

H. Hoppe und K. Hartke*)

Thion- und Dithioester, 17. Mitt.¹⁾

Über die Reaktion von Dithionoxalsäureestern mit Aminen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/
Lahn

(Eingegangen am 27. September 1974)

Dithionoxalsäureester **1** reagieren mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen in Äther zu den N,N'-disubstituierten Dithiooxamiden **3**, in verd. alkohol. Lösungen liefern primäre aromatische Amine bevorzugt Iminoester wie **6** oder **7**. **1** bildet mit o-Aminophenolen und -thiophenolen die 2,2'-Bibenzox- (bzw. thi-)azolylyl **9** und mit o-Phenylendiamin die 2,3-Dialkoxychinoxaline **11**. Sekundäre aliphatische Amine reagieren mit **1** im 1. Schritt zu den 2-Dialkylamino-dithiooxalsäure-O-estern **12** sowie **13** und bei erhöhter Temperatur zu den N,N,N',N'-Tetraalkyldithiooxamiden **14**. Die Umsetzung von **12** mit primären aliphatischen Aminen liefert N,N,N'-Trialkyldithiooxamide **15**. Beim Erwärmen in Pyridin lagert **12** zu den Thioestern **16** um, die ihrerseits mit primären aliphatischen Aminen N,N,N'-trisubstituierte Monothiooxamide **17** bilden.

Reaction of Dithionoxalic Esters with Amines

Dithionoxalic esters **1** react with primary aliphatic and aromatic amines in ether to form the N,N'-disubstituted dithiooxamides **3**; in dilute alcoholic solutions primary aromatic amines yield preferentially the iminoesters **6** or **7**. Condensation of **1** with o-aminophenol and o-aminothiophenol gives the 2,2'-bibenzox-(or thi-)azolylyl **9**, and with o-phenyldiamine the 2,3-dialkoxychinoxalines **11**. Secondary aliphatic amines react with **1** to form in the first step the 2-dialkylamino-dithiooxalic-O-acid esters **12**–**13** and at higher temperatures the N,N,N',N'-tetraalkyl dithiooxamides **14**. Condensation of **12** with primary aliphatic amines leads to the N,N,N'-trialkyl dithiooxamides **15**. By heating in pyridine **12** rearranges to the thioesters **16**, which react with primary aliphatic amines to form the N,N,N'-trisubstituted monothiooxamides **17**.

Die von uns erstmals dargestellten Dithionoxalsäureester **1**¹⁾ reagieren leicht mit Aminen. Dabei hängt der Reaktionsverlauf nicht nur von der Art des eingesetzten Amins und der Temperatur sondern auch von dem gewählten Lösungsmittel ab. Bei geeigneter Reaktionsführung entstehen in der Regel N-substituierte Dithiooxamide. Letztere sind als Substanzklasse zwar lange bekannt²⁾, jedoch wurden bisher nur erstaunlich wenige Vertreter beschrieben. Dies dürfte nicht zuletzt auf die vielfach unbefriedigenden Synthesewege zurückzuführen sein.

* Herrn Prof. Auerhoff mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

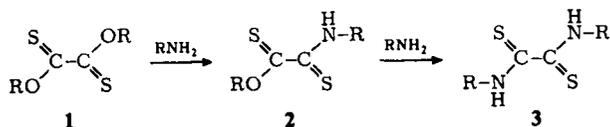
1 16. Mitt.: K. Hartke und H. Hoppe, Chem. Ber. 107, 3121 (1974).

2 O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 262, 354 (1891).

Im wesentlichen kennt man zur Zeit drei Darstellungsmöglichkeiten. Die Verdrängung des Ammoniaks im Dithiooxamid nach der sog. *Wallach-Reaktion*²⁾ ist auf primäre aliphatische Amine beschränkt^{3,4)} und liefert Oxalamidine als Nebenprodukte. Bei der Schwefelung von Oxamiden mit Phosphorpentasulfid erhält man oft unbefriedigende Ausbeuten an schwer zu reinigenden Endprodukten. Erst die kürzlich von *Becke und Hagen*⁵⁻⁷⁾ beschriebene Umsetzung von chlorierten C₂-Kohlenwasserstoffen mit elementarem Schwefel und Aminen als Basen geht von preiswerten Ausgangssubstanzen aus und liefert gute Ausbeuten an N,N'-disubstituierten Dithiooxamiden.

A. Reaktion mit primären Aminen

Ammoniak und primäre Amine setzen sich bereits bei 0° mit Dithionoxalsäuredimethylester und -diäthylester **1** zu N,N'-disubstituierten Dithiooxamiden **3** um. Dabei verläuft der zweite Schritt, d. h. die Reaktion der zunächst gebildeten Monothiooxamid-thiosäure-O-ester **2** mit einem weiteren Mol primärem Amin zu **3**, offenbar schneller als der erste Schritt. Bei Umsatz von **1** mit nur 1 Mol primärem Amin entsteht selbst bei -50° ausschließlich N,N'-disubstituiertes Dithiooxamid **3**. Die in **2** noch verbleibende Thionesterguppe scheint gegenüber einem weiteren nucleophilen Angriff besonders aktiviert zu sein, vermutlich durch eine intramolekulare H-Brücke⁸⁾.



