur auch auf 150° gesteigert werden (3 Stdn., Verfärbung von Gelb nach Dunkelbraun); anschließend wurde das gesamte Reaktionsgemisch i. Vak. destilliert. Ausb. 4.5 g (20% d. Th.). Der Thiomilchsäure-äthylester wurde auch erhalten, indem die Umsetzung analog a), jedoch in Äther durchgeführt wurde und das als Harz angefallene *S-Iminoformyl-thiomilchsäure-äthylester-hydrojodid* dann mit Äthanol erhitzt wurde.

Dithio-dilactylsäure: Zur Verseifung wurden 10 g *Thiomilchsäure-äthylester* 8 Stdn. mit 70ccm konz. Salzsäure gekocht und anschließend zur Oxydation Jod zugegeben. Die Mischung wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit P_2O_5 getrocknet und der Äther abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl kristallisierte langsam. Schmp. 135–140°, Lit.^{22,24)}: 138–140°.

Zur Überführung in das Kaliumsalz wurde die Säure in Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat versetzt und das Wasser dann verdampft. Zur Reinigung wurde das Produkt mit wenig Alkohol digeriert, die Lösung verworfen, der Rückstand in heißem Äthanol gelöst und die Lösung nach Filtrieren unter Eiskühlung mit Äther versetzt. Es fielen farblose Blättchen aus. Ausb. 2 g (15% d. Th.).

α-Mercapto-buttersäure-äthylester: Nach a) aus 22 g *α-Brom-buttersäure-äthylester* und 9 g *Thioformamid* in 50ccm Äthanol. Ausb. 13.5 g. Nach b) aus 28 g *α-Brom-buttersäure-äthylester*, 40 g *Formamid* und 10 g P_2S_5 . Ausb. 12 g.

$C_6H_{12}O_2S$ (148.2) Ber. C 48.74 H 8.16 S 21.63 Gef. C 48.01 H 7.70 S 18.60

α-Mercapto-isovaleriansäure-äthylester: Nach a) aus 24 g *α-Brom-isovaleriansäure-äthylester* und 9 g *Thioformamid* in 50ccm Äthanol. Ausb. 14.5 g.

α-Mercapto-capronsäure-äthylester: Nach a) aus 26 g *α-Brom-capronsäure-äthylester* und 9 g *Thioformamid* in 50ccm Äthanol. Ausb. 12.5 g.

α-Mercapto-caprylsäure-äthylester: Nach a) aus 15 g *α-Brom-caprylsäure-äthylester* und 5 g *Thioformamid* in 30ccm Äthanol. Ausb. 6 g.

Thiohydracrylsäure-äthylester: Nach a) aus 18 g *β-Brom-propionsäure-äthylester* und 8 g *Thioformamid* in 50ccm Äthanol. Reaktionsdauer 2 Stdn.; Sdp.₁₀ 75–76°, Lit.²⁵⁾: Sdp.₂₀ 77.5°. Ausb. 8 g (60% d. Th.).

Produkt aus Tritylchlorid und Thioformamid: Beim Versetzen einer Lösung von 9 g *Tritylchlorid* in 9ccm absol. Äther mit einer Lösung von 4 g *Thioformamid* in 40ccm absol. Äther fiel entweder ein sofort kristalliner Niederschlag aus oder ein bald kristallisierendes Öl. Farblose Blättchen vom Schmp. 106–107°. Ausb. 10 g (77% d. Th.).

$C_{20}H_{18}NCIS \cdot HCSNH_2$ (401.0) Ber. C 63.89 H 5.25 N 6.99 Cl 8.84 S 15.99

Gef. C 62.83 H 5.28 N 6.99 Cl 9.78 S 15.59

Beim Eingießen der Acetonlösung des Produkts in Wasser entstand Tritylcarbinol, Schmp. 160°.

*Umsetzung zu Methyl-trityl-thioäther*²⁶⁾: 6 g des Addukts wurden in 80ccm Aceton gelöst und dazu 12ccm 3 n NaOH gegeben. Nach ½ Sde. wurde mit 15 g *Dimethylsulfat* kräftig geschüttelt, anschließend 100ccm Benzol zugesetzt und unter Zusatz von etwas verd. Natriumcarbonatlösung bei 60° ¼ Sde. kräftig gerührt. Die Benzollösung wurde abgetrennt, mit Calciumchlorid getrocknet und dann das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (49% d. Th.); Schmp. 105–106°, Lit.²⁷⁾: 106°.

²⁴⁾ TH. S. PRICE und D. F. TWISS, J. chem. Soc. [London] **93**, 1650 [1908]; **101**, 1260 [1908].

²⁵⁾ P. KARRER und H. SCHMIDT, Helv. chim. Acta **27**, 125 [1944].

²⁶⁾ Bearbeitet von D. BITZER.

²⁷⁾ D. VORLÄNDER und E. MITTAG, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 3458 [1913].