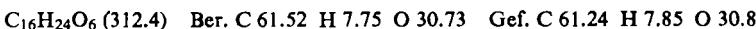


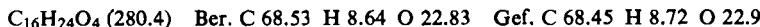
und der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 106°. Ausb. 1.8 g (49 % d. Th.).



*Diozonid des Schröderschen Kohlenwasserstoffs (IVb):* In eine Lösung von 5 g IIb in 150 ccm Essigester wurde bei 0° so lange Ozon eingeleitet, bis eine nachgeschaltete Kaliumjodid-Lösung Gelbfärbung zeigte, was nach genau 2 Moll. eintrat. Das Solvens wurde bis auf wenige ccm i. Vak. verdampft und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Man löste nun schnell (um eine sonst eintretende spontane Zersetzung zu vermeiden) in der gerade nötigen Menge Essigester und verdünnte mit dem 2–3fachen Vol. Pentan. Bei –20° kristallisierten farblose Nadeln vom Schmp. 156–157° (Zers.). Ausb. 2.1 g (29 % d. Th.).



*1.2/3.4-Tetraacetyl-3.4/1.2-tetramethyl-cyclobutan (VIIIb):* 3.0 g des Diozonids IVb in 100 ccm Methanol wurden in Gegenwart von 500 mg Palladium/Kohle-Katalysator hydriert. Im Filtrat wurde das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und das zurückbleibende Öl mit der 2–3fachen Menge Pentan überschichtet. Man gab nun tropfenweise Essigester hinzu, bis gerade Lösung eintrat. Bei –20° kristallisierte das Tetraketone in farblosen Nadeln vom Schmp. 161°. Ausb. 510 mg (18 % d. Th.).



Einfacher gewinnt man das Tetraketone aus dem Kohlenwasserstoff IIb durch Ozonisierung in Methanol und sofort anschließende katalytische Hydrierung. Die Ausb. liegt aber auch nur bei 10%, bezogen auf IIb.

ULRICH SCHMIDT und HARRY KUBITZEK

Synthesen mit den Thioamiden der Malonsäure, II<sup>1)</sup>

**Thiopyridone aus Cyan-thioacetamid**

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 14. April 1960)

*Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. F. Arndt zum 75. Geburtstag gewidmet*

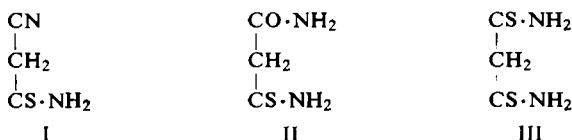
Cyan-thioacetamid (I) liefert mit β-Diketonen in ausgezeichneter Ausbeute α-Thiopyridone, die bisher nur auf Umwegen zugänglich waren. Diketone kondensieren mit Cyan-thioacetamid zwanzigmal rascher als mit Cyanacetamid zu Pyridinderivaten.

Malonitril addiert in stark alkalischer alkoholischer Lösung Schwefelwasserstoff zum Dithiomalonamid (III)<sup>1,2)</sup>. Die Umsetzung verläuft jedoch nur dann glatt, wenn ein Zusatz von reichlich Pyridin die Abscheidung des Schwefelwasserstoff-Mono-

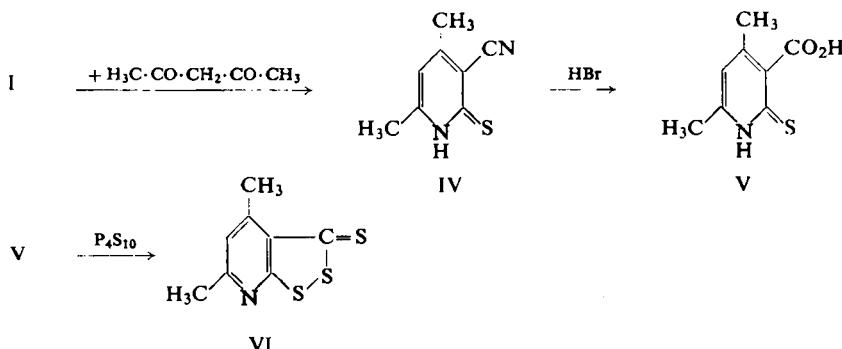
<sup>1)</sup> I. Mitteil.: U. SCHMIDT, Chem. Ber. **92**, 1171 [1959].