	R		R		R
3a	H	3f	(CH ₂) ₂ CN	3k	C ₆ H ₅
b	CH ₃	g	(CH ₂) ₂ OH	l	p-CH ₃ -C ₆ H ₄
c	CH(CH ₃) ₂	h	(CH ₂) ₃ OH	m	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄
d	c-C ₆ H ₁₁	i	CH ₂ COOCH ₃	n	p-Br-C ₆ H ₄
e	CH ₂ -CN	j	CH ₂ -COC ₆ H ₅		

3 R.N. Hurd, G. de la Mater, G.C. Mc Elheny, R.J. Turner und V.H. Wallingford, *J. org. Chemistry* **26**, 3980 (1961).

4 B.J. Haske, M.E. Matthews, J.A. Conkling und H.P. Perzanowski, *J. org. Chemistry* **32**, 1579 (1967).

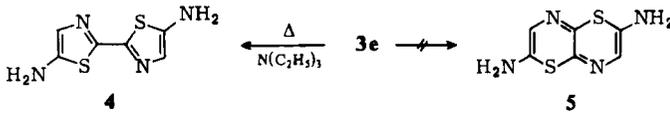
5 F. Becke und H. Hagen, *Chemiker-Ztg.* **93**, 474 (1969).

6 F. Becke, *Int. J. Sulf. Chem. B* **6**, No 1, 77 (1971).

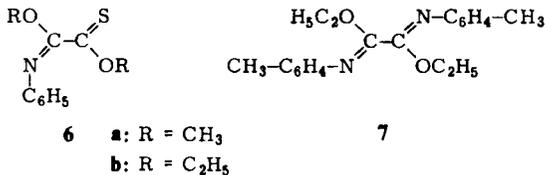
7 Badische Anilin- & Soda-Fabrik A.-G., Erf. F. Becke und H. Hagen, *Dtsch. Bundes-Pat.* 1270552 (16.1.1969).

8 Für eine vergleichbare intramolekulare H-Brücke s. z.B. W. Walter und K.-J. Reubke, *Chem. Ber.* **102**, 2117 (1969).

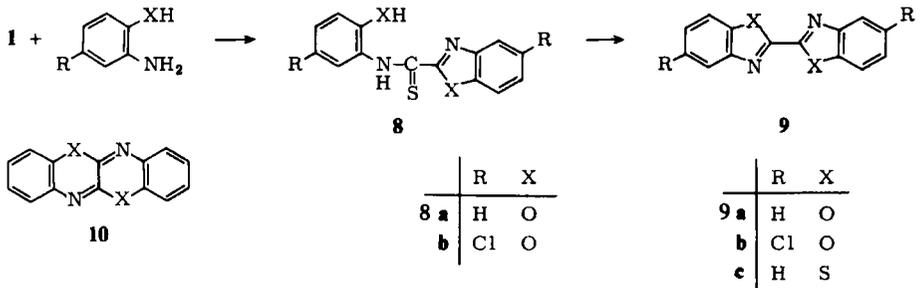
Das Dithiooxamid **3e** läßt sich durch Kochen in Methanol unter Zusatz einiger Tropfen Triäthylamin quantitativ zu 5,5'-Diamino-2,2'-bithiazolyl (**4**) cyclisieren. Die ebenfalls denkbare Struktur **5** ließ sich durch spektroskopischen Vergleich von **4** mit dem 4,4'-Dimethyl-2,2'-bithiazolyl⁹⁾ eindeutig ausschließen.



Die Umsetzung von primären aromatischen Aminen mit Dithionoxalestern verläuft nicht mehr einheitlich. In Äther erhält man noch hohe Ausbeuten an N,N'-Diaryl-dithiooxamid, wie die Beispiele **3k–3n** lehren. Voraussetzung sind offenbar konzentrierte Lösungen der Ausgangsstoffe in einem Lösungsmittel, aus dem sich das gebildete Dithiooxamid leicht kristallin abscheidet und damit das Reaktionsgleichgewicht zugunsten des Endproduktes verschiebt. In Alkohol wird bei stärkerer Verdünnung vornehmlich Schwefelwasserstoff eliminiert unter Bildung der Iminoester **6** und **7**, die sich im IR-Spektrum durch eine starke C=N-Absorption bei 1670 cm^{-1} auszeichnen.



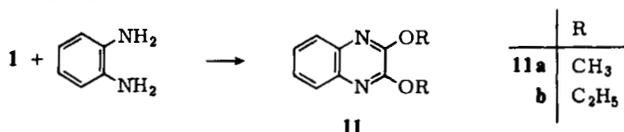
2 Mol *o*-Aminophenol und 2-Amino-4-chlorphenol reagieren bei 0° mit 1 Mol Dithionoxalsäureester **1** unter Zusatz katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zu den Benzoxazolen **8**, die beim Kochen in Äthanol quantitativ zu den 2,2'-Bibenzoxazolylen **9** cyclisieren. Bei Einsatz von *o*-Amino-thiophenol läßt sich die Zwischenstufe **8** nicht isolieren; es entsteht unmittelbar das 2,2'-Bibenzthiazolyl (**9c**).



9 P. Karrer, P. Leiser und W. Graf, *Helv. chim. Acta* 27, 624 (1944).

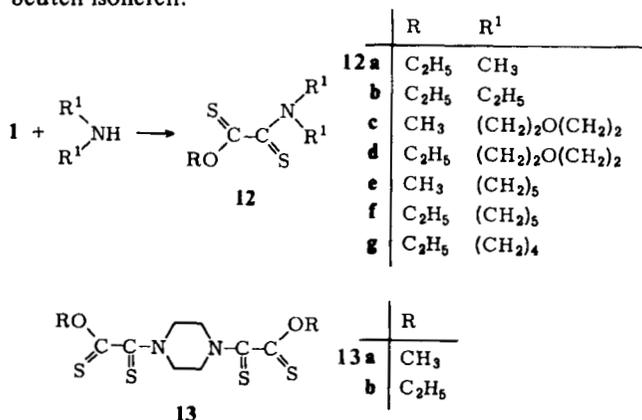
9a und **9c** sind bereits von *Weidinger* und *Kranz*¹⁰⁾ aus den Diiminoxalsäureestern erhalten worden. Diese Autoren erwähnen, daß **9a** mit einer von *Kehrmann*¹¹⁾ fälschlicherweise als das isomere Diphendioxazin **10** (X=O) angesprochenen Substanz identisch sei, ohne einen Strukturbeweis zu liefern. Erst *Hünig* und Mitarb.¹²⁾ legten kürzlich einwandfrei dar, daß Oxalsäurederivate mit *o*-Aminophenolen und *o*-Aminothiophenolen Verbindungen der Struktur **9** bilden, während mit *o*-Phenylendiamin ein Gemisch aus 20 % **9** (X=NH) und 80 % **10** (X=NH) entsteht.

Die Umsetzung von Dithionoxalsäureestern mit *o*-Phenylendiamin liefert kein Fluorflavin **10** (X=NH), sondern unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff bilden sich in hohen Ausbeuten die bereits bekannten¹³⁾ 2,3-Dialkoxychinoxaline **11**, die ebenfalls aus den 2,3-Dichlorchinoxalinen mit Alkalialkoholat gewonnen werden können.



B. Reaktion mit sekundären Aminen

Im Gegensatz zu primären Aminen reagieren sekundäre Amine mit Dithionoxalsäureestern **1** in zwei trennbaren Reaktionsschritten zu *N,N,N',N'*-tetrasubstituierten Dithiooxamiden. Nimmt man die Umsetzung bei 0° in wasserfreiem Äther vor, so läßt sich das halbseitige Substitutionsprodukt **12** und **13** in der Regel in guten Ausbeuten isolieren.



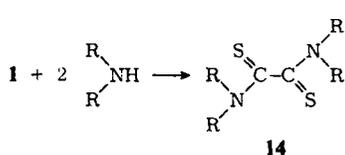
10 H. Weidinger und J. Kranz, Chem. Ber. 97, 1599 (1964).

11 F. Kehrmann und C. Bener, Helv. chim. Acta 8, 16 (1925).

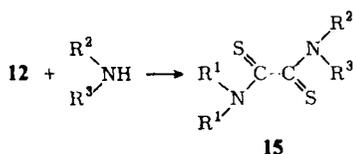
12 S. Hünig, D. Scheutzow, H. Schlaf und H. Quast, Liebigs Ann. Chem. 765, 110 (1972).

13 R. Patton und H.P. Schultz, J. Amer. chem. Soc. 73, 5899 (1951).

Arbeitet man hingegen bei erhöhter Temperatur mit 2 Mol sekundärem Amin auf 1 Mol Dithionoxalsäureester **1**, so entstehen die N,N,N',N'-tetrasubstituierten Dithiooxamide **14**. Letztere sind selbstverständlich auch aus **12** durch Umsetzung mit einem weiteren Mol sekundärem Amin zugänglich, wie das Beispiel **15a** zeigt. Bedeutsamer ist diese Reaktion jedoch zur Darstellung der N,N,N'-trisubstituierten Dithiooxamide **15b–15h**, die auf diesem Wege erstmals in hohen Ausbeuten gewonnen werden können.

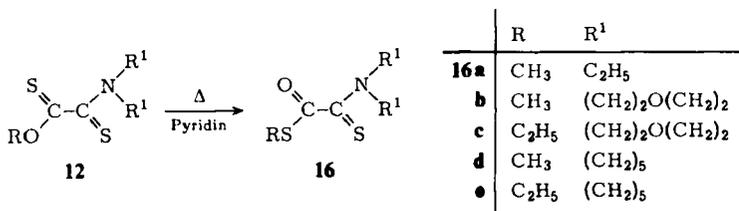


	R
14a	CH ₃
b	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
c	(CH ₂) ₄
d	(CH ₂) ₅

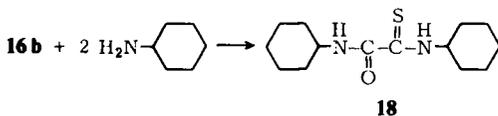
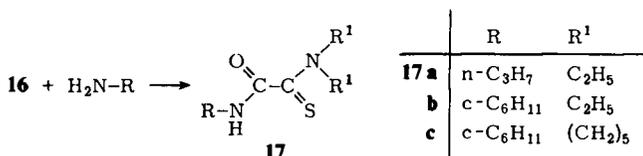


	R ¹	R ²	R ³
15a	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	H
c	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	c-C ₆ H ₁₁	H
d	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	n-C ₃ H ₇	H
e	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	i-C ₃ H ₇	H
f	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	H
g	(CH ₂) ₅	c-C ₆ H ₁₁	H
h	(CH ₂) ₅	n-C ₃ H ₇	H