<sup>2)</sup> H. LEHR, W. GUEX und H. ERLENMEYER, Helv. chim. Acta **27**, 970 [1944].

additionsproduktes verhindert. In *schwach alkalischer* Lösung bleibt die Anlagerung auf der Stufe dieses Primärproduktes stehen<sup>3,4)</sup>. Schon J. V. DUBSKY, A. LANGER und A. OKAC<sup>5)</sup> hatten diese Substanz aus Malonitril und Schwefelwasserstoff in neutraler Lösung erhalten, sie aber als Monothiomalonamid (II) bezeichnet. Da bei der weiteren Einwirkung von Schwefelwasserstoff sich daraus Dithiomalonamid (III) bildet und die Umwandlung einer Amidgruppe in eine Thioamidgruppe mit Schwefelwasserstoff in alkoholischer Lösung unwahrscheinlich ist, kann das primäre Schwefelwasserstoff-Anlagerungsprodukt an Malonitril nur Cyan-thioacetamid (I) sein.



Hierfür sprechen außer der Analyse auch dessen Kondensationsreaktionen mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen. So entsteht aus I und Acetylaceton in Gegenwart katalytischer Mengen tertärer Base in annähernd theoretischer Ausbeute das Cyan-thiopyridon IV in einer so stürmischen Reaktion, daß man die Umsetzung zweckmäßig in verdünnter alkoholischer Lösung ablaufen läßt. Die  $\alpha$ -Stellung der Nitrilgruppe zum Thionschwefel in IV läßt sich beweisen durch energische Verseifung zur Thiopyridoncarbonsäure V und deren Umwandlung in ein Trithion (VI). Wie die  $\alpha$ -Alkylmercapto-pyridine ist auch dieses Pyridotriithion (VI) nur noch äußerst schwach basisch und löst sich nicht in verdünnten Säuren.



Ganz entsprechend wie Cyanacetamid<sup>7)</sup> reagiert also auch Cyan-thioacetamid mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen.  $\alpha$ -Thiopyridone, die man bisher auf Umwegen über

3) U. SCHMIDT, Angew. Chem. 69, 138 [1957].

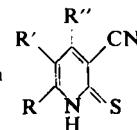
4) E. G. HOWARD, A. KOTCH, R. V. LINDSEY JR. und E. PUTNAM, J. Amer. chem. Soc. 80, 3927 [1958].

5) Collect. Trav. chim. Tchécoslov. 9, 425 [1937]; C. 1938 I, 577.

6) Trithione aus aromatischen und heterocyclischen  $\alpha$ -Mercapto-carbonsäuren bzw. deren Disulfiden: a) F. S. FOWKES und E. W. McCLELLAND, J. chem. Soc. [London] 1941, 187; b) A. LÜTTRINGHAUS, R. CORDES und U. SCHMIDT, Angew. Chem. 67, 275 [1955].

7) SEN GUPTA, J. chem. Soc. [London] 107, 1362 [1912]; J. CH. BARDHAN, J. chem. Soc. [London] 1929, 2223; vgl. auch R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons 1950, S. 470 und 602ff.

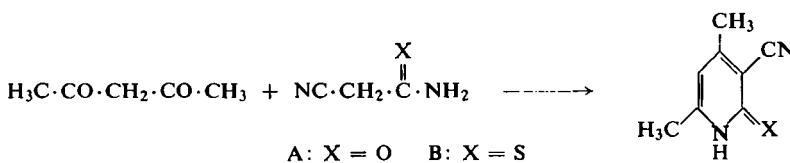
Pyridone oder Chlorpyridine gewann, sind durch diese Reaktion leicht zugänglich (Tab. 1).