In den ¹H-NMR-Spektren von **13**, **14** und **15** zeigen gleiche Substituenten an sek. Amidgruppen infolge des Doppelbindungscharakters der (R)₂N-C= -Bindung eine unterschiedliche chemische Verschiebung. Durch Temperaturerhöhung ließ sich häufig eine Koaleszenz dieser Signale feststellen. Auf eine quantitative Auswertung zur Berechnung der Aktivierungsenthalpie ΔG[‡] haben wir jedoch verzichtet, da zahlreiche vergleichbare Beispiele bekannt sind. Interessanter erschien uns die Beobachtung, daß die 2-Dialkylamino-dithiooxalsäure-O-alkylester **12** relativ leicht eine Thion-Thiol-Umlagerung zu den 2-Dialkylamino-dithiooxalsäure-S-alkylestern **16** eingehen. Einige flüssig anfallende Vertreter von **12** ließen sich durch Destillation nicht rein darstellen, da sie dabei bereits teilweise oder ganz isomerisierten. Wie wir schon bei den Oxalsäuredithionestern **1**¹⁾ fanden, wird diese Umlagerungstendenz durch Basen katalysiert. Bereits 20 min. Erwärmen in Pyridin auf dem Wasserbad genügt für den quantitativen Ablauf der Reaktion, der sich NMR-spektroskopisch besonders leicht durch die Hochfeldverschiebung des Signals von R (bei R=CH₃ etwa 1,7 ppm) verfolgen läßt. Auf diese Weise wurden **16a–16e** gewonnen.



Auch die Alkylmercaptogruppe in **16** lässt sich unter milden Bedingungen durch Amin substituieren. Dabei entstehen die N,N,N'-trisubstituierten Monothiooxamide **17**. Verwendet man einen Überschuss an primärem Amin, so wird bei wenig erhöhter Temperatur auch die sekundäre Aminogruppe leicht ausgetauscht, wie das Beispiel **18** zeigt.



Die vorstehend aufgeführten Reaktionen geben einen Eindruck von den vielfältigen Einsatzmöglichkeiten der Dithionoxalsäureester als Ausgangssubstanzen zur Gewinnung verschiedenartiger Mono- und Dithiooxamide. Damit ist u.E. erstmals ein sehr abwandlungsfähiger Weg aufgezeigt, der in hoher Ausbeute sehr reine Endprodukte liefert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie - Fonds der Chemie - danken wir vielmals für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren: PE 221 oder PE 237 Perkin-Elmer, ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60-A oder T 60 (Tetramethylsilan als inn. Stand., δ = 0,00 ppm). Schmp.: Linströmblock, nicht korrigiert.

N,N'-disubstituierte Dithiooxamide **3**

In eine Lösung von 0,02 Mol des Dithionoxalsäureesters **1** (R=CH₃ oder C₂H₅) in 15 ml trockenem Äther werden unter Rühren bei 0° 0,04 Mol primärenamins in 15 ml Äther getropft.

Tabelle 1: Analytische Daten der Thiooxamide 3, 12, 13, 14, 15, 16 und 17.

	Substanz	Ausbeute %	Schmp. ^o Sdp. ^o /Torr	Summenf. Molmasse
3e	N,N'-Bis-(cyanmethyl)- dithiooxamid	72	172 (Methanol)	C ₆ H ₆ N ₄ S ₂ 198,3
3f	N,N'-Bis-(cyanäthyl)- dithiooxamid	68	173 (Äthanol)	C ₈ H ₁₀ N ₄ S ₂ 226,3
3h	N,N'-Bis-(hydroxy- propyl)dithiooxamid	71	67 (Methanol)	C ₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂ 236,4
3i	N,N'-Bis-(carbomethoxy- methyl)dithio- oxamid	63	147 (Methanol)	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂ 264,3
3j	N,N'-Bis-(benzoyl- methyl)dithiooxamid	65	235 (THF)	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ 356,5
3m	N,N'-Bis-(p-methoxy- phenyl)dithiooxamid	89	154 (Benzol)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ 332,5
3n	N,N'-Bis-(p-bromphe- nyl)dithiooxamid	81	203 (Benzol)	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₂ S ₂ 430,2
12a	2-Dimethylamino- dithio-oxalsäure- O-äthylester	64	38 (Äther)	C ₆ H ₁₁ NOS ₂ 177,3
12b	2-Diäthylamino- dithio-oxalsäure- O-äthylester	59	105/0,05	C ₈ H ₁₅ NOS ₂ 205,3
12c	2-Morpholino- dithio-oxalsäure- O-äthylester	91	109 (Äthanol)	C ₇ H ₁₁ NO ₂ S ₂ 205,3
12d	2-Morpholino- dithio-oxalsäure- O-methylester	95	81 (Äthanol)	C ₈ H ₁₃ NO ₂ S ₂ 219,3
12e	2-Piperidino- dithio-oxalsäure- O-methylester	81	64 (Äthanol/Äther)	C ₈ H ₁₃ NOS ₂ 203,3

Analyse C	Ber.:				IR-Banden[cm ⁻¹]	
	Gef.:	N	S	Thioamid- B-Bande	andere Banden	
	H					
36,35	3,05	28,26		1498	3197 (NH)	
36,49	3,32	28,27			2252 (C≡N)	
42,46	4,45		28,33	1518	3199 (NH)	
42,58	4,49		28,44		2238 (C≡N)	
40,65	6,82	11,85		1510	3162 (NH)	
40,38	7,13	11,74				
36,35	4,58	10,60	24,26	1512	3229 (NH)	
36,17	4,77	10,35	23,95		1732 (C=O)	
60,65	4,52	7,85	17,99	1514	3196 (NH)	
60,49	4,49	7,82	17,93		1690 (C=O)	
57,80	4,85	8,42	19,28	1527	3065 (NH)	
57,48	4,88	8,33	18,86		1608 (Ring)	
39,08	2,34	6,51		1518	3063 (NH)	
38,90	2,50	6,74			1568 (Ring)	
40,65	6,25	7,90		1518	1230 (C=S)	
40,38	6,36	7,90			1024 (C=S)	
46,79	7,36	6,82		1503	1243 (C=S)	
47,16	7,22	6,96			1032 (C=S)	
40,95	5,40	6,82		1506	1264 (C=S)	
40,77	5,41	6,61			1018 (C=S)	
43,81	5,97	6,39		1497	1250 (C=S)	
43,60	5,86	6,38			1018 (C=S)	
47,26	6,44	6,89		1504	1248 (C=S)	
47,13	6,37	6,99			1005 (C=S)	

Fortsetzung Tab. 1

	Substanz	Ausbeute %	Schmp. ^o Sdp. ^o /Torr	Summenf. Molmasse
12f	2-Piperidino- dithio-oxalsäure- O-äthylester	89	58 (Äthanol/Äther)	C ₉ H ₁₅ NOS ₂ 217,4
12g	2-Pyrrolidino- dithio-oxalsäure- O-äthylester	65	75 (Äthanol)	C ₈ H ₁₃ NOS ₂ 203,3
13a	1,4-Bis-(2-meth- oxy-dithio- oxalyl)-piperazin	78	176 (Chloroform)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₄ 322,5
13b	1,4-Bis-(2-meth- oxy-dithio-oxal- piperazin	70	157 (Chloroform)	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₄ 350,6
14c	Dithiooxal-dipyr- rolidid	65	194 (Äthanol/CHCl ₃ 1 : 1)	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ S ₂ 228,4
14d	Dithiooxal-dipiperi- did	62	126 (Äthanol/CHCl ₃ 1 : 1)	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ S ₂ 256,4
15a	1-Dimethylamino-di- thiooxal-2-morpholid	66	114 (Methanol)	C ₈ H ₁₄ N ₂ OS ₂ 218,3
15b	N,N-Dimethyl-N'- cyclohexyldithio- oxamid	94	158 (Methanol)	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ S ₂ 230,4
15c	1-Cyclohexylamino- dithiooxal-2-morpholid	89	165 (Chloroform)	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ OS ₂ 272,4
15d	1-n-Propylamino-di- thiooxal-2-morpholid	67	148 (Chloroform)	C ₉ H ₁₆ N ₂ OS ₂ 232,4
15e	1-Propylamino- dithiooxal-2-morpholid	82	178 (Äthanol)	C ₉ H ₁₆ N ₂ OS ₂ 232,4
15f	1-Benzylamino-dithio- oxal-2-morpholid	72	125 (Äthanol)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS ₂ 280,4

Analyse C	Ber.: Gef.:		S	IR-Banden[cm ⁻¹]	
	H	N		Thioamid- B-Bande	andere Banden
49,73	6,96	6,44	29,50	1510	1250 (C=S)
49,21	7,33	6,49	29,61		1011 (C=S)
47,26	6,44	6,89	31,54	1500	1266 (C=S)
47,18	6,78	6,88	31,14		1026 (C=S)
37,24	4,38	8,69		1498	1234 (C=S)
37,51	4,54	8,59			1003 (C=S)
41,12	5,18	7,99		1493	1263 (C=S)
41,09	5,19	8,12			1004 (C=S)
52,59	7,06	12,27		1503	
52,29	6,99	12,44		1483	
56,21	7,86	10,92		1495	
56,28	8,12	10,95		1477	
44,01	6,46	12,83		1529	
43,89	6,78	12,81		1484	
52,13	7,87	12,16	27,83	1532	3190 (NH)
51,91	7,63	12,05	27,89		3031 (NH)
52,90	7,39	10,28		1531	3172 (NH)
52,53	7,64	10,39		1505	3013 (NH)
46,52	6,94	12,06	27,60	1553	3181 (NH)
46,52	6,97	12,41	27,72	1497	3020 (NH)
46,52	6,94	12,06		1527	3164 (NH)
46,81	7,15	12,39		1498	3009 (NH)
55,68	5,75	9,99		1525	3183 (NH)
55,70	6,01	9,87		1500	3018 (NH)

Fortsetzung Tab. 1

	Substanz	Ausbeute %	Schmp. ^o Sdp. ^o /Torr	Summenf. Molmasse
15g	1-Cyclohexylamino- dithiooxal-2-piperidid	71	180 (Äthanol)	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ S ₂ 270,5
15h	1-n-Propylamino- dithiooxal-2-pipe- ridid	78	121 (Äthanol)	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ S ₂ 230,4
16a	2-Diäthylamino- dithiooxalsäure- S-methylester	70	84/0,05	C ₇ H ₁₃ NOS ₂ 191,3
16b	2-Morpholino- dithiooxalsäure- S-methylester	96	73 (Methanol)	C ₇ H ₁₁ NO ₂ S ₂ 205,3
16c	2-Morpholino- dithiooxalsäure- S-äthylester	92	142/0,05	C ₈ H ₁₃ NO ₂ S ₂ 219,3
16d	2-Piperidino-dithio- oxalsäure-S- methylester	69	121/0,05	C ₈ H ₁₃ NOS ₂ 203,3
16e	2-Piperidino-dithio- oxalsäure- S-äthylester	71	132/0,01	C ₉ H ₁₅ NOS ₂ 217,4
17a	2-N,N-Diäthyl-1-N'- n-propyl-2-thiooxamid	62	73 (Äthanol)	C ₉ H ₁₈ N ₂ OS 202,3
17b	2-N,N-Diäthyl-1-N'- cyclohexyl-2-thio- oxamid	85	164 (Äthanol)	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ OS 242,4
17c	1-Cyclohexylamino- 2-thiooxal-2-piperidid	83	169 (Äthanol)	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ OS 254,4