Tab. 1. Thiopyridone aus Cyan-thioacetamid und  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen

	R	R'	R''	Bedingungen	Ausbeute in % d. Th.
IV	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	15 Min. langes Kochen in Äthanol	100
VII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	15 Min. langes Kochen in Äthanol	95
VIII	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15 Min. langes Kochen in Äthanol	93
IX	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ·CO·O	CH <sub>3</sub>	15 Min. langes Kochen in Äthanol	88
X	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ·CO·NH	CH <sub>3</sub>	15 Min. langes Kochen in Äthanol	60
XI	OH	H	CH <sub>3</sub>	Kochen in Hexanol	42
XII	CH <sub>3</sub>	H	H	Kochen in Essigsäure	90

Die Bildung der Thiopyridone erfolgt viel schneller und mit größerer Wärmetönung als die der Pyridone. Wir haben die Geschwindigkeiten der Reaktionen A und B in 0.05 molarer methanolischer Lösung mit 0.05 Mol Natriummethylat spektrophotometrisch gemessen. In dieser Verdünnung führt Reaktion B im Temperaturbereich von 20–45° nach zwei Stunden zu einem Umsatz von 90–95% d. Th. Die Umsetzung A ergibt bei dieser Verdünnung zwischen 45 und 60° eine Pyridonbildung von 70–75% d. Th. Nach 50–60 stdg. Reaktionsdauer beträgt aber auch hier die Pyridonbildung 90–92% d. Th. Für beide Reaktionen gilt das Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung (bestimmt aus der Halbwertszeit).

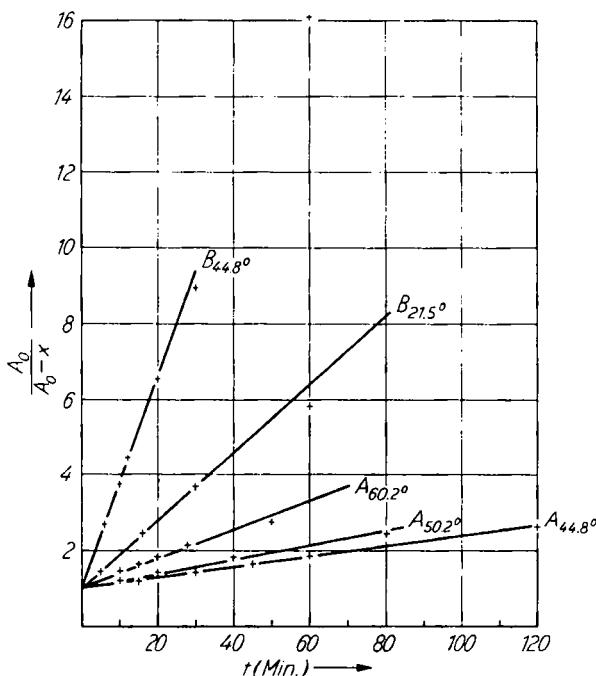


Die Abbild. zeigt die Darstellung der Reaktionen im  $\frac{A_0}{A_0 - x}/t$ -Diagramm. Bei 45° verläuft die Reaktion mit Cyanthioacetamid zwanzig mal rascher als mit Cyanacetamid. Aus der Temperaturabhängigkeit der beiden Reaktionen (Tab. 2) ergeben sich als Aktivierungsenergien für

den Pyridon-Ringschluß:  $E = 14.6 \text{ kcal} \cdot \text{Mol}^{-1}$

und den Thiopyridon-Ringschluß:  $E = 9.1 \text{ kcal} \cdot \text{Mol}^{-1}$

Ganz ähnlich wie bei den *Estern* (Coenzym A-Ester!) führt also auch bei den *Amiden* der Ersatz des Sauerstoffs durch Thionschwefel zu einer verstärkten Aktivierung des



Geschwindigkeiten<sup>8)</sup> des Pyridonringschlusses (A) und des Thiopyridonringschlusses (B)

Tab. 2. RG-Konstanten der Pyridonbildung (A) und der Thiopyridonbildung (B)<sup>8).</sup>

Reaktion	Temperatur °C	$k_2 (l \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sek}^{-1})$
A	44.8	0.297
A	50.2	0.42
A	60.2	0.84
B	18.6	1.60
B	21.5	1.84
B	25.0	2.20
B	44.5	5.70
B	44.8	5.75

benachbarten Methylen. (Zur Aktivierung des Methylen durch sauerstoff- und schwefelhaltige Gruppen vgl. l. c.<sup>9)</sup>.)