Analyse C	Ber.:				IR-Banden[cm ⁻¹]	
	Gef.:	N	S	Thioamid- B-Bande	andere Banden	
	H					
57,73	8,20	10,36	23,71	1536	3180 (NH)	
57,44	8,55	10,00	23,84	1510	3025 (NH)	
52,13	7,87	12,16	27,83	1541	3172 (NH)	
52,21	7,90	12,18	27,66	1493	3025 (NH)	
43,95	6,85	7,32		1498	1656 (C=O)	
43,72	6,70	7,31				
40,95	5,40	6,82		1494	1665 (C=O)	
40,96	5,13	6,76				
43,81	5,97	6,39		1496	1666 (C=O)	
43,50	5,98	6,42				
47,26	6,44	6,89		1496	1661 (C=O)	
47,42	6,26	6,68				
49,73	6,96	6,44		1498	1663 (C=O)	
49,71	7,25	6,81				
53,43	8,97	13,85	15,85	1534	3287,3053 (NH)	
53,04	8,85	13,84	15,72	1502	1642 (C=O)	
59,46	9,15	11,56	13,23	1564	3227,3065 (NH)	
59,38	9,07	11,71	13,17	1509	1632 (C=O)	
61,38	8,72	11,01	12,60	1533	3276,3244 (NH)	
61,38	8,91	10,72	12,70	1502	1661 (C=O)	

Liegt das Amin handelsüblich als Salz vor (wie z.B. bei **3e**, **3f**, **3i** und **3j**), wird es mit einer äquimolaren Menge Alkalialkoholat freigesetzt und die filtrierte alkoholische Lösung zugetropft; auch bei gasförmigen Aminen verwendet man alkoholische Lösungen. Nach 1 Std. wird ausgefallenes **3** abfiltriert und das Filtrat zur Gewinnung weiterer Substanz i. Vak. eingengt.

Die bereits beschriebenen Produkte werden nachstehend aufgeführt, die übrigen finden sich in Tab. 1.

Dithiooxamid (3a): 74 % Ausb., Schmp. 140°, Zers. (Methanol), Lit.¹⁴): 140°, Zers.
N,N'-Dimethyldithiooxamid (3b): 71 % Ausb., Schmp. 140° (Methanol), Lit.¹⁴): 140°.
N,N'-Diisopropyldithiooxamid (3c): 81 % Ausb., Schmp. 104° (Methanol), Lit.³) 104-104,5°.
N,N'-Dicyclohexyldithiooxamid (3d): 84 % Ausb., Schmp. 149° (Äthanol/Benzol), Lit.³): 149-149,5°.
N,N'-Bis-(hydroxyäthyl)dithiooxamid (3g): 70 % Ausb., Schmp. 92° (Methanol), Lit.¹⁵): 89-91°, Lit.¹⁴): 93-94°.
N,N'-Diphenyldithiooxamid (3k): 73 % Ausb., 132° (Benzol), Lit.¹⁴): 134°, Lit.¹⁶): 133°.
N,N'-Di-p-tolyldithiooxamid (3l): 76 % Ausb., Schmp. 200° (Chloroform), Lit.¹⁷): 201°.

5,5'-Diamino-2,2'-bithiazolyl (4)

Eine methanolische Lösung von **3e** wird unter Zusatz von 5 Tropfen Triäthylamin 30 min. unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. quantitativ. Olivgrüne Kristalle vom Schmp. 240°, die stark grün-blau fluoreszierende Lösungen ergeben. - IR(KBr): 3388, 3262 und 3158 cm⁻¹ (ν NH₂), 1612 (δ NH₂).

C₆H₆N₄S₂ (198,3); Ber.: C 36,35 H 3,05 N 28,26 S 32,34; Gef.: C 36,19 H 3,06 N 28,21 S 32,72.

2-Phenylimino-1-thiooxalsäure-O-dimethylester (6a)

In eine Lösung von 9,31 g (0,1 Mol) Anilin in 300 ml Methanol werden bei Raumtemp. unter Rühren 15,0 g (0,1 Mol) Dithionoxalsäuredimethylester getropft. Nach 1 Std. filtriert man, engt i. Vak. ein, löst den öligen Rückstand in 200 ml Äther, schüttelt mit 1 proz. Salzsäure, mit 10 proz. Natronlauge sowie mehrmals mit Wasser durch und destilliert den Rückstand der Ätherphase. 7,95 g (38 % d. Th.) eines orangefarbenen Öles vom Sdp._{0,05}: 74° - IR(Film): 1668 cm⁻¹ (C=N), 1309, 1263 (C=S). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 3,87 und 3,82 ppm (s, CH₃).

C₁₀H₁₁NO₂S (209,3); Ber.: C 57,40 H 5,30 N 6,69; Gef.: C 57,20 H 5,38 N 6,62.

2-Phenylimino-1-thiooxalsäure-O-diäthylester (6b)

Aus 17,8 g (0,1 Mol) Dithionoxalsäurediäthylester in 300 ml Äthanol analog **6a**. 10,45 g (44 % d. Th.) eines orangefarbenen Öls vom Sdp._{0,05}: 85° - IR(Film): 1662 cm⁻¹ (C=N), 1304, 1265 (C=S). - ¹H-NMR(CCl₄): δ = 4,33 ppm (q) und 4,29 (q) sowie 1,38 (t) und 1,04 (t, 2 OCH₂CH₃).

C₁₂H₁₅NO₂S (237,3); Ber.: C 60,73 H 6,37 N 5,90 S 13,52; Gef.: C 60,84 H 6,68 N 6,08 S 13,12.

¹⁴ P. Ray und J. Xavier, J. Ind. chem. Soc. 38, 535 (1961).

¹⁵ H.M. Woodburn, W. Platek und E.L. Graminski, J. org. Chemistry 23, 319 (1958).

¹⁶ O. Wallach, Ber. dtsch. chem. Ges. 13, 527 (1880).

¹⁷ Beilstein 12 III, 2072.

Di-p-tolylimino-oxalsäurediäthylester (7)

Aus 17,8 g (0,1 Mol) Dithionoxalsäurediäthylester und 21,4 g (0,2 Mol) p-Toluidin analog **6a**. 11,7 g (36 % d. Th.) farblose Kristalle aus Petroläther vom Schmp. 78°. - IR (KBr): 1683 cm⁻¹, 1646 (C=N). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 4,19 ppm (q) und 1,27 (t, OCH₂CH₃) sowie 2,30 (s, CH₃).

C₂₀H₂₄N₂O₂ (324,4); Ber.: C 74,05 H 7,46 N 8,63; Gef.: C 74,14 H 7,54 N 8,49.

2-(N-2-Hydroxyphenyl-thiocarbamoyl)-benzoxazol (8a)

Zu einer Lösung von 10,9 g (0,1 Mol) o-Aminophenol und 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 75 ml Äther und 75 ml Äthanol tropft man unter Rühren bei 0° 0,05 Mol Dithionoxalsäureester **1**. Nach 2 Std. wird der Niederschlag in 200 ml Chloroform suspendiert und dreimal mit je 100 ml 10 proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Neutralisieren der wäßrig-alkalischen Phase mit 10 proz. Salzsäure extrahiert man diese portionsweise mit 300 ml Äther und kristallisiert den Rückstand der Ätherphase aus Äther/Tetrahydrofuran (1 : 1) um. 10,55 g (78 % d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 209°. - IR (KBr): 3320 cm⁻¹ (NH), 3075 (OH), 1603 (Ring) 1558, 1538 (Thioamid).

C₁₄H₁₀N₂O₂S (270,3); Ber.: C 62,20 H 3,73 N 10,36 S 11,86; Gef.: C 62,24 H 3,71 N 10,16 S 11,81.

5-Chlor-2-(N-5-chlor-2-hydroxyphenyl-thiocarbamoyl)-benzoxazol (8b)

Analog **8a** mit 0,1 Mol 2-Amino-4-chlorphenol. 13,9 g (82 % d. Th.) orangefarbene Kristalle aus Tetrahydrofuran vom Schmp. 232°. - IR (KBr): 3313 cm⁻¹ (NH), 3088 (OH), 1598 (Ring), 1536 (Thioamid).

C₁₄H₈Cl₂N₂O₂S (339,2); Ber.: C 49,57 H 2,38 N 8,26; Gef.: C 49,95 H 2,14 N 8,27.

2,2'-Bibenzoxazolyl (9a)

8a wird in Äthanol gelöst 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird aus Chloroform umkristallisiert. Ausb. quantitativ; blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 260° Lit.¹⁰⁾: 256–257°.

C₁₄H₈N₂O₂ (236,2); Ber.: C 71,18 H 3,41 N 11,86; Gef.: C 71,29 H 3,65 N 11,90.

5,5'-Dichlor-2,2'-bibenzoxazolyl (9b)

Analog **9a** aus **8b** in quant. Ausb.. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 273° (Chloroform). IR (KBr): 3080 cm⁻¹, 3052, 1876, 1850, 1595, 1539.

C₁₄H₆Cl₂N₂O₂ (305,1); Ber.: C 55,11 H 1,98 N 9,18; Gef.: C 55,03 H 1,96 N 9,27.

2,2'-Bibenzthiazolyl (9c)

Zu einer Lösung von 12,5 g (0,1 Mol) o-Aminothiophenol und 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 75 ml Äther und 75 ml Äthanol tropft man unter Rühren bei Raumtemp. 0,05 Mol **1**. Nach 2 Std. wird filtriert und durch Einengen des Filtrats weitere Substanz gewonnen. 8,85 g (66 % d. Th.) blaßgelbe Blättchen aus Dimethylformamid vom Schmp. 306°, Lit.¹⁰⁾: 300–302°.

C₁₄H₈N₂S₂ (268,4); Ber.: C 62,66 H 3,00 N 10,44 S 23,90; Gef.: C 62,80 H 2,99 N 10,73 S 23,94.