Herrn Prof. Dr. A. LÜTTRINGHAUS danken wir für wertvolle Ratschläge, der Firma GOEDECKE & CO, CHEMISCHE FABRIK, Memmingen (Allgäu), und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für finanzielle Unterstützung.

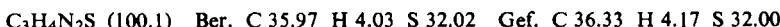
<sup>8)</sup> Meßwerte und Rechnungen vgl. Diplomarb. H. KUBITZEK, Univ. Freiburg i. Br. 1957.

<sup>9)</sup> U. SCHMIDT und H. KUBITZEK, Chem. Ber. 93, 866 [1960].

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Thiopyridone verbrennen sehr schwer. Richtige C-, H- und N-Werte wurden erst nach Mischung der Analysensubstanz mit  $V_2O_5$  erhalten.

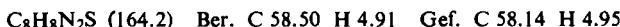
*Cyan-thioacetamid (I):* In 1 l Äthanol löst man 100 ccm Picolin-Gemisch (oder auch reines  $\alpha$ -Picolin) und 200 g *Malonsäure-dinitril* und leitet in einer Saugflasche, deren Gasableitungsrohr mit einer Kapillare verschlossen ist, *Schwefelwasserstoff* unter dem vollen Druck eines großen Kippsschen Apparates in die Mischung ein. Man bemäßt die Weite (oder Länge) der Kapillare so, daß alle 2–3 Sekunden eine Gasblase durch die Lösung perlt. Die Weite des Gaseinleitungsrohres beträgt am unteren, in die Lösung eintauchenden Teil mindestens 2 cm. Nach 1–2 Tagen saugt man die gebildeten harten Kristalle ab, setzt der Mutterlauge wieder 200 g *Malonsäure-dinitril* zu und leitet weiter Schwefelwasserstoff ein. Man setzt 1000 g *Malonsäure-dinitril* in derselben Mutterlauge um und erhält dabei 1400 g rohes *Cyan-thioacetamid*, das für die im folgenden beschriebenen Kondensationen genügend rein ist. Man achte stets darauf, daß die Reaktionslösung deutlich alkalisch reagiert, denn *Malonsäure-dinitril* enthält von der Herstellung her meist noch Phosphoroxychlorid. – Aus Äthanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 119°.



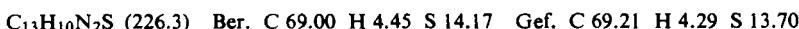
#### Allgemeine Vorschrift zur Kondensation von $\beta$ -Dicarbonylverbindungen mit *Cyan-thioacetamid*

Man erhitzt eine Lösung von einem Mol Dicarbonylverbindung und einem Mol *Cyan-thioacetamid* in 1 l Äthanol zum Sieden und läßt langsam 5 ccm  $\beta$ -Diäthylamino-äthanol tropfen. Die Reaktion setzt sofort unter starkem Aufsieden des Lösungsmittels ein. Man kocht noch 15 Min. und saugt nach mehrstündigem Aufbewahren in der Kälte ab.

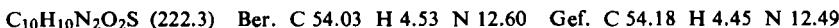
*2,4-Dimethyl-5-cyan-6-thio-pyridon (IV):* Die Ausbeute an reinem Rohprodukt beträgt 100% d. Th. Umkristallisiert aus Eisessig liefert gelbe Kristalle, die nach Sintern ab 250° bei 264° unter Zers. schmelzen.



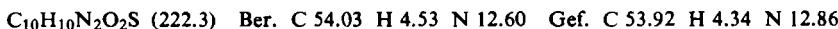
*4-Methyl-2-phenyl-5-cyan-6-thio-pyridon (VII):* Eine Schmelze aus 3.2 g *Benzoylaceton*, 2 g *Cyan-thioacetamid* und 5 Tropfen  $\beta$ -Diäthylamino-äthanol erhitzt man 15 Min. auf dem Wasserbad, verreibt anschließend das harte Reaktionsprodukt mit 20 ccm Äthanol und nutsche ab. 4.2 g Rohprodukt liefern nach dem Umkristallieren aus Eisessig gelbe Kristalle, die unscharf bei 223° schmelzen.