2,3-Dimethoxychinoxalin (11a)

Zu einer Lösung von 1,08 g (0,01 Mol) *o*-Phenylendiamin in 30 ml Methanol werden unter Rühren bei 0° 1,5 g (0,01 Mol) **1a** in 10 ml Methanol getropft. Nach 30 min. dampft man i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Petroläther um. 1,58 g (83 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 93°, Lit.¹³⁾: 92–93°.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190,2); Ber.: C 63,15 H 5,30 N 14,73; Gef.: C 63,32 H 5,29 N 14,40.

2,3-Diäthoxychinoxalin (11b)

Analog **11a** mit 1,78 g (0,01 Mol) **1b** in Äthanol. 1,7 g (78 % d. Th.) farblose Kristalle aus Petroläther vom Schmp. 78°, Lit.¹³⁾: 77–78°.

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,3); Ber.: C 66,04 H 6,47 N 12,84; Gef.: C 66,25 H 6,40 N 12,85.

2-Dialkylamino-dithiooxalsäure-O-alkylester 12 und 13

Zu einer Lösung von 0,01 Mol sek. Amin in 5 ml trockenem Äther werden bei 0° unter Rühren 0,01 Mol **1** in 5 ml Äther getropft. In der Regel scheidet sich **12** kristallin ab, andernfalls wird nach 30 min. i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert oder aus Äther, Äthanol, Äther/Äthanol (1 : 1) bzw. Chloroform umkristallisiert. Die erhaltenen Produkte (orangefarbene Flüssigkeiten oder gelbe Kristalle) sind in Tab. 1 aufgeführt.

***N,N,N',N'*-Tetraalkyldithiooxamide 14**

Zu einer Lösung von 1,5 g (0,01 Mol) **1a**¹⁸⁾ in 10 ml Äthanol werden unter Rühren bei Raumtemp. 0,02 Mol sek. Amin in 10 ml Äthanol getropft. Anschließend kocht man noch 1 Std. unter Rückfluß, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand um. Die bereits bekannten Produkte sind nachstehend aufgeführt, die übrigen finden sich in Tab. 1.

N,N,N',N'-Tetramethyldithiooxamid (**14a**) 68 % Ausb., Schmp. 136° (Methanol), Lit.¹⁹⁾: 137°.

Dithiooxal-dimorpholid (**14b**): 72 % Ausb., Schmp. 254° (Äthanol/Benzol 1 : 1), Lit.²⁰⁾: 253–254°.

***N,N,N'*-Trialkyldithiooxamide 15**

Zu einer Lösung von 0,02 Mol 2-Dialkylamino-dithiooxalsäure-O-alkylester **12** in einer gerade ausreichenden Menge Äther oder Äther/Äthanol tropft man bei +10° unter Rühren 0,02 Mol eines primärenamins in 5 ml Äther. Nach 30 min. wird der Niederschlag abfiltriert und durch Einengen des Filtrats weiteres Produkt gewonnen. Die erhaltenen blaßgelben Substanzen sind in Tab. 1 aufgeführt.

18 Die zweifache Substitution der CH_3O -Gruppe erfolgt bei hoch gereinigtem **1a** nur sehr langsam. Daher ist es ratsam, das bei der Darstellung¹⁾ von **1a** anfallende Rohprodukt nur einfach zu destillieren, weil darin enthaltene Verunreinigungen die zweifache Substitution katalysieren.

19 H.L. Klöpping und G.J.M. van der Kerk, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 70, 917 (1951).

20 F.H. McMillan und J.A. King, J. Amer. chem. Soc. 69, 1207 (1947).

2-Dialkylamino-dithiooxalesäure-S-alkylester 16

16a entsteht bereits durch Destillation des rohen 2-Diäthylamino-dithiooxalsäure-O-methyl-esters. Sonst werden 0,02 Mol **12** in 20 ml Pyridin 20 min. unter Rückfluß erhitzt, mit 50 ml Benzol versetzt und nach Zugabe von Eiswürfeln mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, i. Vak. eingedampft und der Rückstand destilliert (orangefarbenes Öl) oder umkristallisiert (blaßgelbe Kristalle). Die erhaltenen Substanzen sind in Tab. 1 aufgeführt.

N,N,N'-Trialkyl-monothiooxamide 17 und 18

17a–17c (farblose bis blaßgelbe Kristalle) wurden analog **15** aus 0,02 Mol **16** dargestellt. Zur Gewinnung von N,N'-Dicyclohexylthiooxamid (**18**) wurden 0,02 Mol **16b** in 30 ml Äthanol mit 0,05 Mol Cyclohexylamin 30 min. auf 40–50° erwärmt: Zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 165°, Lit.²¹⁾: 165°.

21 B. Milligan und J.M. Swan, J. chem. Soc. (London) 1959, 2969.

Anschrift: Prof. Dr. Klaus Hartke, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 501]

N. Blažević und F. Zymalkowski*)

Stereoselektive Synthesen der diastereomeren D,L-3-(p-Fluorphenyl)-serine und -isoserine

Aus der Pharmazeutisch-Biochemischen Fakultät der Universität Zagreb, Jugoslawien, und dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 7. Oktober 1974)

Für die Titelverbindungen, die chemotherapeutische Aktivität erwarten lassen, werden gezielte Synthesen der jeweiligen threo- und erythro-Formen beschrieben.

Stereoselective Syntheses of the Diastereomeric D,L-3-(p-Fluorophenyl)-serines and -isoserines

Selective syntheses of the title compounds with expected chemotherapeutical activity are described.

* Meinem lieben Kollegen, Herrn Prof. Dr. H. Auterhoff, mit guten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.