*2-Methyl-5-cyan-6-thio-pyridon-carbonsäure-(4)-äthylester (VIII):* Ausb. 93% d. Th. Aus Eisessig rötlich-gelbe, schillernde Kristalle, die bei 200° (Zers.) schmelzen.



*3-Acetoxy-2,4-dimethyl-5-cyan-6-thio-pyridon (IX)* entsteht in 88-proz. Ausb. aus *3-Acetoxy-acetylacetone* und *I*. Aus Eisessig gelbes Kristallpulver vom Schmp. 223–227° (Zers.).

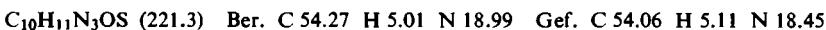


*3-Acetamino-acetylacetone:* 50 g *3-Oximino-acetylacetone*, gelöst in 250 ccm Acetanhydrid, werden in einem 1-l-Autoklaven unter 100 at *Wasserstoff* in Gegenwart von Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Der Ansatz wird nur langsam gerührt, um eine zu schnelle Reaktion und Selbsterhitzung zu vermeiden. Nach einigen Stunden ist der Druck auf 75 at abgefallen. Man bricht jetzt die Hydrierung ab, verjagt das Acetanhydrid i. Wasserstrahlvak. auf dem Wasserbad und gewinnt bei der Destillation des Rückstandes zwischen 125 und

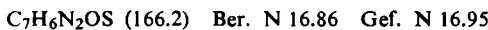
135°/0.5 Torr 40 g *3-Acetamino-acetylacetone*, das schnell kristallisiert. Aus Benzol farblose Kristalle vom Schmp. 103° (unscharf).



*3-Acetamino-2,4-dimethyl-5-cyan-6-thio-pyridon (X)* entsteht aus *3-Acetamino-acetylacetone* und *I* in 60-proz. Ausb. Umkristallisieren aus Eisessig und Dimethylformamid liefert gelbe Kristalle vom Schmp. 290° (Sintern und Braufärbung ab 260°).



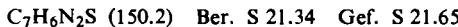
*2-Hydroxy-4-methyl-5-cyan-6-thio-pyridon (XI)*: Eine Mischung aus 10 g *Cyan-thioacetamid*, 13 g *Acetessigester* und 15 ccm n-Hexanol wird in einem 160° heißen Ölbade erhitzt. Wenn die Lösung zu Sieden beginnt, gibt man 3 ccm Pyridin und 2 ccm β-Diäthylaminooäthan dazu. Nach etwa 5 Min. erstarrt die Lösung. Man erhitzt noch 10 Minuten, saugt am nächsten Tag ab, nimmt das entstandene Aminosalz in 2 n NaOH auf und säuert nach dem Filtrieren an. Nach dem Abnutschen und Waschen mit Wasser und Alkohol erhält man 7 g hellbraunes Kristallpulver. Schmp. 251° (nach Sintern ab 240°).



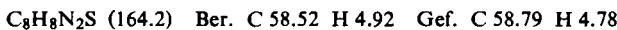
*2-Hydroxy-6-n-hexylmercaptopro-4-methyl-5-cyan-pyridin*: 16 g *XI* werden in einer Lösung von 2.3 g Natrium in 200 ccm Äthanol/Dioxan/Wasser (1:1:1) mit 20 g *n-Hexylbromid* 6 Std. gekocht. Man gibt 500 ccm Wasser dazu, saugt am nächsten Tag ab und erhält aus Petroläther 20 g farblose Kristalle vom Schmp. 84—85°.



*2-Methyl-5-cyan-6-thio-pyridon (XII)*: Zu einer siedenden Lösung von 100 g *I* in 400 ccm 10-proz. Essigsäure gibt man 135 g *β-Keto-butylaldehyd-dimethylacetal*. Nach kurzer Zeit erstarrt der Kolbeninhalt zu einer festen Masse. Man erhitzt dann noch 10 Min. und saugt am nächsten Tag ab. Nach Waschen mit wenig Methanol und Trocknen an der Luft erhält man 150 g Rohprodukt. Aus Eisessig gelbe Kristalle vom Schmp. 235° (Zers.).



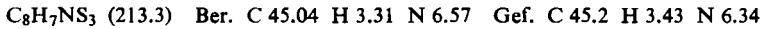
*6-Methylmercaptopro-2-methyl-5-cyan-pyridin* aus *XII* in alkalischer Lösung mit *Dimethylsulfat* in 80-proz. Ausb. Farblose Nadeln aus Petroläther. Schmp. 100—101°.



*2,4-Dimethyl-6-thio-pyridon-carbonsäure-(5) (V)*: 30 g *IV* werden in 100 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsaure 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach 1/2 Stde. hat sich alles gelöst und nach 1 1/2 Std. beginnt *V* auszukristallisieren. Man nutzt am nächsten Tag 28 g Rohprodukt ab. Aus 50-proz. Essigsäure gelbe Kristalle, die bei 245° unter Zers. schmelzen.



*2',4'-Dimethyl-pyridino-[5',6':2,3]-trithion (VI)*: 15 g *V* werden in 100 ccm Pyridin mit 25 g *Tetraphosphor-decasulfid* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man gießt in 500 ccm Wasser ein, saugt nach 1 Stde. ab und kristallisiert den Rückstand aus Eisessig unter Zusatz von etwas A-Kohle um. Umlösen aus Butylacetat liefert 1.5 g rotbraune Kristalle vom Schmp. 141°.



#### Kinetische Messungen<sup>8)</sup>

*Ausführung der Messung*: In den Außenraum einer doppelwandigen Ampulle werden je 10 ccm einer 0.15 m Lösung von Acetylacetone und Cyanacetamid bzw. Cyan-thioacetamid in spektralreinem Methanol hineinpipettiert. Der Innenraum wird mit 10 ccm 0.15 n Natrium-

## UV-Absorptionsspektren der Reaktionsteilnehmer in 0.003 m Essigsäure:

Substanz	Zur Messung benutztes Maximum	Maximum (mμ)	log ε
Acetylaceton		270	3.30
Cyanacetamid		< 218	
Cyan-thioacetamid		270; 260	3.99; 3.98
2,4-Dimethyl-5-cyan-pyridon-(6)	322	< 240	4.07
2,4-Dimethyl-5-cyan-6-thio-pyridon	360	300	3.74; 421

methylat in Methanol gefüllt. Nach dem Abschmelzen wird 20 Min. im Thermostat gehalten und kräftig umgeschüttelt ( $t_0$ ). Nach Ablauf der Reaktionszeit wird schnell in Eiswasser abgekühlt, das Glas geöffnet und 5 ccm der Lösung werden in 500 ccm 0.03 m Essigsäure eingegossen. Damit ist das Reaktionsmedium sauer und die Reaktion gestoppt. Zur Absorptionsmessung wird noch einmal 1:10 verdünnt.

Folgende Tabelle gibt als Beispiel eine Meßreihe der Kondensation von Cyan-thioacetamid mit Acetylaceton:

Anfangskonzentration  $A_0$ : Acetylaceton 0.05 Mol/l, Cyan-thioacetamid 0.05 Mol/l, NaOCH<sub>3</sub> 0.049 Mol/l; Messung der Extinktion bei 360 mμ ( $\epsilon = 5440$ );  $T = 44.8^\circ$

Zeit (Min.)	$E_{360}^*$ mμ	$x \cdot 10^2$ (Mol/l)	$\frac{A_0}{A_0 - x}$	$k_2 \cdot 10$ (l/Mol·min)
6	0.172	3.16	2.72	57.3
10	0.200	3.67	3.77	55.5
12	0.215	3.88	4.45	57.5
20	0.231	4.24	6.57	55.7
30	0.241	4.43	8.95	53.0
60	0.255	4.69	16.13	50.4
120	0.262	4.82	27.80	44.7

\* E = Die nach Verdünnen auf 10<sup>-3</sup> gemessene dekadische Extinktion.